

НАУКА **В мире**

Обзор журналов
Nature, PNAS, Science

Номер 13 (1)
16 декабря 2014 г.

Александр Ильичев:
«Я уверен, вакцина, способная
остановить эпидемию СПИДа,
будет создана в ближайшее время»

стр. 6

Российские ученые создали новый тип
наноструктурных волокон, которые позволяют
делать лазеры с уникальными характеристиками.
Комментарий Юлии Скибиной

стр. 10

Ген β -катенина регулирует
депрессию, изменяя
уровень микроРНК
в клетках прилежащих
ядер

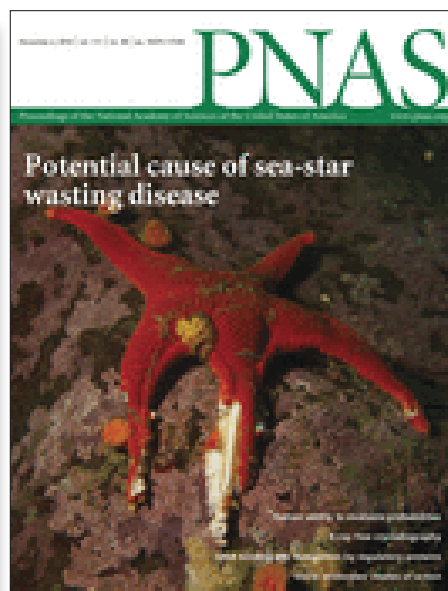
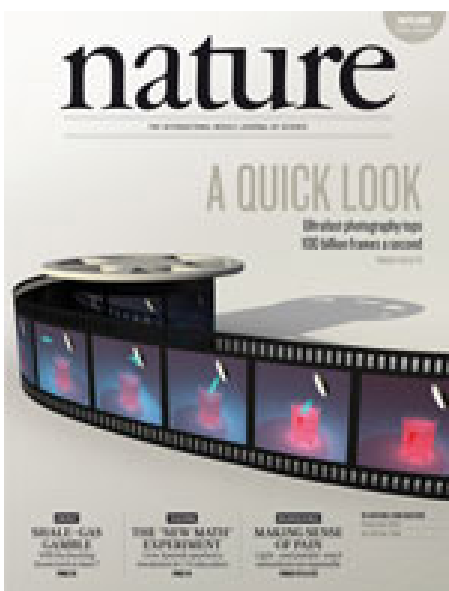
стр. 35

С помощью лазера
на свободных электронах
реализована технология
фемтосекундной
кристаллографии

стр. 54

Летняя подработка
для подростков снижает
уровень насилия
в неблагополучных
районах Чикаго

стр. 65



ЖУРНАЛ «НАУКА В МИРЕ» № 13 (1)

16 декабря 2014 года
Издается еженедельно

УЧРЕДИТЕЛЬ

Общероссийская общественная организация
«Российская ассоциация содействия науке»

Свидетельство о регистрации СМИ:
Эл № ФС77-59570 от 10 октября 2014 года

**ПРЕДСЕДАТЕЛЬ ПРЕЗИДИУМА RASCH**

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

ПЛЕНУМ RASCH

Виктор Лазаревич АКСЕНОВ,
директор Петербургского института
ядерной физики им. Б.П. Константинова

Жорес Иванович АЛФЕРОВ,
академик РАН, вице-президент РАН,
член Комитета Государственной Думы
по науке и наукоемким технологиям

Лев Яковлевич БОРКИН,
почетный председатель Правления
Санкт-Петербургского союза ученых

Максим Валерьевич ВИКТОРОВ,
первый заместитель председателя
Президиума Российской ассоциации
содействия науке, председатель
Совета Фонда инвестиционных программ

Олег Васильевич ИНШАКОВ,
президент Волгоградского государственного
университета

Александр Николаевич КАНЬШИН,
председатель Совета Национальной ассоциации
объединений офицеров запаса
Вооруженных Сил РФ

Михаил Валентинович КОВАЛЬЧУК,
член-корреспондент РАН, директор
НИЦ «Курчатовский институт»

Николай Александрович КОЛЧАНОВ,
академик РАН, директор Института
цитологии и генетики СО РАН

Юрий Николаевич КУЛЬЧИН,
академик РАН, директор Института автоматики
и процессов управления ДВО РАН

Андрей Викторович ЛОГИНОВ,
заместитель руководителя Аппарата
Правительства РФ

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

Вера Александровна МЫСИНА,
старший научный сотрудник
Института общей генетики РАН

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

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

ИЗДАТЕЛЬ ЖУРНАЛА

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

Генеральный 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

Старшие научные редакторы реферативной части:

Александр Станиславович ЕЛСАКОВ

Редакторы-референты

Братцева А.Л., Дедков Г.В., Дотолева К.С., Дронова А.М.,
Жармухамедов С.К., Константинова М.В.,
Корепанов А.П., Кутукова Е.А., Лим Д.А., Лупачева Н.В.,
Моисеев А.В., Мохосоев И.М., Образцов А.Б.,
Ольховик А.Ю., Панова Т.В., Петухов С.П.,
Пихновский Д.С., Раков В.Н., Ружицкий В.И.,
Сварник О.Е., Сидоров Р.П., Стрекопытов В.В.,
Суязова П.А., Шустикова Л.А., Щеголев А.Е.,
Якименко А.В., Ястребов С.А.

Выпускающий редактор

Александр Станиславович ЕЛСАКОВ

Адрес редакции (для переписки):

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

e-mail: naukavmire@allrussia.ru

сайт RASCH: russian-science.com

Информационная продукция для детей,
достигших возраста двенадцати лет.

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

Читайте в этом номере:

Информационное поле

4 От редакции

Самое интересное в рефератах

Топ-10 статей текущего номера

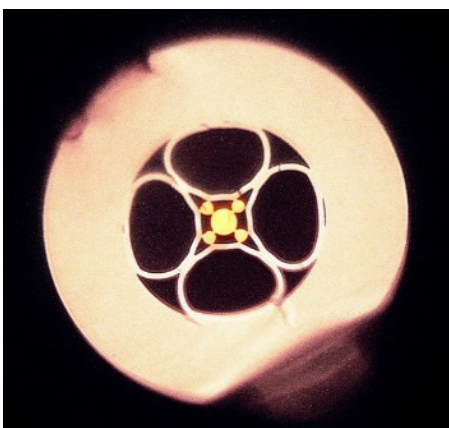
5 Новости

Новые перспективы нового материала

Графен, непроницаемый для газов и даже электронов, легко пропускает протоны

Управление «фемторисками»

В XXI в. на мировую арену выходят новые виды рисков, с которыми человечество прежде не сталкивалось. Методы работы с ними предложены российскими учеными



6 От первого лица

Изоощренная защита

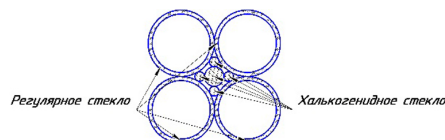
Разработка вакцины от СПИДа — настоящий вызов для ученых. Российские разработчики вызов приняли и достигли впечатляющих результатов



10 Комментарий эксперта

Суперконтинуум из нановолокон

Российские ученые создали новый тип наноструктурных волокон, которые позволят делать лазеры с уникальными характеристиками и существенно расширить возможности метрологии



Nature · PNAS · Science: рефераты статей

14 Естественные и точные науки

33 Медицинские науки и общественное здравоохранение

50 Гуманитарные науки

51 Техника и технологии

61 Социальные науки

68 Сельскохозяйственные науки

Самое интересное в рефератах

Топ-10 статей текущего номера

- 1. Наночастицы и метастазы.** Разработан оригинальный метод обнаружения свободно плавающих в крови раковых клеток — предшественников метастазов. Золотые наночастицы с прикрепленными к ним фрагментами одноцепочечной ДНК проникают в клетки крови и начинают светиться, если внутри клетки присутствует мРНК специфичных для раковых клеток генов. *Реферат на с. 54.*
- 2. Механизм депрессии.** Обнаружили и детально исследовали сигнальные связи гена, который обеспечивает защиту от депрессии. Вообще, ген бета-катенина имеет множество жизненно важных функций. Его экспрессия в нейронах особой структуры головного мозга — прилежащего ядра — оказалась напрямую связана как с уровнем депрессии у людей, так и со способностью мышей справляться с социальным и другими видами стресса. *С. 35.*
- 3. Прозрачный и под давлением.** Тетраборид железа удалось перевести из металлической (точнее сверхпроводящей) фазы в фазу с полупроводниковыми свойствами путем деформации кристаллической решетки высоким давлением. Авторы утверждают, что теперь можно планировать эксперимент, в котором обычный металл будет становиться прозрачным при сжатии. *С. 59.*
- 4. «Глина» для псевдоконденсаторов.** Электрохимические конденсаторы (псевдоконденсаторы) считаются одной из альтернатив аккумуляторам в качестве элементов питания для портативной электроники. Предложен технологичный материал для их изготовления. «Глина» из двумерных листов карбида титана легко поддается обработке, как обычная глина, и имеет объемную емкость 900 фарад на см³. *С. 51.*
- 5. Сверхбыстрая фотография.** Разработан метод получения изображений со скоростью до 100 миллиардов кадров в секунду. С помощью такой камеры засняли «гонку» фотонов в двух разных средах и несколько других скоростных физических явлений. *С. 51.*
- 6. «Сердечные финансы».** В работе показали отрицательную корреляцию между баллами личного кредитного рейтинга (методика анализа надежности человека как заемщика) и риском сердечно-сосудистых заболеваний. Т. е., если кредитная история у человека хорошая, то и сердце, скорее всего, окажется здоровым. Причем и будущая финансовая аккуратность и риск инфаркта оказались связаны с параметрами личности, которые формируются в детстве. *С. 67.*
- 7. Фемтосекундная кристаллография.** С использованием рентгеновского лазера на свободных электронах и высокоточного гониометра разработан подход для рентгеноструктурных исследований белков, чувствительных к облучению. *С. 54.*
- 8. Пограничный возраст.** В работе доказали, что приближаясь к концу каждого десятилетнего интервала жизни, люди начинают пересматривать ориентиры и цели. В возрасте 29, 39, 49 и т. д. лет люди больше задумываются о смысле жизни, чаще ищут внебрачных связей и даже марафон бегут быстрее. *С. 65.*
- 9. Неферментная оксидаза.** Авторы искали — и нашли — небелковые органические вещества биологического происхождения, которые обладают каталитической активностью. Доказана оксидазная активность ароматического соединения актинородина, выделенного из грибов. Предполагается, что именно это объясняет антибиотические свойства данного вещества. *С. 56.*
- 10. Работа облагораживает.** На большой выборке неблагополучных подростков из Чикаго авторы показали, что кратковременная работа в период летних каникул на 43% снижает уровень преступлений, связанных с насилием. Для эксперимента «детешек» трудоустроивали по специальной программе. *С. 65.*

Новые перспективы нового материала

Графен, непроницаемый для газов и даже электронов, легко пропускает протоны

Размеры и масса современной мобильной электроники, да и множества других устройств, во многом ограничиваются аккумуляторами. Совершить важный прорыв в этой области, существенно усовершенствовав электрохимические батареи, поможет новая работа ведущей команды исследователей графена — Андрея Гейма, Михаила Кацнельсона и их соавторов, — опубликованная в свежем номере журнала Nature.

Графен, впервые полученный всего 10 лет назад, сегодня на слуху у всех — прежде всего, благодаря своим поразительным физическим и химическим свойствам. Эта двухмерная форма углерода, состоящая из слоя толщиной всего в один атом, отличается невероятной прочностью, высокой электро- и теплопроводностью. Известны и барьерные свойства графена: чтобы проникнуть сквозь графеновую мембрану, даже мельчайшему из атомов — водороду требуется время, сравнимое со временем жизни Вселенной.

Однако достаточно удалить из водорода электрон — и все изменится. Эксперименты показали, что, вопреки ожиданиям ученых и предварительным теоретическим построениям, протоны проникают сквозь одноатомный слой графена с удивительной легкостью. Еще более ускоряет этот процесс повышение температуры и покрытие материала наночастицами платины. Открытие делает графен еще более перспективным для использования в составе протонообменных мембран, которые лежат в основе современных топливных элементов.

В этих электрохимических источниках для выработки электричества используется реакция водорода с кислородом. Их естественным аналогом служат митохондрии клеток — и, подобно митохондриям, топливные элементы полностью зависят от свойств протонообменной мембраны, ее способностей регулировать поток протонов, оставаясь непроницаемой для остальных частиц. Именно поэтому обнаруженные физиками новые свойства графена не только важны с исследовательской точки зрения, но и позволяют надеяться на существенный прогресс в создании источников энергии нового поколения.

Источник: Proton transport through one-atom-thick crystals. S. Hu, et al. Nature. 2014. No 516. P. 227—230.

Управление «фемторисками»

В XXI в. на мировую арену выходят новые виды рисков, с которыми человечество прежде не сталкивалось. Методы работы с ними предложены российскими учеными

Процесс глобализации, начавшийся несколько столетий назад, продолжается все более возрастающими темпами. За последние годы мировое сообщество стало как никогда взаимосвязанным — и взаимозависимым. В связи с этим оно сталкивается со множеством новых, ранее неизвестных вызовов, от быстрого и адекватного ответа на которые зависит его дальнейшее развитие, а возможно, и само существование.

В недавней публикации, вышедшей в журнале PNAS, российские социологи и математики, а также их коллеги из Европы и США, подчеркивают, что «актерами» (действующими единицами) этих процессов зачастую выступают субъекты, лежащие за рамками традиционных институтов, в том числе государственных. Это могут быть лица и организации, занимающиеся контрабандной торговлей, ведущие агрессивную, нерегулируемую законодательством финансовую деятельность, террористические и диссидентские группы, в том числе имеющие доступ к секретной и конфиденциальной информации. Другой род «актеров» — культурные и технологические явления современного мира, такие как проблема глобального потепления, новые коммуникационные технологии и т. п.

Некоторые из этих новых социальных эффектов могут быть незначительными на фоне устоявшихся властных институтов, могут действовать незаметно в больших масштабах времени, однако способны вносить заметные поправки в осмысление и практику международных отношений. Они образуют сложные сети обратных связей и взаимодействий между отдельными агентами и группами. Создаваемые ими риски авторы называют «фемторисками», подчеркивая две важные их характеристики.

Во-первых, тот факт, что незаметные по-отдельности, становясь частью сложной адаптивной системы «актеры» фемторисков способны быстро меняться, «реагировать» на опыт и вести к четко определенным результатам. Стратегически их взаимодействие приводит к росту нестабильности, в том числе глобальной. Во-вторых, поскольку их влияние вырастает именно из комплексных взаимодействий между различными системами (социальными, финансовыми, политическими, технологическими, экологическими и проч.), фемториски представляют серьезную проблему для стандартных методов оценки и управления рисками. Каскады вытекающих из них следствий моментально распространяются за пределы искусственно сконструированных социальных систем.

Рассмотрев эти особенности, авторы приходят к выводу о необходимости создания новых подходов к оценке и управлению рисками в сфере международных отношений, в основу которых могут быть положены принципы и законы эволюции и адаптации естественных экосистем.

Источник: Dealing with femtorisks in international relations. PNAS. 2014. Vol. 111. No 49. P. 17356—17362.

Изощренная защита

Разработка вакцины от СПИДа — настоящий вызов для ученых. Российские разработчики вызов приняли и достигли впечатляющих результатов

Болезнь легче предупредить, чем лечить. Этот принцип еще более справедлив, если дело касается эпидемических заболеваний. Со времен Луи Пастера и до наших дней самым эффективным методом предупреждения массовых эпидемий считается вакцинация, т. е. формирование защитного иммунного барьера у всех, кто находится в зоне риска. Эпидемия СПИДа, смертельного заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), поставила перед учеными всего мира множество новых проблем. Одна из особенностей этого вируса в том, что эффективную вакцину против него до сих пор получить не удавалось. Что сделано, какие есть трудности и каков вклад российских ученых в защиту человечества от этой глобальной угрозы рассказывает *Александр Алексеевич Ильичев*, заведующий отделом биоинженерии Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор».

— Прежде всего, каков масштаб эпидемии СПИДа сегодня? За что борются ученые в своих попытках создать вакцину против ВИЧ?

— В настоящее время в мире зарегистрировано более 35 млн ВИЧ-инфицированных, из них в России — 850 тысяч. Эпидемию остановить не удастся, число заболевших по всему миру продолжает увеличиваться. Однако среди развитых стран — в Большой двадцатке и БРИКС — рост заболеваемости отмечается только в России.

Помимо социальной, проблема имеет и экономическую составляющую. Дело в том, что основной метод лечения ВИЧ-инфекции состоит в приеме антиретровирусных препаратов, которые стоят довольно дорого. Терапия носит пожизненный характер, т. е. человек должен принимать лекарства постоянно на протяжении всей оставшейся жизни. Скажем, в России антиретровирусную терапию получают более 100 тысяч человек. Государству это обходится в более чем 17 млрд рублей ежегодно. И при этом только около 30% людей, нуждающихся в лечении, получают его.

— А в чем сложность в разработке вакцины? Почему нельзя взять, условно, «убитый» вирус и иммунизировать человека таким простым препаратом?

— Сложность в биологии самого вируса: он очень быстро меняется. Например, вы знаете, что для профилактики гриппа прививку надо делать каждый год. И каждый год вакцина новая, специфичная к очередной «коллекции» вариаций вирусных белков. А у ВИЧ степень изменчивости в сотни и тысячи раз выше, чем у вируса гриппа. Поэтому традиционный подход оказывается неэффективен. Есть и другие, более сложные особенности ВИЧ: его способность ускользать от действия адаптивного иммунитета, раннее формирование латентного вирусного резервуара, отсутствие четких иммунных коррелятов защиты — все это представляет собой огромную проблему на пути разработки вакцины.

«У ВИЧ степень изменчивости в сотни и тысячи раз выше, чем у вируса гриппа.

— Получается, задача не имеет решения?

— Во все нет. Первые положительные результаты клинических испытаний комбинированной вакцины против ВИЧ-1 были опубликованы еще в 2009 году (вакцина «RV 144» разработка фирм VaxGen и Sanofi Pasteur — *Ред.*) Эти испытания, проведенные в

Таиланде, показали, что вакцина обеспечивала хотя и скромный, но достоверный уровень защиты (31%). Стало ясно, что в принципе путь разработки вакцин имеет перспективу. При этом необходимо одновременно стимулировать как вирус-нейтрализующие антитела (синтез которых осуществляют В-клетки), так и цитотоксический ответ, который обеспечивает разрушение уже инфицированных вирусом клеток с помощью вирус-специфических Т-лимфоцитов.

Известно, что за индукцию иммунного ответа отвечают отдельные фрагменты вирусных белков, которые называют эпитопами. На наш взгляд, один из наиболее обещающих подходов к созданию нового поколения надежных и безопасных вакцин против ВИЧ-1 связан с созданием искусственных полиэпитопных вакцин на основе специально отобранных В- и Т-клеточных эпитопов. Такие вакцины будут содержать только те эпитопы, которые необходимы для формирования протективного специфического иммунитета, и будут лишены недостатков, присущих субъединичным вакцинам, а также вакцинам, разрабатываемым на основе аттенуированного или инактивированного вируса.

Общая схема разработки следующая. Вначале проводится анализ структуры вирусных белков и отбираются наиболее важные в иммунологическом плане эпитопы. При этом отбрасываются те эпитопы, которые могут вызвать нежелательные последствия. Затем осуществляется компьютерное моделирование искусственной белковой молекулы и рассчитывается соответствующая нуклеотидная последовательность искусственного гена. Ген синтезируют *in vitro* путем химико-ферментативного синтеза и встраивают в подходящую векторную молекулу для наработки искусственного белка клетками бактерий, животных или растений (рис. 1). Из этих клеток полиэпи-

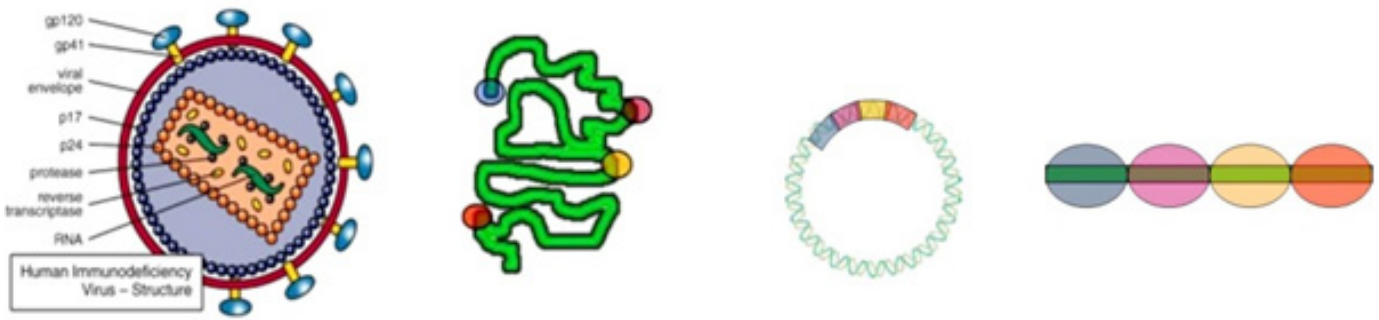


Рис. 1. Разработка искусственного полиэпитопного иммуногена

топный белок экстрагируют, очищают и используют для создания вакцины.

При конструировании полиэпитопных иммуногенов, на основе которых будут создаваться конечные формы вакцин, необходимо учитывать, что технологии конструирования Т- и В-клеточных иммуногенов принципиально различаются. Так, для стимуляции ВИЧ-специфических антител большое значение имеет пространственная конформация В-клеточных эпитопов, включенных в состав искусственного иммуногена, и их расположение в структуре искусственного белка. Весьма важно, чтобы выбранные эпитопы не были спрятаны внутри белковой молекулы, а экспонировались бы на ее поверхности. В случае индукции гуморального В-клеточного ответа наиболее естественным путем представления антигена является полная белковая молекула.

«Необходимо одновременно стимулировать как выработку антител, нейтрализующих вирус, так и цитотоксический ответ, т. е. уничтожение уже инфицированных вирусом клеток.

Для стимуляции цитотоксических Т-лимфоцитов расположение Т-клеточных эпитопов в составе белковой молекулы не имеет значения, поскольку их представление иммунной системе происходит не в составе белковой молекулы, а в виде отдельных пептидов размеров в 8–10 аминокислотных остатков, ассоциированных с молекулами главного комплекса гистосовместимости I класса (МНС, major histocompatibility complex). Для человека это молекулы HLA (human lymphocyte antigen, лимфоцитарный антиген человека). Поэтому в случае действия Т-клеточной вакцины

определяющим является процессинг, «переваривание» иммуногена до индивидуальных Т-клеточных эпитопов, который осуществляется в специальных органеллах клетки — протеасомах. Затем «переваренный» до отдельных фрагментов иммуногенный белок презентруется иммунной системе в составе HLA-антигенов I класса. Чтобы обеспечить правильный процессинг, вакцина, индуцирующая ответы цитотоксических Т-клеток, должна конструироваться в формате ДНК-вакцины. То есть ген, кодирующий иммуногенный белок, встраивается с помощью плазмиды в ДНК клеток иммунной системы. Только в этом случае обеспечивается необходимый процессинг белка и связывание образующихся пептидов (Т-клеточных эпитопов) с молекулами МНС I класса.

— Теперь примерно понятно как надо проектировать вакцину. А как сделали вы?

— Первый полученный нами иммуноген был назван ТВ1 (Т- и В-клеточный иммуноген). Он включает 4 Т-клеточных эпитопа, 5 В-клеточных нейтрализующих эпитопов и сконструирован в виде белков с заранее заданной третичной структурой. Белок ТВ1, прежде всего, проектировался для индукции В-клеточного ответа, поэтому предсказанная структура эпитопов в составе белковой молекулы должна была обеспечить их распознавание иммунной системой и высокий уровень ответа. И действительно, созданный нами искусственный белок имел иммунологическую активность, поскольку его узнавали антитела из сыворотки инфицированных ВИЧ-1. Кроме того, впервые для белка с гипотетически заданной третичной структурой были выращены кристаллы. Кстати, для этого белок ТВ1 передавался на МКС, где в условиях отсутствия гравитации и удалось в конечном счете получить их. Поскольку

известно, что только природные белки способны к кристаллизации, этот факт является подтверждением того, что белок ТВ1 по своей структуре подобен природным белкам. И самое главное, у мышей и обезьян, иммунизированных белком ТВ1, регистрируется появление ВИЧ-специфических антител, обладающих способностью нейтрализовать вирус ВИЧ-1 на культуре клеток человека.

Второй разработанный нами искусственный полиэпитопный иммуноген ТСИ (Т-клеточный иммуноген) предназначен для стимуляции Т-клеточного иммунитета. При его конструировании были выбраны эпитопы, высоко консервативные среди 3 основных субтипов ВИЧ-1, распространенных в мире, что может позволить обойти высокую вариабельность вируса. Чтобы выбранные эпитопы не обладали способностью индуцировать аутоиммунные реакции, были исключены нежелательные эпитопы, имеющие сходство с белками человека. Спроектированный белок ТСИ содержит более 80 оптимально подобранных Т-клеточных эпитопов и является самым представительным среди известных полиэпитопных конструкций для индукции ответа цитотоксических Т-лимфоцитов.

Как говорилось выше, в случае искусственных иммуногенов для индукции Т-клеточного ответа необходимо обеспечить эндогенную (внутриклеточную) экспрессию искусственного белка, что может быть достигнуто с помощью генетической иммунизации. Именно такой способ иммунизации был использован в нашей работе при создании ДНК-вакцины: плазмидная конструкция pcDNA-TSI несет ген, кодирующий белок ТСИ.

— Как можно догадаться из названия, КомбиВИЧвак — это «два в одном», т. е. комбинированная вакцина, объединяющая два иммуногена в одной конструкции, так?

— Несмотря на то, что в настоящее время все еще нет четкого ответа на вопрос, какой компонент иммунного ответа играет ведущую роль в защите от ВИЧ-1, мы считаем, что эффективная вакцина должна индуцировать как специфические цитотоксические ответы, так и высокий уровень антител, обладающих вирус-нейтрализующей активностью. С этой целью мы сконструировали комбинированную вакцину КомбиВИЧвак, объединяющую полиэпитопные В- и Т-клеточные иммуногены ТВ1 и ТС1.

Вакцина КомбиВИЧвак представляет собой искусственные частицы диаметром от 40 до 100 нм, в центре которых находится плазмидная ДНК pcDNA-TС1, а на поверхности — белок ТВ1, конъюгированный с полимером глюкозы (рис. 2). Таким образом, частицы КомбиВИЧвак сравнимы по своим размерам с ВИЧ-1. Такие размеры позволяют значительно повысить иммуногенность белка ТВ1, который представлен во множестве копий на поверхности частицы. Кроме того, оболочка из полимера глюкозы защищает ДНК-вакцину pcDNA-TС1 от действия нуклеаз, что увеличивает время жизни препарата и способствует повышению иммуногенности вакцины за счет повышения вероятности захвата антигенпрезентирующими клетками.

— Но работа по созданию вакцины предполагает не только разработку молекулярных конструкций, — ведь дальше эти конструкции нужно испытывать, а до начала разработки нужно выбрать стратегию, с какими изменениями в вирусе как бороться. Это, наверное, требует кооперации?

— Чтобы был понятен масштаб, я немного расскажу об истории российских вакцин от ВИЧ, которых, к слову, сегодня уже 4. История отечественной программы разработки вакцины против ВИЧ на-

«Белок ТС1 содержит более 80 оптимально подобранных эпитопов и является самым представительным среди известных сегодня конструкций для индукции Т-клеточного ответа.

чинается с 1994 года, когда на совещании «Концепция национальной политики по проблеме ВИЧ/СПИД», состоявшемся в Санкт-Петербурге, впервые был поднят вопрос о необходимости разработки такой вакцины. В 1997 году по инициативе Государственной Думы РФ в России началась программа «Вакцины нового поколения и медицинские диагностические системы будущего», в составе которой было отдельное направление по разработке вакцины против ВИЧ. Руководителем программы стал академик Р. В. Петров, а координатором проектов разработки вакцины против ВИЧ — А. П. Козлов. Ведущей организацией по программе был Институт иммунологии (директор — академик Р. М. Хаитов), а по направлению разработки вакцины против ВИЧ — Биомедицинский центр (директор — А. П. Козлов). В проектах разработки кандидатных вакцин против ВИЧ приняли участие ГосНИИ особо чистых биопрепаратов (г. Санкт-Петербург), Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» (г. Новосибирск) и Институт иммунологии (г. Москва). Естественным образом сложилось разделение труда между участниками: в Новосибирске разрабатывали комбинированную полиэпитопную ДНК-белковую вакцину (ГНЦ ВБ «Вектор»), в Санкт-Петербурге — ДНК-вакцину (Биомедицинский центр и ГосНИИ ОЧБ), и в Москве — вакцину на основе рекомбинантного белка (Институт иммунологии).

Кроме того, в Биомедицинском центре в Санкт-Петербурге впервые в

России были начаты когортные исследования среди наркозависимых, необходимые для проведения III фазы клинических испытаний (испытаний на эффективность).

Не буду рассказывать всю хронологию — работы то приостанавливались, то возобновлялись. Большую роль в становлении и развитии программы разработки отечественной вакцины против ВИЧ сыграли М. К. Глубоковский, Р. В. Петров, Р. М. Хаитов, Л. С. Сандахчиев и другие.

В рамках программы выполнялись и научные исследования патогенеза и молекулярных механизмов ВИЧ-инфекции, имеющих значение для разработки вакцины. Например, Биомедицинским центром была опубликована работа, в которой было показано, что у наркозависимых инфицирование ВИЧ в большинстве случаев осуществляется одной-единственной вирусной частицей (Masharsky, et al., 2010). Журнал Science в специальной редакционной статье написал, что «эта работа имеет значение далеко за пределами России» для разработки вакцины против ВИЧ (Science, July 10, 2010). В результате этого исследования стала понятна стратегия вакцинирования против некоторых вариантов вируса, ответственных за передачу инфекции.

Если говорить о команде внутри нашего коллектива, то это тоже очень широкий спектр квалифицированных специалистов. Это и специалисты по разработке вакцинных конструкций, которые осуществляют компьютерное моделирование новых иммуноге-

i СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»:

Когортные испытания — подход, при котором исследователь определяет две или более группы людей, которые не имеют заболевания, отличающихся друг от друга воздействием на них потенциальной причины заболевания. Эти группы обозначаются как исследуемые когорты (название происходит от латинского слова, обозначающего одну из десяти единиц, составлявших римский легион). В подобных исследованиях имеется по крайней мере одна когорта, которую рассматривают как когорту, подвергавшуюся воздействию (индивидуумы, которые находились под воздействием возможной причины заболевания или условий) и другая когорта, которая рассматривается, как не подвергавшаяся воздействию (референтная когорта).

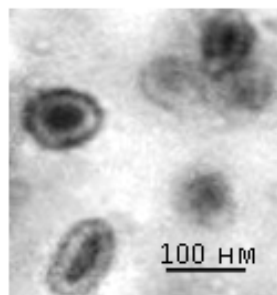
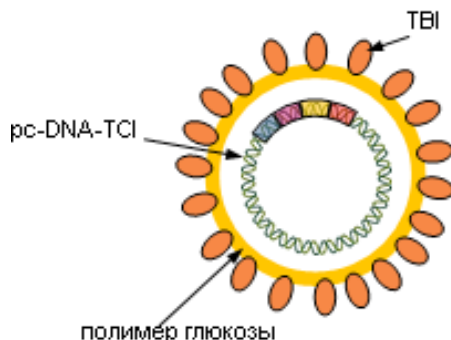


Рис. 2. Схема строения вакцины КомбиВИЧвак и ее изображение, полученное с помощью атомно-силового микроскопа.

« Бюджетные расходы США на разработку вакцин от ВИЧ составляют 800—900 млн долларов ежегодно.

нов, в частности с использованием собственных компьютерных программ. И молекулярные биологи, проводящие конструирование генно-инженерных конструкций; иммунологи, оценивающие иммуногенный потенциал вакцины с использованием современных методов; вирусологи, владеющие техникой вирус-нейтрализации, в том числе с использованием техники псевдовирусов. За время работы возник сектор биотехнологов, способных масштабировать все элементы сложного процесса производства и проводить контроль качества вакцины. Нельзя не отметить наличие в Центре сложившейся группы, способной качественно подготовить научно-техническую документацию для представления на экспертизу в Министерство здравоохранения РФ, чтобы получить разрешения на клинические испытания. В Институте медицинской биотехнологии (филиале ГНЦ ВБ «Вектор») организован лицензированный центр по проведению доклинических испытаний вакцин.

— А каково положение дел за рубежом? Там, наверное, больше денег вкладывают в разработки?

— Несопоставимо больше, и это главная причина того, что они уже получили результаты всех трех фаз клинических испытаний, а мы — еще нет.

В 1997 году Президент США Б. Клинтон объявил о создании вакцины про-

тив ВИЧ в десятилетний срок. Хотя эта установка не была выполнена, заявление Клинтона сыграло большую роль по мобилизации усилий научного сообщества не только в США, но и в международном масштабе. Сложился международный консорциум организаций, участвующих в разработке и испытаниях кандидатных вакцин против ВИЧ. Есть даже специальная организация, лоббирующая рост расходов на разработку вакцин против ВИЧ — AIDS Vaccine Advocacy Coalition (AVAC). В финансировании, кроме государства, участвуют крупные фонды, например, Bill & Melinda Gates Foundation. Однако в Россию средства из международных источников не поступают.

Бюджетные расходы США по данной тематике возрастали из года в год и достигли уровня 800—900 млн долларов в год, опережая другие направления исследований, финансируемые NIH (Национальный институт здоровья, National Institute of Health, одна из крупнейших организаций, распределяющих бюджетное грантовое финансирование в США. — Ред.). В США выстроена сложная структура, занимающаяся организацией работ по вакцине против ВИЧ. В составе NIH создан специальный вакциновый институт. Отдел СПИДа Национального института инфекционных и аллергических заболеваний осуществляет координацию и финансирование всех работ по вакцине в США, в частности разработку вакциновых кандидатов и их испытания на животных, в т. ч. приматах. Офис по изучению СПИДа принимает участие в распределении фондов. Клинические испытания вакцин осуществляются в рамках

сети VTN (Vaccine Trial Network) со штаб-квартирой в Сиэтле, а связанные с разработкой вакцины фундаментальные иммунологические исследования, в частности изучение так называемой острой фазы ВИЧ-инфекции, координируются Вакциновым институтом университета Дюка.

Разработка вакцины против ВИЧ ведется и в других странах. Неполный их список включает Австралию, Бельгию, Великобританию, Германию, Испанию, Италию, Канаду, Китай, Кубу, Нидерланды, Финляндию, Швейцарию, Швецию, ЮАР.

Согласно данным IAVI Report на 5 сентября 2014 года в мире завершено 10 клинических испытаний вакцин против ВИЧ II фазы и продолжаются 4 испытания II фазы. Завершено 3 клинических испытания III фазы, продолжающихся на данный момент нет. Самая успешная профилактическая вакцина (сочетание поксвирусного вектора с белковым бустером) в III фазе клинических испытаний показала 30%-ную эффективность (это уже упоминавшаяся «RV 144», Таиланд, 2009 год). По предварительным оценкам, необходима эффективность вакцины хотя бы 50%, чтобы в сочетании с другими видами профилактики (т. н. комбинированная профилактика) остановить эпидемию ВИЧ/СПИД.

— И какую эффективность вы ожидаете получить у российских вакцин, если деньги будут выделены и испытания будут проведены?

— Все предварительные результаты дают нам основание надеяться, что мы покажем те самые 50%, — по крайней мере, не меньше.

СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»

Александр Алексеевич Ильичев впервые в СССР клонировал и экспрессировал синтетический ген-эквивалент мет-энкефалина. За эту работу награжден орденом «Знак почета». Исследовал экспрессии гена $\alpha 2$ интерферона. Интерферон $\alpha 2$ (торговая марка Реаферон) применяется в практической медицине. Разработал генно-инженерный подход получения лечебных препаратов, обладающих антибактериальными и антивирусными свойствами. Созданный на его основе препарат Subalin (Ветом) используется в ветеринарной практике. Предложил метод картирования антигенных детерминант белков и получения рекомбинантных миниантител против вирусов клещевого энцефалита и натуральной оспы. В 2005–2014 гг. руководил серией работ по созданию вакцин против вирусных заболеваний человека и животных. Вакцина против ВИЧ-1 (КомбиВИЧвак) прошла I фазу клинических испытаний на добровольцах и получила разрешение на II. ДНК-вакцина против вируса весенней веремии карпа прошла все необходимые испытания и рекомендована к производству. Созданы полностью искусственные ДНК-вакцины против рака молочной железы и меланомы. Показана их специфическая активность в экспериментах *ex vivo*. Вакцина против меланомы готова к доклиническим испытаниям. Автор более 130 статей, 29 патентов РФ. Выступал руководителем и научным консультантом 10 кандидатских и 6 докторских диссертаций. Его ученики работают в ведущих научных центрах России, США и Западной Европы. Трое из них руководят крупными лабораториями за рубежом (США, Италия).



Суперконтинуум из нановолокон

Российские ученые создали новый тип наноструктурных волокон, которые позволят делать лазеры с уникальными характеристиками и существенно расширить возможности метрологии

В настоящее время для получения импульсного излучения с длинами волн в среднем инфракрасном (ИК) диапазоне требуются очень сложные оптические схемы генерации. Разработанный международной командой ученых новый тип халькогенидного волокна позволит генерировать широкополосное излучение — суперконтинуум. О преимуществах и перспективах новой технологии журналу «Наука в мире» рассказала, заведующая лабораторией фотонно-кристаллических волноводов Саратовского государственного университета имени Н. Г. Чернышевского, директор ООО НПП «Наноструктурная Технология Стекла» Юлия Сергеевна Скибина.

гребенок не удавалось реализовать в среднем ИК-диапазоне. В литературе описано несколько попыток достичь этого спектрального диапазона, используя суперконтинуум. Один из вариантов — кристаллические микро-резонаторы на основе нитрида или карбида кремния. Другой метод — параметрическая генерация — весьма сложен и не пригоден для использования в массовом производстве. Технология экономически эффективного производства халькогенидных волокон позволит относительно просто генерировать суперконтинуум в среднем ИК-диапазоне. Это значит, что в будущем наработки прецизионной метрологии можно будет расширить и на эту область излучения.

Микроструктурное волокно — это периодический набор плотно упакованных полых стеклянных волокон вокруг центрального стержня (Рис. 1а), либо вокруг отверстия (Рис. 1б), обра-

СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»:

Огромный спектр метрологических измерений в настоящее время привязан к стандарту времени, который задается так называемыми атомными часами — прибором, в котором в качестве периодического процесса используются собственные колебания, связанные с процессами, происходящими на уровне атомов или молекул. В качестве основного (первичного) стандарта частоты выбран сверхтонкий переход в стабильном атоме цезия. Характеристики всех остальных (вторичных) стандартов сравниваются с этим стандартом. Для того чтобы осуществить такое сравнение, используются оптические гребенки — излучение с широким частотным спектром в виде эквидистантных линий, расстояние между которыми привязывается к атомному стандарту частоты. Оптические гребенки получают с помощью фемтосекундного лазера с синхронизацией мод и микроструктурного волокна, в котором происходит уширение спектра до одной октавы.

Одним из важнейших направлений использования оптических волноводов для среднего ИК-диапазона (длина волны 2,5–50 мкм — *Ред.*) является прецизионная частотная метрология. Для ближнего ИК и видимого диапазонов длин волн разработан методический аппарат с использованием так называемых оптических гребенок из абсолютно эквидистантных линий, который обеспечивает проведение сверхвысокоточных измерений.

До сих пор методика оптических

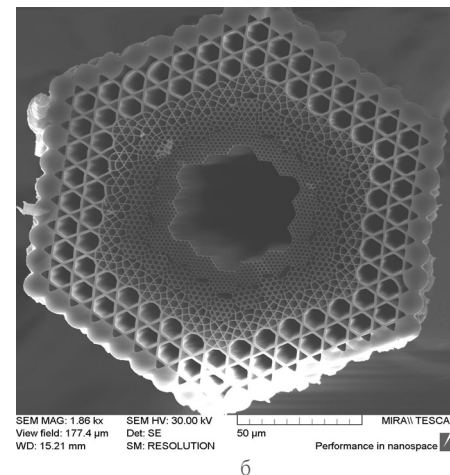
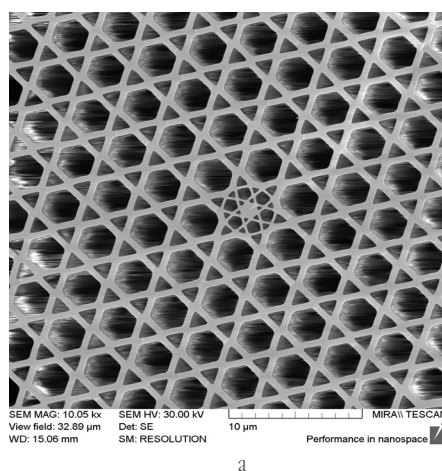


Рис. 1. Микрофотографии срезов оптических волокон, используемых для генерации суперконтинуума в среднем ИК-диапазоне.

зованного отсутствием определенного количества капилляров.

Традиционно состав оптических волокон включает два типа халькогенидов с различными коэффициентами преломления. Полученное нами волокно представляет собой комбинацию халькогенидных микро- и наноструктур. Это делает возможным производство волокна с высокой нелинейностью и диаметром сердцевины, близким к оптической длине волны.

В принципе, эти преимущества достаточно хорошо известны, однако подходящие халькогениды совсем недавно стали коммерчески доступны; при этом, они до сих пор достаточно дороги. Мы считаем, что наша разработка представляет собой качественно новый шаг в технологии производства «инфракрасного» волокна. Полученные волокна, используемые в среднем ИК-диапазоне длин волн, позволяют создавать частотные гребенки, охватывающие несколько оптических октав.

Имеющиеся в продаже халькогенидные волокна (например, для управления твердотельными эрбиевыми лазерами) на длине волн 2,3 мкм почти полностью выполнены на основе

«Наша разработка представляет собой качественно новый шаг в технологии производства «инфракрасного» волокна.

стекло, содержащих сульфиты и селениты мышьяка (типичные представители халькогенидных стекол — *Ред.*). Потери в таких волокнах составляют несколько десятых долей дБ/м. Как правило, доставляемой мощности вполне достаточно для применения в медицинских целях, однако для таких волокон также характерны токсичные

СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»:

Суперконтинуум — когерентное электромагнитное излучение со сверхшироким спектром. Излучение, спектр которого перекрывает более одной октавы. Чаще всего для получения используют волоконные лазеры. Генерация суперконтинуума — это нелинейно-оптическое явление, заключающееся в гигантском уширении спектра светового импульса в результате совместного действия целого ряда нелинейно-оптических эффектов, таких как фазовая само- и кросс-модуляция, четырехволновое взаимодействие, вынужденное комбинационное рассеяние (ВКР), формирование и распространение солитонов, модуляционные производства неустойчивости.

выбросы мышьяка во время вытяжки и перетяжки волокон, что существенно ограничивает их применение. Другая проблема при производстве возникает из-за высокой хрупкости халькогенидных стекол.

Возобновление интереса к халькогенидным стеклам связано, прежде всего, с появлением на рынке нетоксичных халькогенидов. Некоторые из них уже сейчас дают неплохие результаты по передаче излучения при длине волн от 1 до 10 мкм (более 3 оптических октав), но пока мало что известно об их вытяжке в волокно. В настоящее время в литературе описано всего несколько попыток изготовления волокон из таких стекол. Во всех случаях подтверждается крайне высокий коэффициент нелинейности этих стекол. Превышение над обычными оптическими стеклами достигает 10–100 раз. Именно поэтому они представляют большой интерес с точки зрения генерации суперконтинуума.

На данный момент нет достоверных сведений, что из халькогенидных сте-

кол можно формировать микроструктуры. Однако такой подход широко распространен при использовании стандартных оптических стекол. Микроструктурные оптические волокна (также известные как фотонно-кристаллические волокна), дали развитие абсолютно новым приложениям в оптике. В частности, они сделали возможным процесс распада оптических солитонов при генерации суперконтинуума, покрывающего несколько оптических октав. Этот процесс ограничен частотами, соответствующими ультрафиолету, в силу деструктивного процесса образования свободных носителей заряда, а также частотами инфракрасного диапазона из-за колебательного резонанса и увеличения числа гидроксил-ионов в обычных оптических стеклах.

СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»:

Халькогениды (от греч. *χαλκος* — руда и *γενος* — рождающий) — бинарные химические соединения халькогенов (элементов 16-й группы периодической системы, к которым относятся кислород, сера, селен, теллур, полоний и ливерморий) с металлами. Халькогениды были названы так потому, что в природе чаще всего встречаются в виде сульфидов, селенидов, теллуридов (руд) металлов — цинка, меди, железа, свинца, молибдена и др.

В нашей компании НПП «Наноструктурная технология стекла» в течение ряда лет разрабатывается стекловолоконная технология и оборудование для серийного производства микро- и наноразмерных стеклянных структур, таких как микроканальные пластины, рентгеновские поликапиллярные линзы, фотонно-кристаллические двумерные структуры и микроструктурные полевые волокна, металло-диэлектрические структуры, субмикронные маски для рентгенолитографии, микромеханические устройства и т. д. К настоящему времени минимальный размер элементов получаемых структур составляет менее 50 нм с ультравысоким аспектным соотношением. Изготовление таких структур принципиально не требует дорогостоящих рентгенолитографических процессов и сверхчистых материалов.

Основой стекловолоконной технологии является процесс перетягивания заготовки из стеклянных капилляров в подобии (Рис. 3). Из заготовок, полу-

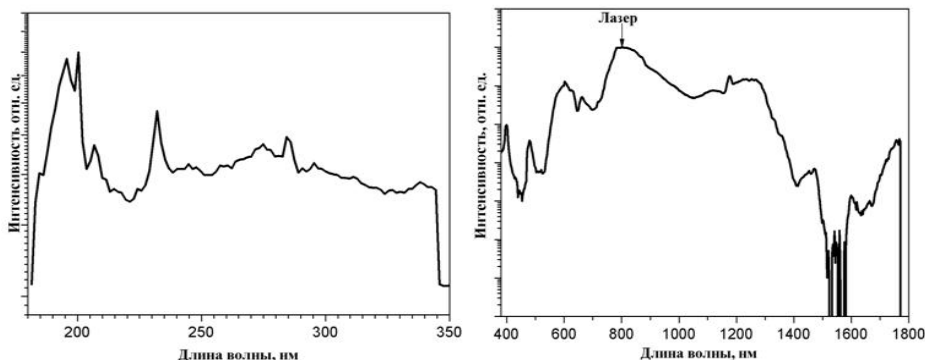


Рис. 2. Спектр суперконтинуума, полученный при введении лазерного излучения в волокно, геометрия которого представлена на рис. 1. Для сравнения показана полоса излучения исходного лазера

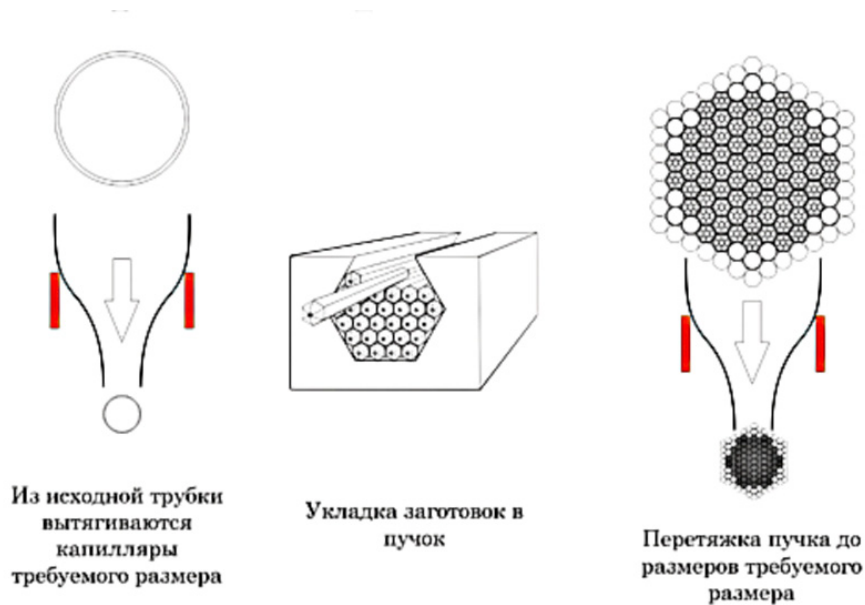


Рис. 3. Последовательность операций в технологии получения наноструктурированных оптических волокон.

ченных в результате первого вытягивания, может быть сформирован новый пакет, и этот процесс может повторяться неоднократно. Прецизионная стекловолоконная технология получения субмикронных изделий относится к классу групповых, т. к. однотипные изделия тиражируются в данном случае в составе одного волоконного пакета. Важно добавить, что процесс изготовления волокна в нашем случае не представляет угрозы для человека и окружающей среды.

Основное преимущество нашего подхода заключается в возможности вытяжки волокон значительной длины с использованием минимально возможного количества халькогенидного стекла. Создание внешних радиальных поддержек позволяет полностью защитить хрупкую сердцевину.

Поскольку экспоненциально затухающее вне сердцевины поле проникает только в воздушные отверстия и ради-

альные поддержки, существенно снижается потребность в ИК-проводящем стекле — внешние элементы могут быть изготовлены из любого другого стекла. Кроме того, существует возможность компенсации «термического стресса» между сердцевиной и оболочкой. Традиционно при вытяжке халькогенидную сердцевину окружают стеклянной трубкой, что приводит к разрывам и трещинам, связанным со значительной разницей в коэффициентах теплового расширения материалов — халькогенидного и обычного стекла. В нашем случае использование очень тонких распорок — толщиной порядка нескольких сотен нанометров — в качестве механических поддержек, позволяет изготовить волокно, в котором излучение распространяется без потерь и собственного поглощения. Сердцевина при этом может быть как маленькой (порядка длины волны излучения), так и достаточно большой.

i СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»:

Солитон — структурно устойчивая уединенная волна, распространяющаяся в нелинейной среде. Солитоны ведут себя подобно частицам (частицеподобная волна): при взаимодействии друг с другом или с некоторыми другими возмущениями они не разрушаются, а двигаются, сохраняя свою структуру неизменной. Это свойство может использоваться для передачи данных на большие расстояния без помех.

С научной точки зрения, волокна с маленькими сердцевинами представляют большой интерес, поскольку именно они позволяют работать в среднем ИК-диапазоне и в настоящее время не имеют аналогов. Мы надеемся, что они станут ключевым компонентом прецизионной метрологии и накачки параметрических усилителей в данном частотном диапазоне. При этом с точки зрения коммерции, волокна с большим размером сердцевины остаются более предпочтительными.

В заключение хочу отметить важную для нас поддержку со стороны российского Фонда содействия развитию малым формам предпринимательства в научно-технической сфере, а также поблагодарить моих немецких коллег, которые участвовали в этой работе: Пюнтера Штайнмайера из Института Макса Борна, Райнера Веделя и профессора Ноберта Лангхоффа из Института прикладной фотоники.

Источники:

G. Steinmeyer, J. S. Skibina. Supercontinua: Entering the mid-infrared. *Nature Photonics* 8, 814–815 (2014)

P. Glas, D. Fischer, G. Steinmeyer, A. Husakou, J. Herrmann, R. Iliew, N. B. Skibina, V. I. Beloglazov and Y. S. Skibina. Supercontinuum generation in a two-dimensional photonic kagome crystal. *Appl. Phys. B* 81, 209–217 (2005).

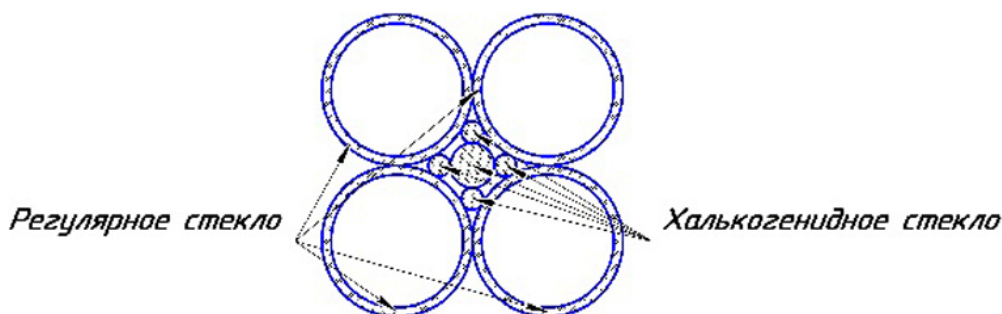
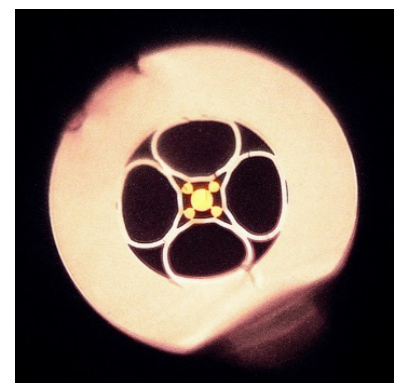


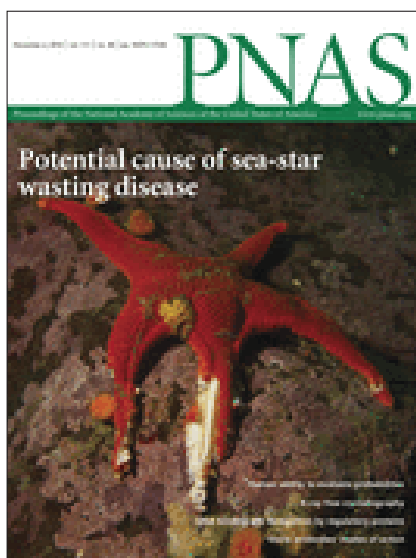
Рис. 4. Поперечное сечение халькогенидного волокна



Vol. 516, No 7529.
4 декабря 2014 года



Vol. 111, No 48.
2 декабря 2014 года



Vol. 346, No 6214.
5 декабря 2014 года



Nature · PNAS · Science: рефераты статей

Естественные и точные науки

- 14** Физика
и астрономия
- 16** Химические
науки
- 17** Биологические
науки
- 30** Науки о Земле
и смежные
экологические
науки

Медицинские науки и общественное здравоохранение

- 33** Фундаментальная
медицина
- 46** Клиническая
медицина

Гуманитарные науки

- 50** История
и археология

Техника и технологии

- 51** Электротехника,
электронная
техника,
информационные
технологии

- 53** Энергетика
и рациональное
природопользование

- 54** Медицинские
технологии

- 56** Промышленные
биотехнологии

- 57** Технологии
материалов

- 60** Химические
технологии

Социальные науки

- 61** Психологические
науки

- 65** Социологические
науки

- 67** Экономика
и бизнес

Сельскохозяйственные науки

- 68** Животноводство
и молочное дело

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ ·

Физика и астрономия

Радиационное давление звезд как причина образования протяженных молекулярных потоков из галактик с интенсивным звездообразованием

Stellar feedback as the origin of an extended molecular outflow in a starburst galaxy. J. E. Geach, R. C. Hickox, A. M. Diamond-Stanic, M. Krips, G. H. Rudnick, C. A. Tremonti, P. H. Sell, A. L. Coil, and J. Moustakas. Nature. 2014. Vol. 516. No 7529. P. 68–70.

Недавние наблюдения показали, что в галактиках с интенсивным звездообразованием радиационное давление звезд может приводить к истечению холодного молекулярного газа из центральных областей, поэтому эти потоки препятствуют росту общей массы звезд. В нескольких известных галактиках (например, в M82) общая масса газа в таких выбросах составляет лишь малую часть от общей массы газа, и протяженность их невелика (порядка 1 кпс). Это контрастирует с имеющимися наблюдениями теплого (горячего газа) в межгалактическом пространстве. В работе сообщается о наблюдениях молекулярного газа в компактной массивной галактике SSDSJ0905+57 с интенсивным звездообразованием. Ее эмиссионные свойства аналогичны характеристикам других галактик, в которых идет звездообразование и отсутствует континуум излучения горячей пыли в средней инфракрасной области спектра, возникающий при наличии аккреционной активности черных дыр. Наблюдения проводились на радиоинтерферометре Института Радиоастрономии в Альпах (Plateau de Bure, Франция) в полосе 2 мм вблизи частоты 134 ГГц, соответствующей линии излучения молекул CO, сдвинутой на величину красного смещения $z = 0,7$. При температуре порядка 10 К вращательный переход $J = 2 \rightarrow 1$ в CO возбуждается при критической плотности газа 10^4 см^{-3} . Спектр имеет также широкое крыло, соответствующее движению к наблюдателю со скоростями, достигающими 1000 км/с. Плотность потока излучения максимальна на расстоянии 8 ± 2 кпс от ядерной зоны с размером 100 пс. В оптическом спектре наблюдаются линии межзвездного поглощения Ca(II), Fe(II) и Mg(II) с доплеровским сдвигом, соответствующим приближению к наблюдателю со скоростью 2500 км/с. Общая инфракрасная светимость составляет $1,2 \times 10^{39}$ W и эквивалентна скорости звездообразования 260 масс Солнца в год. По этим параметрам галактика, вероятно, находится в конечной стадии формирования и является предшественницей эллиптической галактики. Из проведенных расчетов следует, что около 35 % от общего количества газа вытекает из ядерной области, причем 1/3 массы газа имеет скорость около 1000 км/с. Кинетическая энергия газа сопоставима с радиационным давлением звезд. Так, скорость изменения импульса истекающего газа составляет 4×10^{30} Н, а сила давления звездного ветра, соответственно, равна $(4,8 \pm 1,9) \times 10^{30}$ Н. Таким образом, при интенсивном звездообразовании возможно истечение больших масс холодного газа из ядер формирующихся галактик, что оказывает, в свою очередь, обратное воздействие на скорость звездообразования и перераспределение массы.

Г.В. Дедков

Изотопы кремния в ангритах и потеря летучих элементов планетезималиями

Silicon isotopes in angrites and volatile loss in planetesimals. Emily A. Pringle, Frédéric Moynier, Paul S. Savage, James Badro, Jean-Alix Barrat. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17029–17032.

Понимание поведения летучих элементов в ранней Солнечной системе – ключевой момент в объяснении процессов планетообразования в целом и Земли в частности. Внутренние планеты Солнечной системы, включая Землю, Марс и астероиды, обеднены летучими элементами по сравнению с хондритами. Гипотеза, объясняющая этот факт, предполагает, что на стадии неполного уплотнения вещества Солнечной туманности при планетообразовании происходили мощные энергетические воздействия на планетезималии, приводящие к потере летучих. Считается, что каждое из этих событий сопровождалось образованием характеристических стабильных изотопов Si. В то же время, процессы планетарной дифференциации могли внести свои изменения в изотопный состав геохимических резервуаров. Ангриты представляют собой редкую разновидность ахондритовых метеоритов, кристаллизовавшихся всего на несколько миллионов лет позже Ca-Al-обогащенных включений, т. е. в первые несколько миллионов лет после сгущения вещества из Солнечной туманности. По сравнению с хондритовыми метеоритами они крайне обеднены летучими, что делает их идеальными прототипами для изучения процесса потери летучих элементов протовеществом ранней Солнечной системы. В работе приведены результаты высокоточных измерений изотопных отношений Si в ангритах, показывающие, что ангриты обогащены тяжелыми изотопами Si по сравнению с хондритами на 50–100 ppm/a. е. м. Впервые для анализа отношений изотопов Si в ангритах был использован метод мультиколлекторной масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (MC–ICP–MS). Для ангритов характерна наибольшая степень фракционированности изотопов Si из всех метеоритов, а среднее значение $\delta^{30}\text{Si}$ для них составляет $-0,33 \pm 0,12\%$. Вместе с ангритами анализировались образцы земных базальтов. В итоге, по изотопным отношениям Si ангриты и земные базальты оказались очень близкими между собой и коренным образом отличными от всех видов хондритов. Кремний является достаточно летучим элементом, чтобы во время неполной конденсации или потери вещества во время испарения произошло его изотопное фракционирование. И теоретические вычисления, и результаты экспериментов также предполагают возможность такого фракционирования при металл-силикатной дифференциации. Авторы показывают, что изотопные соотношения Si в ангритах не находят более или менее правдоподобного объяснения в рамках какого-либо сценария образования ядра, но больше соответствуют сценарию изотопного фракционирования при ударно-индуцированном испарении, т. е. в соответствии с гипотезой о том, что освобождение родительского тела ангритов от летучих элементов происходило в результате ударных событий в период аккреции. Образовавшиеся в результате этого процесса, обедненные летучими, планетезималии и могли быть прототипами планет земной группы. Результаты работы показывают, что изначально планетезималии формировались из обогащенного летучими элементами материала, а затем освобождались от летучих в процессе аккреции.

В.В. Стрекопытов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Физика и астрономия

Прохождение апоцентра орбиты является недостаточным условием для обнаружения аврорального свечения водяного пара в атмосфере Европы с помощью спектрометра телескопа Хаббла

Orbital apocenter is not a sufficient condition for HST/STIS detection of Europa's water vapor aurora. Lorenz Rotha, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. E5123–E5132.

Имеется несколько фактов, указывающих на наличие подповерхностного водного океана под ледяным панцирем Европы — спутника Юпитера. В связи с этим дебатруется также вопрос о наличии живых организмов в этом океане. Мелкие линзы жидкой воды могут существовать и в твердой коре Европы. Над ее поверхностью незначительная кислородная атмосфера формируется в процессе диссоциации молекул водяного пара при столкновениях с частицами магнитосферы. Этот вывод был сделан из наблюдений УФ излучения молекул и атомов кислорода, обнаруженных с помощью космического телескопа Хаббла в 2012 г. Так, на снимках аврорального свечения Европы были обнаружены области локального излучения в линиях Ly- α водорода (121,6 нм) водорода и 130,4 нм кислорода. Наблюдавшееся отношение интенсивности этих линий (20:1) согласуется с механизмом электронного диссоциативного возбуждения молекул водяного пара с проективной плотностью на луче зрения порядка 10^{16} см⁻². Пространственная протяженность

свечения может быть объяснена выбросом струй водяного пара на высоту 200 км на противоположной от Юпитера стороне Европы вблизи ее южного полюса. Предполагалось, что выброс обусловлен приливным возмущением со стороны Юпитера, активизирующим криовулканическую деятельность под ледяным панцирем. Аналогичная корреляция аврорального свечения линий H и O с прохождением апоцентра орбиты наблюдалась ранее для Энцеллада (спутника Сатурна) на аппарате Кассини. В работе сообщается о новых УФ наблюдениях Европы в январе — феврале 2014 г. с помощью спектрографа STIS на телескопе Хаббла. Наблюдения были сделаны в момент прохождения апоцентра орбиты, аналогично тем, что выполнялись в 2012. Растягивающие приливные напряжения в южной полярной области в этом случае максимальны, т. е. должны были бы способствовать появлению вулканических выбросов. Однако на полученных изображениях избыточное свечение в линиях атомов H и O не было обнаружено. Поскольку возбуждение молекул воды электронным ударом остается единственным приемлемым объяснением особенностей аврорального свечения Европы в 2012 г., данные последних наблюдений указывают на то, что прохождение апоцентра орбиты может быть необходимым, но не достаточным условием для активизации вулканизма и криогенных выбросов воды в атмосферу Европы. Тем не менее, авторы считают, что результаты 2012 г. не дезавуируются последними данными, поскольку наблюдавшиеся прежде выбросы были удалены на значительное расстояние от лимба Европы, и их наблюдение не могло быть артефактом.

Г.В. Дедков

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Химические науки

Априорная оценка зависимости кинетики от давления

Predictive a priori pressure-dependent kinetics. Ahren W. Jasper, Kenley M. Pelzer, James A. Miller, Eugene Kamarchik, Lawrence B. Harding, Stephen J. Klippenstein. Science. 2014. Vol. 346. No 6214. P. 1212–1215.

Зависимость химических реакций от давления широко используются при решении практических проблем с помощью газофазной кинетики в процессах окисления (давление <100 бар), атмосферных химических превращениях (≤ 1 бар) и химическом осаждении из паровой фазы ($\ll 1$ бар). Подобные реакции могут принимать различные формы, включающие в себя химическую или термическую активацию, мономолекулярные потенциальные ямы в переходном состоянии, а также различное количество продуктов. Такие взаимодействия являются чрезвычайно сложной для теоретического решения проблемой, даже реакции диссоциации с одноямной кривой потенциальной энергии в переходном состоянии, которые рассматриваются в настоящей работе. Точное определение коэффициентов скорости в зависимости от давления значительно повысит полезность теоретической кинетики в качестве инструмента для глобального химического моделирования. Влияние давления непосредственно связано со скоростью индуцированных столкновениями энергетических переходов и угловым моментом. В статье представлена схема для предсказания такой взаимосвязи, в основе которой лежит связь между определением скорости E , J -разрешенных столкновений по их траекториям, с двумерным основным кинетическим уравнением. Необходимые микроскопические константы скорости диссоциации были получены с помо-

щью теории переходного состояния. Для проверки предлагаемого метода авторы осуществили прогнозирование для трех видов реакций: радикал-радикальной рекомбинации $\text{CH}_3 + \text{H}$, радикал-молекулярной рекомбинации $\text{H} + \text{C}_2\text{H}_2$ и диссоциации C_2H_3 . Эксперименты проводились при четырех различных значениях температуры в диапазоне от 300 до 600 К. Предсказанные значения для реакционных систем полностью совпали с экспериментальными. В целом, настоящий анализ зависимости кинетики от давления позволяет решить двумерное кинетическое уравнение, описывающее ядерные столкновения переходного состояния, с параметрами в виде определенных по траектории столкновений моментов низшего порядка. Прекрасная воспроизводимость данного априорного анализа зависимости кинетики от давления для трех изученных случаев убедительно доказывает, что возможно довольно точно описывать кинетику и количественно оценивать скрытые параметры на основе траектории столкновений. Метод демонстрирует чрезвычайную эффективность в предсказании зависимости давления даже экспериментально не изученных реакций и может расцениваться в качестве чрезвычайно полезного инструмента при разработке химических моделей сложных газовых фаз окружающей среды. Также он позволяет строить количественные прогнозы зависимости растворения газа от коэффициентов скорости; эта тема, на сегодняшний день, представляет большой интерес в области изучения кинетики. Данная работа, в которой рассматривались реакции, характеризующиеся одноямной кривой потенциальной энергии и одним продуктом реакции, может послужить фундаментом для дальнейших исследований. В частности, для изучения кинетики реакций, проходящих с образованием переходного состояния с несколькими потенциальными ямами и различных продуктов одновременно.

К.С. Доголева

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ ·

Биологические науки

Анализ сигнализации Т-клеток на основе плотности данных одиночных клеток

Conditional density-based analysis of T cell signaling in single-cell data. Smita Krishnaswamy, Matthew H. Spitzer, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6213. P. 1250689-1–15.

Новые технологии исследования дисперсных сред, такие как проточная цитометрия, позволяют одновременно измерить десятки белковых эпитопов в миллионах отдельных клеток. Собранные с них информация обеспечивает точку данных о сопутствующих состояниях белков и дает возможность сделать количественные выводы о форме функциональных взаимоотношений между ними. Тем не менее, на практике эти основные отношения, как правило, скрыты из-за ограниченности статистических данных, следовательно, проведение анализа и интерпретация данных одиночных клеток крайне сложны. Для более полного определения функций и силы связи сигнализации, авторы разработали вычислительные методы, приспособленные к сбору данных одиночных клеток. Ученые продемонстрировали полезность разработанного подхода на примере данных, собранных из Т-клеток. Хотя Т-клеточные субпопуляции фенотипически разграничены в нескольких клеточных подмножествах (регуляторных, эффекторных и клетках памяти), предположительно, они аналогичны «проводной» сети клеточной сигнализации. Биологи использовали проточную цитометрию для сбора данных с 20 внутренних и поверхностных белковых эпитопов в 13 временных точках. Последующая активация двух различных Т-клеточных рецепторов (TCR — T cell receptor) в мышинных Т-клетках В6 дала более 2 млн точек данных. Для изучения сигналов TCR были введены условная оценка снижения плотности взаимной информации (DREMI — Density Resampled Estimate of Mutual Information), которая количественно характеризует силу влияния белка *X* на белок *Y*, и условная визуальная масштабированная плотность (DREVI — Density Rescaled Visualization), визуализирующая и характеризующая возвратную edge-функцию, лежащую в основе их молекулярных взаимодействий. Основным концептуальным сдвигом в DREMI и DREVI является применение условной вероятности *Y* или *X*, а не совместной вероятности *X* и *Y*. Было показано, что *Y*-ответ для каждого значения *X* гораздо легче определить в условной плотности, особенно когда совместная плотность сосредоточена в узком диапазоне, что является типичным для таких данных. Использование DREMI для описания динамики развития сигнальных взаимодействий при активации TCR, позволило сравнить наивные и антиген-воздействующую CD4⁺ Т-клетки и выявить дифференциальные сигналы передачи вдоль основного сигнального каскада, который начинается в pCD3ζ и продолжается до pSLP76, pERK, и pS6. На каждом этапе этого каскада дополнительная информация передается от одного белка к другому. Было замечено, что данный процесс занимает больше времени в наивных клетках, чем в антиген-воздействующих, это говорит о повышенной «чувствительности» наивных клеток к внешним сигналам. Для тестирования метода ученые проверили исследование на мышах с отсутствием внеклеточной регулируемой митоген-активированной протеинкиназы (ERK2). Как и было предсказано, в наивных клетках pERK продемонстрировал сильное влияние на pS6. Авторы отмечают, что в будущем рассмотренные выше методы позволят строить количественные модели клеточной сигнализации для сравнения здоровых и больных клеток.

Р.П. Сидоров

Иерархия доминантных аллелей, возникающая с развитием регулирующей сети малых РНК

Dominance hierarchy arising from the evolution of a complex small RNA regulatory network. Eleonore Durand, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6214. P. 1200–1205.

Спорофитная самонесовместимость (SI — Sporophytic self-incompatibility) — генетическая система, которая развилась в гермафродитных растениях для обеспечения скрещивания путем предотвращения самооплодотворения также включает в себя полиморфизм, в котором несколько аллелей сохраняют и демонстрируют доминантно-рецессивные отношения. В роду *Arabidopsis* SI управляется только с помощью области генома S-локуса, который содержит два жестко связанных гена, кодирующие цистеин-богатые пептиды S-локуса (SCR — S-locus cysteine-rich) и киназы рецепторов S-локуса (SCR — S-locus receptor kinase), связанные с распознающими белками, рецептор — лиганд-молекулярный докинг которых приводит к отторжению собственной пыльцы. Распознавание фенотипов пыльцы контролируется отцовским диплоидным генотипом, но несмотря на то, что большинство растений гетерозиготны в этом локусе, фенотип, как правило, определяется только одной из двух аллелей, в соответствии с их относительными положениями в «иерархии» или сетью доминантно-рецессивных взаимодействий между S-аллелями. Для лучшего понимания механизмов самонесовместимости доминантных S-аллелей в *Arabidopsis halleri* авторы настоящей работы сначала фенотипически охарактеризовали доминантные сети между шестью S-аллелями, путем скрещивания каждой из 15 гетерозиготных генотипических комбинаций и соответствующих ей «тестер-линий» (т. е. линий, которые экспрессируют одну S-аллель). Затем ученые рассмотрели высоко дифференцированную нереккомбинирующую область в S-локусе и глубоко секвенированные sRNA (small RNA) цветочных почек, несущие шесть S-аллелей в различных гетерозиготных комбинациях. Применяя набор критериев для аннотирования микроРНК (miRNA) генов растений, биологи определили в общей сложности 17 последовательностей sRNA-предшественников (пре-sRNA) среди 6 протестированных аллелей, в среднем около 2,8 пре-sRNA на 1 аллель. Принимая во внимание большое число S-аллелей в сегрегирующих природных популяциях *A. halleri*, результаты, полученные учеными, оказались ниже прогнозируемых (если учитывать, что каждая доминантная аллель является ДНК-мишенью для отдельных рецессивных аллелей гена sRNA). На основании расходимости последовательности 17 выраженных мотивов разделили на 8 различных семейств. Было установлено, что 3 из них (mir1887, mir4239 и mir867) очевидно имеют гомологию микроРНК генов *A. thaliana*, которая была ранее известна и внесена в биологическую базу данных микроРНК miRBase. В целом, сочетая эти результаты с предыдущими исследованиями, авторы определили все возможные парные отношения и выявили доминирование в 14 случаях (93,3%), а кодоминирование всего в 1. Данное наблюдение позволяет сделать вывод, что полученные в результате регулирующей сети полностью транзитивны и имеют форму простой линейной иерархии с двумя аллелями (Ah13 и Ah20) в верхней ее части. Ученые считают, что когда информации, собранной с доминантных аллелей разных семейств, станет гораздо больше, мы сможем создавать качественные модели мутуалистических взаимодействий, основанные на обширной теоретической базе, что в свою очередь, позволит лучше понять эволюционные механизмы растений.

Р.П. Сидоров

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Поражающее нападение электрического угря на добычу

The shocking predatory strike of the electric eel. Kenneth Catania. Science. 2014. V. 346. No 6214. P. 1231–1234.

Существует совсем небольшое число видов, использующих электрические разряды для поимки добычи и защиты от хищников. Электрический угорь (*Electrophorus electricus*) является наиболее мощной электрогенной рыбой, чье тело состоит в основном из электроцитов (электрических клеток — биологических батарей мышечного происхождения), способных генерировать суммарный разряд до 600 В. Ранее проводились исследования возможности генерации разряда электрическими угрями, роли ацетилхолиновых рецепторов в данных процессах, а также изучение эволюции электрических органов. Однако, до сих пор немного известно о том, как разряд электрического угря воздействует на добычу. В данном исследовании проведены серии экспериментов по изучению влияния разрядов этой рыбы на потенциальную добычу, а также механизмов, опосредующих воздействие электрического угря. С помощью электрических органов электрические угри генерируют три различных типа разрядов. Первый тип разрядов используется для обследования среды, в которой они находятся. Эти разряды представляют собой импульсы низкого напряжения. Второй тип разрядов — пары и тройки импульсов высокого напряжения, периодически испускаемых при охоте на добычу в сложных средах. Третий тип разрядов — высокочастотные залпы импульсов высокого напряжения, генерируемые во время ловли добычи или во время защитного поведения. В большинстве случаев электрический угорь атакует свободно плавающую добычу, используя последнюю описанную стратегию, т. е. применяя залпы разрядов высокого напряжения, перемежаемые периодами восстановления энергии. Для изучения этого распространенного поведения в данной работе производилась одновременная регистрация поведения электрического угря и разрядов, генерируемых его электрическими органами в экспериментально созданной естественной среде. В проведенных сериях экспериментов было установлено, что разряды высокого напряжения, генерируемые электрическим угрем, могут активировать моторные нейроны добычи и, следовательно, мышцы, давая, таким образом, угрю возможность удаленного контроля над мишенью его атаки. Угорь не позволяет свободно плавающей добычи ускользнуть, поскольку высокочастотные разряды индуцируют парализующие мышечные сокращения (тетанус) всего тела. Если добыча затаилась, электрический угорь может испускать периодические залпы импульсов, состоящие из двух или трех разрядов, вызывающие у добычи обширные непроизвольные судорожные сокращения мышц, что приводит к обнаружению местоположения добычи. Временные характеристики паттернов электрических разрядов угря напоминают такую активность моторных нейронов, которая приводит к быстрому мышечному сокращению. Таким образом, оказывается, что серия разрядов высокого напряжения с определенными временными характеристиками, вероятно, находилась под действием отбора, что привело к существованию наиболее эффективного воздействия, индуцирующего непроизвольные мышечные сокращения у случившихся поблизости животных.

О.Е. Сварник

Серийная кристаллография высокого разрешения визуализирует промежуточные стадии реакции фотоактивного желтого белка

Time-resolved serial crystallography captures high-resolution intermediates of photoactive yellow protein. Jason Tenboer, Shibom Basu, Nadia Zatsepin, Kanupriya Pande, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6214. P. 1242–1246.

Серийная фемтосекундная кристаллография (СФК) с применением ультракоротких импульсов рентгеновского излучения лазера на свободных электронах (ЛСЭ) позволяет изучать динамику фотопоглощения биомолекул с промежуточными фазами реакций. По сравнению с этим методом, обычный метод рентгеновской дифракции (РД), хотя и позволил достичь структурного разрешения для более чем 100 000 белков и нуклеиновых кислот, показывает только статическую картину биомолекул. Между тем во время реакций структуры находятся в быстром движении, изменяя конфигурацию отдельных звеньев. Предшественницей СФК является макромолекулярная кристаллография временного разрешения (МКВР), позволяющая объединить изучение самой структуры и ее кинетики с помощью одной и той же совокупности данных. В МКВР применяется возбуждение структуры лазерным излучением с последующим применением РД по методу Лауэ на базе синхротронных источников рентгеновского излучения. Недостатком метода является необходимость использования кристаллов относительно большого объема (~6×10⁵ мкм³), при котором лазерная накачка не позволяет достичь однородной инициации реакции во всем объеме мишени. Кроме того, временное разрешение метода ограничено интервалом ~100 пс, а структурные изменения имеют меньший временной масштаб. Метод СФК значительно более эффективен. В этом случае поток микро- нанокристаллов в материнской жидкой среде при физиологической температуре доставляется в зону РД с помощью инжектора, и затем записываются дифракционные изображения при освещении жидкой струи фемтосекундными рентгеновскими импульсами ЛСЭ с частотой 120 Гц. Процесс съемки осуществляется так быстро, что кристаллы не успевают разрушиться. Регистрируются тысячи дифракционных картин от разных кристаллов, и вся их совокупность затем используется для анализа структуры и ее изменений. В работе метод СФК использовался для хорошо изученной модельной системы — бактериального фоторецептора голубого света (фотоактивного желтого белка, ФЖБ). При поглощении голубого фотона в ФЖБ запускается фотоцикл, в котором различные промежуточные структурные фазы изменяются за время от фемтосекунд до нескольких секунд. Запуск реакции осуществлялся с помощью двух наносекундных лазеров с частотой следования импульсов 20 Гц. В результате эксперимента были получены карты электронной плотности высокого качества с разрешением 0,16 нм для всех промежуточных структур реакции. Результаты работы открывают путь изучения обратимых и необратимых биологических реакций с фемтосекундным разрешением с достижением максимальной реакционной способности во всем объеме образца.

Г.В. Дедков

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Мультиплексированное профилирование взаимодействия одиночных молекул ДНК-штрихкодированных белков

Multiplex single-molecule interaction profiling of DNA-barcoded proteins. Lian-gcai Gu, Chao Li, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7528. P. 554–557.

Детектирование белков одиночных молекул с помощью оптических методов ограничено числом спектрально неперекрывающихся хромофоров. Для одновременного анализа нескольких белков в одном единственном образце (мультиплексирование), авторы настоящей работы сгенерировали белки, связанные на молекулярном уровне со штрихкодированной ДНК-последовательностью. Метод ДНК-штрихкодирования был необходим, чтобы транскрибировать и отобразить белок на смешанные комплексы PRMC: белок — рибосома — мРНК (матричная РНК) — кДНК (комплементарная ДНК) *in vitro*, где кДНК содержит синтетический штрихкод в конце 5'-нетранслируемой области белковых открытых рамок считывания (ОРС). В частности, отображение рибосом проводилось с использованием гибридизации РНК — кДНК в качестве матриц и IVT (*in vitro* translation — трансляции *in vitro*) для стабилизации PRMC комплексов. Ученые отмечают, что этот подход применим к библиотеке белков различных размеров, а смещений при декодировании можно избежать с помощью единого размера штрихкода ДНК. Кроме того, некоторые белки, которые могут быть функционально выражены только *in vivo*, требуют индивидуальных штрихкодов. Сложная смесь штрихкодированных белков может быть выявлена и количественно определена в месте секвенирования их штрихкодов. Белки были иммобилизованы в сверхтонкий слой из сшитого полиакриламидного геля, прикрепленного к предметному стеклу, и их штрихкодированные ДНК, несущие 5'-акридит (фосфорамидит, синтезирующий олигонуклеотиды с метакриловой группой на 5'-конце) модификации, ковалентно сшитые с гелевой матрицей, чтобы предотвратить дрейф шаблона. Твердофазную ПЦР проводили в соответствии с адаптированным протоколом амплификации. Для проверки точности метода, авторы выбрали 9 связывающих белков иммуноглобулина и неиммуноглобулина, а также 3 антигена (человека, бактериальных и вирусных белков) с молекулярной массой в пределах от 3,4 до 120 кДа. Было подготовлено и смешано 6 растворов PRMC комплексов с разной концентрацией и с разными штрихкодами белков. В результате установлено, что эффективность регистрации штрихкодов практически идентична для любой концентрации. Представленная в работе модель позволяет использовать основные преимущества ДНК-последовательности одиночной клетки (SMI-seq — single-molecular-interaction sequencing) в методе мультиплексирования. Однако даже на использование SMI-seq наложен ряд ограничений: 1) нельзя непосредственно анализировать белки из биологических образцов; 2) PRMC комплексы чувствительны к загрязнению нуклеаз, что ограничивает выбор IVT систем; 3) штрихкодированная ДНК может неспецифически связываться с белками, несущими нуклеиновую кислоту связывающего домена. Несмотря на вышеперечисленные недостатки разработанного метода, в будущем возможно обнаружение ДНК-нештрихкодированных белков аналогичным способом с помощью штрихкода антител или аптамеров.

Р.П. Сидоров

Комплекс ESCRT регулирует секрецию Hedgehog и его действие на расстоянии

The ESCRT machinery regulates the secretion and long-range activity of Hedgehog. Tamás Matussek, et al. Nature. 2014. Vol. 516. No 7529. P. 99–106.

Белки консервативного семейства Hedgehog (Hh) выполняют функцию морфогенов, регулирующих дифференцировку и организацию тканей в эмбриональном развитии, в частности формирование в продольном направлении эпителиальных дисков крыльев дрозофилы. Существуют различные версии механизма внеклеточного распространения Hh, но метаболические пути, обуславливающие его секрецию до сих пор неизвестны. В данном исследовании было показано, что секреция Hh обеспечивается комплексом сортировки эндосом, необходимым для транспорта — ESCRT. Чрезмерная выработка Hh в клетках задней части диска крыла индуцировала эктопическую экспрессию гена *dpp* в клетках переднего края диска и расширение его передней части. Подавление экспрессии *Dispatched* — гена единственного известного регулятора секреции Hh — путем РНК-интерференции устраняло этот эффект. Подавление экспрессии генов компонентов комплекса ESCRT *AliX*, *TSG101*, *Vps22*, *Chmp1* и *Chmp3* также обеспечивало сохранение до 48% структуры диска, и уровень белка Hh при этом не изменялся. Наблюдаемое сохранение морфологии диска говорит о роли белков ESCRT в регуляции экспрессии *dpp* — удаленной мишени Hh. При подавлении активности ESCRT *in vivo* методом окрашивания антителами без пермеабиллизации была выявлена задержка Hh на внешней поверхности клетки. При введении мутации в компонент ESCRT *Vps4*, блокирующей распад комплекса и приводящей к образованию дефектных эндосом, Hh не поступал в дефектные эндосомы, а накапливался на апикальном конце клетки. Кроме того, при РНК-интерференции компонентов ESCRT или мутантного *Vps4* в клетках накапливались полиубиквитинированные эпитопы белков, переносимых мультивезикулярными тельцами, что говорит о блокировании функции этой системы. Примечательно, что при РНК-интерференции компонента ESCRT *Vps28* это накопление не коррелировало с понижением уровня экспрессии *dpp*. Однако при подавлении компонентов ESCRT *AliX* и *Vps32* в клетках убиквитинированные белки не накапливались, и экспрессия *dpp* была подавлена. Описанные наблюдения позволяют предположить, что нарушения функции Hh и транспорта веществ через систему мультивезикулярных телец не связаны между собой, но некоторые компоненты ESCRT регулируют секрецию Hh по механизму, зависимому от биогенеза мультивезикулярных телец. Методами фракционирования Hh-содержащей среды для культивирования клеток диска крыла, электронной микроскопии фракции осадка и окрашивания антителами по Hh составлявших его клеток было установлено, что Hh переносится на поверхности везикул размером 40–200 нм. Белковый состав везикул был изучен методом масс-спектрометрии. Так, во фракции осадка было обнаружено 160 белков, в том числе, N-концевой пептид Hh, обеспечивающий его регуляторную функцию, а также 9 компонентов комплекса, 5 из которых (*AliX*, *Chmp1*, *Chmp3*, *Vps32* и *Vps4*) влияют на секрецию Hh *in vivo*. Также было обнаружено совместное присутствие ESCRT и Hh на внешней поверхности клеток-реципиентов. Таким образом, была установлена ранее неизвестная функция белков ESCRT и предложен новый механизм распространения Hh.

А.Л. Братцева

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Ингибирование расширения клеток быстрым АВР1-опосредованным действием ауксина на микротрубочки

Inhibition of cell expansion by rapid ABP1-mediated auxin effect on microtubules. Xu Chen, et al. Nature. 2014. Vol. 516. No 7529. P. 90–93.

Ауксин играет значимую роль в разнообразных процессах развития и роста растений. Одним из основных эффектов ауксина является его влияние на расширение клетки, которое опирается на согласованную деятельность клеточных процессов с участием цитоскелета. Когда клетки удлиняются, кортикальные микротрубочки располагаются перпендикулярно к оси удлинения клеток (поперечные микротрубочки). Однако при ингибировании роста наблюдается продольное расположение микротрубочек. Динамичная природа микротрубочек, обеспечивающая такую гибкость, позволяет им перестраиваться в разнонаправленные ряды. Благодаря этому осуществимы необходимые изменения в росте растения в ответ на разные сигналы внешней среды, такие как сила тяжести или свет, поступающие в клетку посредством ряда сигнальных путей. Многие из этих сигнальных путей сходятся на ауксине. Молекулярные механизмы, лежащих в основе регулирования расширения клетки с помощью сигнальных молекул, включая ауксин неизвестны. Кроме того, вопрос о том действует ли ауксин непосредственно на расположение микротрубочек или нет и каков возможный механизм такого действия также остается невыясненным. В корнях и выращенных в темноте гипокотилеях микротрубочки выстроены в ряд приблизительно перпендикулярно к оси растяжения. Переходная зона первичного корня и зона удлинения этиолированного гипокотыла контролируются ауксином, определяющим их соответствующие темпы роста. В статье авторы на примере модельного растения *Arabidopsis thaliana* показали, что в удлиняющихся клетках экзогенное нанесение ауксина или перераспределение эндогенного ауксина вызывает очень быструю переориентацию микротрубочек с поперечного расположения к продольному, которое сопровождается торможением расширения клеток. Авторы визуализировали кортикальные микротрубочки в трансгенных линиях, экспрессирующих ассоциированный с микротрубочками белок 4, объединенный с зеленым флуоресцентным белком (GFP-MAP4) или альфа-тубулин 6, объединенный с красным флуоресцентным белком (RFP TUA6). Авторы контролировали частичную или полную переориентацию микротрубочек по изменению угла наклона, а также время наступления эффекта после нанесения природного ауксина, индол-3-уксусной кислоты (IAA), или его синтетического аналога, нафталин-1-уксусной кислоты (NAA), а также при изменении величины pH. Оценен эффект эндогенного перераспределения ауксина на расположение микротрубочек путем отслеживания траектории конечного связывания 1b (EB1b), белка, который преимущественно накапливается в растущих плюс концах микротрубочек. Показано, что для реализации этого быстрого эффекта ауксина требуется ауксин-связывающий белок 1 (ABP1), а также участие последующих компонентов сигнализации, таких как ROP6 ГТФаза, ROP-интерактивный RIC1 белок и белок, разрезающий микротрубочки, катанин. Эти компоненты необходимы для быстрой ауксин- и ABP1-опосредованной переориентации микротрубочек. Посредством такой переориентации регулируется процесс удлинения клеток в корнях и растущих в темноте гипокотилеях, а также асимметричный рост клеток во время гравитропических ответов.

С.К. Жармухамедов

Механизмы гетерогенности транскрипции в плюрипотентных стволовых клетках

Deconstructing transcriptional heterogeneity in pluripotent stem cells. R.M. Kumar, et al. Nature. 2014. Vol. 516. No 7529. P. 56–61.

Плюрипотентные стволовые клетки (ПСК, pluripotent stem cells, PSCs) многоклеточных — единственные из всех типов клеток этих организмов, которые обладают способностью как сохранять свой тип при делении, так и дифференцироваться в любые другие типы клеток в течение всей жизни организма. Эта способность сохраняется и в клеточной культуре. Плюрипотентность обеспечивается сложной системой регуляции экспрессии генов, при которой транскрипционные факторы, управляющие транскрипцией генов, экспрессирующихся в ПСК в режиме самовоспроизведения, активны, а направляющие ПСК по пути дифференцировки в специализированные клетки различных типов, — репрессированы, но пребывают в состоянии готовности к работе при сдвиге динамического равновесия. Предполагается, что эти ключевые транскрипционные факторы взаимодействуют с регуляторами хроматина, некодирующими регуляторными РНК и внешними путями передачи сигнала. Эта система управления транскрипцией самоподдерживается в ПСК и может быть реактивирована при обратном перепрограммировании соматических клеток в плюрипотентные стволовые. Конкретные механизмы регуляторной сети недостаточно изучены и в настоящее время являются объектом пристального интереса исследователей. Авторы описали гетерогенность транскрипции в эмбриональных стволовых клетках (ЭСК, ESCs) и индуцированных ПСК (иПСК, iPSCs) домашней мыши (*Mus musculus*), регистрируя качественно и количественно экспрессию генов в одиночных клетках при различных химических и генетических условиях. Оказалось, что сигнальные факторы и регуляторы дифференцировки имеют высокую степень варибельности экспрессии, причем состояния экспрессии некоторых генов, проявляющих высокую степень варибельности экспрессии, сохраняются в ряду клеточных делений в течение многих поколений клеток. На варибельность экспрессии и гетерогенности клеточной популяции влияют пертурбации путей передачи сигналов в клетках и регуляторов хроматина. Удаление зрелых микроРНК (microRNAs, miRNAs) переводит ПСК в базовое состояние с низким шумом, характеризующееся переконфигурацией системы регуляции экспрессии генов, усилением самовоспроизведения и более конденсированным состоянием хроматина в ядре. Этот эффект опосредуется противодействующими семействами микроРНК по оси Мус/Lin28/let-7. Аналогичное действие оказывает фармакологическая блокада путей передачи сигналов в клетках. Полученные данные проливают свет на природу гетерогенности транскрипции в ПСК и являются очередным шагом расшифровки схемы регуляции экспрессии генов в них.

А.Б. Образцов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Ядерные рецепторы, чувствительные к уровню питательных веществ, координируют процессы аутофагии

Nutrient-sensing nuclear receptors coordinate autophagy. Jae Man Lee, Martin Wagner, Rui Xiao, Kang Ho Kim, Dan Feng, Mitchell A. Lazar, David D. Moore. Nature. Vol. 516. No 7529. P. 112–115.

Аутофагия является эволюционно консервативным катаболическим процессом, который обеспечивает рециркуляцию питательных веществ во время длительного голодания, способствуя поддержанию клеточного гомеостаза на определенном уровне. Сигнальные пути, которые обеспечивают данный процесс с помощью рецепторов, чувствительных к уровню питательных веществ в среде, на сегодняшний день известны. Однако механизмы, лежащие в основе длительной транскрипционной регуляции, до сих пор не описаны. Ядерные рецепторы, такие как рецептор альфа, активируемый пероксисомными пролифераторами (PPAR α), и фарнезоидный X рецептор (FXR) активируются в клетках печени во время голодания и насыщения соответственно. PPAR α активируется жирными кислотами, уровень которых резко повышается при насыщении организма. Деятельность каскадов, запускаемых данным рецептором, направлена на окисление жирных кислот. FXR активируется желчными кислотами, что впоследствии приводит к подавлению глюконеогенеза. Данное исследование проводилось на гепатоцитах мышей клеточной линии AML12. Различные уровни насыщения организма модулировали активность исследуемых рецепторов, что проявлялось в различной экспрессии мономерного флуоресцентного красного белка (mRFP), флуоресцентного зеленого белка (GFP) и аутофагосомного маркера LC3 в составе сборного тройного белка mRFP — GFP — LC3. При этом в аутофагосомах комбинация RFP и GFP обеспечивает желтый цвет флуоресценции, в аутолизосомах — красный. В соответствии с теоретическими ожиданиями, пищевая депривация приводила к переходу от желтой флуоресценции к красной. Кроме того, гепатоциты сытых мышей характеризовались повышенным содержанием LC3 второго типа. Введение агонистов PPAR α рецепторов резко увеличивало уровень LC3 как первого, так и второго типов у мышей дикого типа. Данный эффект не наблюдался у мышей линии Ppara $^{-/-}$. При этом в сытом состоянии уровни двух типов LC3 повышались у обеих линий мышей. Фармакологическая активация PPAR α изменяет нормальное ингибирование процессов аутофагии при насыщении путем увеличения темпов расщепления липидов — липофагию. Данный ответ отсутствовал у линии Nr1h4 $^{-/-}$ мышей, нокаутных по гену субъединицы PPAR α рецептора. Nr1h4 $^{-/-}$ мыши демонстрировали частичный дефект в подавлении печеночной аутофагии в сытом состоянии. При этом PPAR α и FXR конкурируют друг с другом за связывание измененных сайтов промоторов аутофагических генов. Таким образом, данные результаты показывают, что механизмы регуляции процессов аутофагии дополняют и блокируют друг друга. Полученные сведения позволяют осуществлять тонкую настройку течения процессов аутофагии в соответствии с текущим режимом потребления пищи, что важно для разработки способов фармацевтической коррекции патологических состояний.

А.Ю. Ольховик

Физический механизм открытия механочувствительного калиевого канала TRAAK

Physical mechanism for gating and mechanosensitivity of the human TRAAK K⁺ channel. Stephen G. Brohawn, Ernest B. Campbell, Roderick MacKinnon. Nature. Vol. 516. No 7529. P. 126–130.

Работа механочувствительных ионных каналов лежит в основе многих физиологических процессов, в том числе болевой, слуховой и механочувствительности. Калиевые каналы TRAAK экспрессируются на нейронах и относятся к семейству каналов, представляющих собой димеры (слившиеся в единые цепочки пары субъединиц). При этом ограничения, накладываемые данной структурой, исключают возможность открытия канала обычным способом. Известно, что механочувствительность TRAAK опосредуется через двойную липидную мембрану, однако конкретный физический механизм этого процесса до сих пор не был изучен. При более детальном изучении структуры канала стало ясно, что TRAAK K⁺-несимметричен, поскольку спирали разных субъединиц имеют отличную друг от друга ориентацию. Субъединица TM4A обращена своими гидрофобными остатками к внеклеточной стороне и имеет перегиб, что создает непрерывный белковый слой, запечатывающий поверхность канала. В то же время, противоположная ей субъединица TM4B перегиба не имеет, что приводит к появлению бокового межмембранного отверстия диаметром в 5Å между полостью канала и липидным бислоем. В непротускающем состоянии через данное отверстие в канал попадают полиненасыщенные жирные кислоты, блокирующие поток ионов. В пропускающем состоянии межмембранное отверстие закрывается путем поворота субъединиц TM4, липидный блок снимается, и ионы проходят через канал. Поворот TM4 затрагивает также межмембранные сегменты TM2 и TM3, дополнительно фиксирующие открытую структуру канала (например, этому способствует дисульфидный мостик между TM4 и TM2). В предложенной авторами гипотезе предсказывается, что чем легче липид проходит через межмембранное отверстие, тем эффективнее он закупоривает канал. В реконструированном TRAAK были протестированы разветвленный и неразветвленный дифитаноил. Активность канала была выше в присутствии разветвленного дифитаноила, т.е. подобная конструкция цепи хуже проходит через отверстие и менее эффективно закрывает канал. Из-за особенностей строения канала между его открытой и закрытой конформациями существует разность энергий мембранного натяжения, способствующая открытию. Цилиндрическая форма канала (какой она является в открытом состоянии), становится более энергетически выгодной при механическом воздействии на мембрану. Таким образом, натяжение липидного бислоя может быть использовано для контроля активации ионного канала у эукариот, что и является биофизическим объяснением механочувствительности TRAAK. Опыты с искусственным изменением мембранного натяжения клетки показали, что изменения всего на 1% достаточно для воздействия на активность каналов.

А.Ю. Ольховик

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Взаимодействие цитоплазматических петель субъединиц *a* и *c* АТФ-синтазы F_1F_0 *Escherichia coli* является затвором H^+ -транспорта в цитоплазму

Interacting cytoplasmic loops of subunits *a* and *c* of *Escherichia coli* F_1F_0 ATP synthase gate H^+ transport to the cytoplasm. P. Ryan Steed, Kaitlin A. Kraft, Robert H. Fillingame. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16730–16735.

H^+ -транспортирующая АТФ-синтаза F_1F_0 катализирует синтез АТФ с помощью 2 соединенных молекулярных моторов в компонентах фермента F_1 и F_0 . Аналогично многим другим ферментам, действие АТФ-синтазы F_1F_0 обратимо — в случае необходимости, гидролиз АТФ запускает H^+ -транспорт. В процессе окислительного фосфорилирования АТФ-синтаза F_1F_0 использует энергию трансмембранного электрохимического градиента H^+ или Na^+ для синтеза АТФ. H^+ -транспорт через трансмембранный компонент F_0 непосредственно связан с синтезом или гидролизом АТФ в компоненте F_1 на поверхности мембраны. Гомологичные АТФ-синтазы содержатся в митохондриях, хлоропластах и многих бактериях. В *Escherichia coli* и других зубактериях компонент F_1 состоит из 5 различных субъединиц со стехиометрией $\alpha_3\beta_3\gamma\delta\epsilon$. F_0 включает в себя 3 субъединицы с соотношением $a_1b_2c_{10}$ в *Escherichia coli* или $a_1b_2c_{11}$ в *Ilyobacter tartaricus*. Число субъединиц c может достигать 15 в других видах бактерий. Так, в бактерии *Escherichia coli*, H^+ -транспорт в субъединичном интерфейсе *a* — *c*-трансмембранного компонента F_0 приводит во вращение кольцо из субъединиц c , которое в свою очередь вызывает поворот субъединицы γ внутри гексамера $\alpha_3\beta_3$ компонента F_1 , приводя к механическому запуску синтеза АТФ. При этом крайне важную роль в работе АТФ-синтазы играют аминокислоты субъединиц *a* и *c*, содержащие протонируемые группы. Их значимость заключается в способности удерживать и передавать друг другу протоны. Так, пересечение субъединицы *a* исследуемой бактерии *Escherichia coli* в мембране с 5 трансмембранными спиралями (TMs) обеспечивает каналы доступа связывающих с Asp-61 остатков к ионам H^+ . Исследование доступности Cys-остатков, введенных в трансмембранные спирали субъединицы *a*, позволило установить, что ионы Ag^+ и Cd^{2+} оказывают ингибирующий эффект и препятствует пассивному H^+ -транспорту. При этом ингибирование Ag^+ может быть полностью отменено с помощью обработки дитиотретиолом (DTT). Также было доказано, что путь H^+ транспорта выходит за пределы липидного бислоя в цитоплазматические петли, соединяющие трансмембранные спирали обеих субъединиц *a* и *c* трансмембранного домена F_0 . Авторы постулируют: множество петельных областей функционируют в H^+ -едином транспортном домене, который впоследствии взаимодействует с цитоплазматической поверхностью каналов для прохождения протонов водорода в F_0 . Взаимодействие петельных областей с каналами для прохождения протонов водорода предлагается осуществлять с помощью специального затвора выпуска H^+ в цитоплазму в процессе синтеза АТФ.

А.В. Моисеев

Анализ работы генов, регулируемых биологическими часами, у плесневого гриба *Neurospora*

Analysis of clock-regulated genes in *Neurospora* reveals widespread posttranscriptional control of metabolic potential. Jennifer M. Hurley, Arko Dasgupta, Jillian M. Emerson, Xiaoying Zhou, Carol S. Ringelberg, Nicole Knabe, Anna M. Lipzen, Erika A. Lindquist, Christopher G. Daum, Kerrie W. Barry, Igor V. Grigoriev, Kristina M. Smith, James E. Galagan, Deborah Bell-Pedersen, Michael Freitag, Chao Cheng, Jennifer J. Loros, Jay C. Dunlap. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 16995–17002.

Красная хлебная плесень *Neurospora crassa* десятилетиями являлась важной моделью для изучения, с одной стороны, генетики и физиологии мицелиальных грибов, а с другой стороны — механизмов циркадианных ритмов. Внутренние часы эукариотных клеток (животных и грибов) основаны на петлях обратной связи, замкнутых через процессы транскрипции и трансляции. Таким образом, циркадианная регуляция метаболизма и других физиологических параметров определяется циклическими изменениями в синтезе белков. Группа американских исследователей сумела описать работу геновой сети, контролирующей внутренние часы в клетках нейроспоры. Выделена группа генов, контролируемых внутренними часами (clock-controlled genes, ccgs). Запуск циркадианного ритма начинается со связывания транскрипционного фактора WCC с промоторами этих генов, многие из которых, в свою очередь, кодируют факторы транскрипции. Фактор WCC запускает иерархический каскад, влияющий в итоге на активность значительной части генома. Контроль экспрессии на уровне РНК, проводившийся с высоким временным разрешением (каждые 2 ч), позволил составить список генов нейроспоры, работа которых подчиняется циркадианному ритму. Было показано, что этому ритму может подчиняться до 40% ее транскриптома. Появился даже специальный термин — «ритмические гены» (rhythmic genes). Авторы выделили у нейроспоры 812 генов, активность которых «существенно ритмична» (это примерно 10% ее генома), и 4112 генов, в активности которых отмечены те или иные проявления ритмичности (это уже близко к половине генома). Концентрации продуктов таких генов часто описываются настоящей периодической кривой, напоминающей синусоиду (иногда затухающую). Функционально гены, подверженные циркадианному ритму, довольно разнообразны: в их число входят гены ферментов ряда путей метаболизма, ферментов трансляции и антистрессовых белков. В целом можно сказать, что в дневное время в клетках нейроспоры преобладают катаболизм, энергетический обмен и синтез веществ-предшественников для пластического обмена, а в ночное время — биосинтез клеточных компонентов и рост. Были идентифицированы конкретные мотивы в промоторах, связывание которых коррелирует с активацией генов, контролируемых внутренними часами. Вместе с тем корреляция циркадианных ритмов с регуляцией на уровне транскрипции (в частности, со связыванием транскрипционного фактора WCC) оказалась нестрогой, так что здесь есть и посттранскрипционная регуляция, направленная на множество уже синтезированных иРНК.

С.А. Ястребов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Модель структуры мРНК в комплексе с бактериальным шапероном Hfq

Structural model of an mRNA in complex with the bacterial chaperone Hfq.
Yi Peng, Joseph E. Curtis, Xianyang Fang, and Sarah A. Woodson. PNAS. 2014.
Vol. 111. No 48. P. 17134–17139.

Hfq принадлежит к семейству Sm/Lsm-белков и связывает различные молекулы РНК тремя разными РНК-связывающими поверхностями. Дистальная поверхность связывает триплеты AAN. Внутренняя часть проксимальной поверхности связывает U-богатые одноцепочечные тяжи. Область консервативных положительно заряженных R16, R17, R19 и K47 на внешнем краю («ободке») гексамера взаимодействуют с внутренними U-богатыми участками sRNA, катализируя спаривание оснований между комплементарными цепями. Работа посвящена изучению того, как связывание Hfq изменяет структуру мРНК на примере мРНК *rhoS*. Известно, что ингибиторная шпилька (ИШ) мРНК *rhoS* блокирует связывание рибосомы, а sРНК раскрывают эту шпильку за счет связывания с ее 5'-концевой цепью. Hfq связывает мотивы (AAN)₄ и U₅ (5'-UUUUU) расположенные со стороны 5'- и 3'-концов, соответственно, от сайта связывания sРНК (ССР). Авторы использовали SHAPE (selective 2'-hydroxyl acylation and primer extension) футпринтинг для определения сайтов связывания лидерного участка модельной мРНК с Hfq. Как и ожидалось, связывание мРНК *rhoS* и sРНК DsrA уменьшает реактивность только оснований ССР в ИШ. Напротив, связывание Hfq приводит к значительному изменению структуры мРНК: в два-три раза увеличивается реактивность ИШ и спирали, которая соединяет (AAN)₄ и мотив A6. Это показывает, что Hfq частично разворачивает вторичную структуру мРНК. Кроме того, связывание Hfq значительно стимулирует модификацию мотивов (AAN)₄ и U₅, а также A157 в ИШ (вблизи 5'-конца ССР). Авторы полагают, что это связано с непосредственным контактом данных частей мРНК с Hfq. Модификация A157 впервые показывает, что Hfq может взаимодействовать с началом ИШ. При добавлении Hfq и DsrA к мРНК, Hfq освобождает ИШ и U₅ мотив, сохраняя контакт с (AAN)₄. Помимо этого, Hfq снижает реактивность мРНК в районе мРНК-DsrA дуплекса, подтверждая тем самым, что Hfq усиливает контакт мРНК-sРНК. Использование мутированных Hfq подтвердило, что (AAN)₄ связывается с дистальной поверхностью белка, а также показало, что U₅ мотив связывается с ободком гексамера. Мутации в U5 мотиве замедляют отжиг DsrA в присутствии Hfq. На основании перечисленных данных, а также данных SAXS авторы предлагают модель взаимодействия Hfq с мРНК. Согласно ей, мРНК *rhoS* обернута вокруг гексамера Hfq. Мотив U₅ находится на проксимальной стороне ободка, а напротив — второй триплет AAN и A157 на ободке на другой стороне кольца. При этом ИШ, пересекающая проксимальную поверхность гексамера, должна быть слегка расплетена.

А.П. Корепанов

Глобальные изменения в структуре ионного канала в процессе стробирования методом масс-спектрометрии ионной подвижности

Global structural changes of an ion channel during its gating are followed by ion mobility mass spectrometry. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17170–17175

Одним из лучших кандидатов для изучения стробирования механочувствительных каналов (МК) является МК большой проводимости (МКБП, mechanosensitive channel of large conductance). Анализ кристаллической структуры МКБП при «закрытой»/«почти закрытой» форме туберкулеза микобактерии показал, что этот канал выступает в качестве гомопентамера. Данная субъединица имеет цитоплазматический N- и C-концевой домен, а также две α -спиральных трансмембранных (ТМ) домена, ТМ1 и ТМ2, которые связаны циклом периплазматического пространства. Пять ТМ1-спиралей образуют поры и в более отдаленных ТМ2-спиралах, взаимодействующих с липидным биослоем. МКБП позволяет определить изменения мембранного напряжения, вызванные гипосмотическим шоком и непосредственными крупными конформационными изменениями. На основании большого объема структурных и теоретических данных, были предложены многочисленные модели стробирования МКБП. Эти модели согласовываются с гидрофобным сужением канала пор и «открытием» канала с помощью вращения диафрагмы, т. е. наклоном и движением наружу трансмембранных спиралей, которые делают канал шире и короче. Такой механизм опирается на дисульфидную сшивку, FRET-спектроскопию, на сайт-направленные эксперименты спин маркировки ЭПР, а также на расчетные исследования. До сих пор прямые экспериментальные результаты наблюдались только для локальных структурных изменений малой дальности, а показателей общих глобальных структурных изменений каналов стробирования не поступало, т. к. отсутствуют кристаллические структуры доступные для «открытия» канала МКБП. Выявление изменений с момента начала активации канала имеет первостепенное значение для понимания механизмов стробирования механочувствительных каналов. Авторы настоящей работы предоставляют прямые экспериментальные доказательства ключевых площадных изменений, возникающих в процессе стробирования. Объединив все возможные ресурсы, биологи смогли активировать МКБП-контролируемым образом методом масс-спектрометрии ионной подвижности (IM-MS, ion mobility-mass spectrometry), который определяет не только отношение массы к заряду, но и области белков путем усреднения измерений поперечного сечения столкновений. Чтобы убедиться, что стробирование МКБП может быть обнаружено с помощью IM-MS, ученые впервые показали ковалентное связывание положительно заряженного активатора цистеин-подобных каналов [2-(триметилламмоний)этил]метантиосульфатбромидом (MTSET), что дало возможность наблюдать глобальные структурные изменения. Также определены детергенты, которые позволяют высвобождение мембранных белков при низких уровнях активации столкновением, т. о. избегая денатурирующих эффектов. Было выяснено, что детергенты, нестабильные в газовой фазе, позволяют обнаружить МКБП в своей нативной форме. Ученые считают, что в будущем возможность обнаружить несколько сосуществующих состояний во время стробирования откроет новые возможности для изучения динамических структур мембранных белков.

Р.П. Сидоров

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Двойные энхансеры, управляющие экспрессией генов в предшественниках нервных клеток дрозофилы

Neural precursor-specific expression of multiple *Drosophila* genes is driven by dual enhancer modules with overlapping function. Steven W. Miller, Mark Rebeiz, Jenny E. Atanasov, James W. Posakony. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17194–17199.

Энхансеры, или транскрипционные цис-регуляторные модули (transcriptional cis-regulatory modules, CRMs) — это участки генома, направляющие генную экспрессию в разных клеточных типах и на специфических клеточных территориях. В некоторых случаях на один и тот же ген могут действовать два или более энхансеров, причем схожих по специфическим свойствам. В данной работе показано, что у мухи-дрозофилы присутствие двойных, или «теневых», энхансеров является обычным свойством генов, активность которых привязана к предшественникам нервных клеток (neural precursor cells, NP cells). В ходе количественного исследования всего генома были выделены статистически достоверные группы мотивов, связанных с рядом нейроспецифичных транскрипционных факторов — «пронейральных» активаторов и репрессоров транскрипции, участвующих в дифференцировке нейронов из нейроэктодермы. Показано, что энхансеры, специфичные для предшественников нервных клеток (НП-специфичные), связаны сразу с большим количеством генов, которые экспрессируются в этом клеточном типе. При этом открыты новые энхансеры — парные, причем оба члена пары расположены рядом с контролируемым геном. С помощью трансгенных конструкций *in vivo* показана разница в функциях двух типов регуляторных сайтов: Р-сайты (proneural) опосредуют активацию пронейральных факторов, а R-сайты (repressor) активируют факторы репрессии, ограничивающие экспрессию пронейроспецифичных генов будущими нейронами. Некоторые мишени репрессоров были в данной работе установлены впервые. Наконец, были проведены эксперименты с геном *neuralized*, продукт которого у дрозофилы участвует в работе очень важного сигнального пути *Notch* и обеспечивает ограничение избыточной дифференцировки эктодермальных клеток в нейроны. Показано, что нарушенная функция этого гена в предшественниках чувствительных клеток может быть восстановлена любым из двух связанных с ним специфических энхансеров, но выключение обоих энхансеров приводит к полной потере функции. Т. о., между эффектами парных энхансеров есть перекрывание, придающее системе надежность. Сама их парность есть, в какой-то степени, механизм обеспечения фенотипической устойчивости (phenotypic robustness). Говорится даже о «парадигме двойных энхансеров» (dual enhancer paradigm). В целом это исследование экспериментально подтверждает наличие специфичного для предшественников нервных клеток регуляторного «кода», представляющего собой набор сайтов, связывающих факторы транскрипции.

С.А. Ястребов

Перестройка протеома у архей при редукции генетического кода

Reducing the genetic code induces massive rearrangement of the proteome. Patrick O'Donoghue, Laure Prat, Martin Kucklick, Johannes G. Schäfer, Katharina Riedel, Jesse Rinehart, Dieter Söll, Ilka U. Heinemann. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17206–17211.

Около 1% всех изученных геномов характеризуется расширенным генетическим кодом, в котором кодон UAG (обычно являющийся стоп-кодоном) кодирует аминокислоту пирролизин (производное лизина). Это явление представляет не только теоретический, но и практический интерес, поскольку задача расширения генетического кода стоит сейчас перед биотехнологией. Чтобы выяснить, в чем состоит селективное преимущество кодирования дополнительной аминокислоты, исследователи создали штамм метаногенной археи *Methanosarcina acetivorans* (которой как раз в норме свойственен расширенный код), неспособный кодировать пирролизин из-за отсутствия соответствующей тРНК. Анализ протеома мутантного штамма показал, что он значительно изменен по сравнению с диким типом — отличия касаются более чем 300 белков из примерно 7000 имеющихся у метаносарцины. Редукция генетического кода от возможности кодировать 21 аминокислоту до «обычных» 20 приводит к существенному снижению синтеза некоторых факторов инициации трансляции, ферментов метаболизма аминокислот, а также ферментов метаногенеза, обеспечивающих метаболизм метанола. Процесс синтеза метана из метанола, в норме являющийся основой энергетического обмена метаносарцины, здесь сильно пострадал. Скомпенсировано это было многократным (примерно в 100 раз) усилением синтеза ферментов метаболизма диметилсульфида, способного быть для этой бактерии альтернативным питательным субстратом. Скорость роста (особенно на минимальной среде) у мутантного штамма уменьшена, хотя метаболические адаптации позволяют частично компенсировать это. Таким образом, продемонстрирован механизм адаптации естественного протеома к редукции генетического кода. Это позволяет предположить, что селективное значение расширения генетического кода связано с повышением эффективности метаболизма и расширением набора доступных бактериям источников углерода. Вероятно, с этим связан тот факт, что именно род *Methanosarcina* характеризуется самым широким набором метаболических субстратов среди всех метаногенных археобактерий. В частности, широта набора субстратов зависит от присутствия пирролизина в активных центрах нескольких ферментов-метилтрансфераз. В свою очередь, архейный метаногенез является основным источником метана на Земле, так что расширение генетического кода за счет пирролизина имеет глобальное значение. У *Methanosarcina*, в отличие от некоторых других архей, генетический код не обладает естественной изменчивостью внутри вида, что указывает на достаточно далеко зашедшую эволюцию в сторону его расширения.

С.А. Ястребов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Микропиле-зависимое переключение с полового размножения на бесполое у термитов

Termite queens close the sperm gates of eggs to switch from sexual to asexual reproduction. Toshihisa Yashiro, Kenji Matsuura. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17212–17217.

При переходе к партеногенезу у животных возникает конфликт между репродуктивными стратегиями самок и самцов. Очевидно, партеногенез повышает общую продуктивность популяции за счет самок, но сводит к нулю генетический вклад самцов в потомство. Это означает, что любой признак, эффект которого вынуждает самок к половому размножению, увеличивает приспособленность самцов. При этом известно, что у термита *Reticulitermes speratus* царица рождает дополнительных самок (вторичных неотенических цариц) партеногенетически, однако использует обычное половое размножение для производства всех других членов колонии. У этого рода термитов самцы (цари) присутствуют в окружении самок постоянно. В данной работе показано, что царица термитов производит партеногенетических самок в присутствии самцов благодаря возможности закрывать отверстия-микропиле в яйце, тем самым избирательно препятствуя входу спермы. Само микропиле представляет собой канал, проходящий сквозь наружную оболочку яйца (хорион) и оканчивающийся у мембраны яйцеклетки. Полевое исследование показало, что число микропиле в яйцах этого вида термитов может сильно варьировать, доходя до нуля. Само по себе отсутствие микропиле никак не препятствует развитию в яйце зародыша. Однако генетический анализ подтвердил, что в яйцах, лишенных микропиле, зародыши всегда партеногенетические; партеногенез в данном случае диплоидный, в результате него всегда получаются самки. Яйца с микропиле обычно оказываются оплодотворенными, и в них развиваются зародыши, возникшие обычным путем. Соотношение разных типов яиц зависит от возраста царицы: в полном соответствии с теоретически сделанным предсказанием выяснилось, что чем она старше, тем больше откладывает яиц без микропиле. Это легко объясняется тем, что для стареющей самки становится более важной задача производства новых самок себе на смену (а самка у таких термитов может прожить до 11 лет). Кроме того, в появлении яиц без микропиле и новых партеногенетических самок обнаружена отчетливая сезонность. Микропиле-зависимый партеногенез — первый известный нам механизм, позволяющий самкам диплоидных животных контролировать переключение с партеногенетического способа размножения на обычный. Производя генетически идентичных себе вторичных цариц, главная царица как бы удлиняет собственную эффективную генетическую жизнь. Это дает самкам стратегию, позволяющую им отстаивать свой вклад в потомство независимо от поведения самцов.

С.А. Ястребов

Открытие однонаправленного потока воздуха в легких игуаны и эволюция дыхания наземных позвоночных

New insight into the evolution of the vertebrate respiratory system and the discovery of unidirectional airflow in iguana lungs. Robert L. Cieri, Brent A. Craven, Emma R. Schachner, C. G. Farmer. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17218–17223.

Важнейшей особенностью дыхательной системы птиц является однонаправленный поток воздуха через легкие. В легких птиц нет альвеол, зато есть масса парабронхов, через которые воздух может проходить насквозь. Эта адаптация повышает эффективность газообмена, поэтому ее традиционно рассматривали как свойство птиц, необходимое для полета и для теплокровности. Однако сейчас показано наличие однонаправленного потока воздуха в легких зеленой игуаны (*Iguana iguana*) — ящерицы, образ жизни которой радикально отличается от птичьего. Причем связать это с какими-либо конкретными особенностями экологии или физиологии игуаны не удается. Игуана — растительноядное животное, которому не требуется особая подвижность, и легкие у нее устроены относительно просто по меркам многих других рептилий; даже желудочек сердца у нее почти не разделен. Ранее подобный механизм дыхания был описан у варанов и, что особенно важно, у аллигаторов. Это вполне может означать, что возникновение однонаправленного потока в легких предшествовало разделению рептилий на *Lepidosauromorpha* (ящерицы, змеи, гаттерии) и *Archosauromorpha* (крокодилы, птицы). А это разделение, вероятно, произошло еще в пермском периоде. Именно для проверки данной гипотезы и было проведено исследование механизма дыхания других ящериц (кроме варанов), из которых выбрали игуану. Детальное анатомическое исследование показало, что в легких игуаны есть система перегородок и отверстий, ориентированных как раз так, чтобы обеспечивать прохождение воздуха через легкое насквозь. Примечательно, что полного прорастания легких бронхами и парабронхами при этом не требуется — перегородок достаточно. Любые сфинктеры и клапаны, как и у птиц, отсутствуют. Эти данные означают, что по вопросу об эволюции дыхания наземных позвоночных необходим пересмотр представлений. Возможно, система однонаправленного прогона воздуха сформировалась в начале эволюции рептилий как элемент эффективного реберного дыхания; с особо интенсивными формами движения, как и с теплокровностью, это могло быть совсем не связано. Для птиц же это оказалось удачной преадаптацией. Конвергенция тоже не исключена, но в любом случае данный тип дыхания оказывается общей чертой эволюционной ветви диапсид. С другой стороны, нет данных о том, что эффективность газообмена в легких у диапсидных рептилий (ящериц и крокодилов) заметно превосходит таковую у млекопитающих, где никакой системы однонаправленного прогона воздуха нет.

С.А. Ястребов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Сравнительный анализ генома домашней кошки показал генетические сигнатуры, лежащие в основе кошачьей биологии и одомашнивания

Comparative analysis of the domestic cat genome reveals genetic signatures underlying feline biology and domestication. Michael J. Montague, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17230–17235.

Домашняя кошка (*Felis silvestris catus*) является одним из наиболее распространенных видов домашних животных. Большинство пород кошек появилось совсем недавно — в последние 150 лет, в основном за счет отбора по эстетическим, а не функциональным признакам. Проведенные ранее исследования позволили оценить дифференциацию породы и филогенетическое происхождение домашних кошек, а также степень интрогрессии между домашними и дикими видами. Тем не менее, по-прежнему мало известно о влиянии процесса одомашнивания на геном современных кошек и о его сопоставимости с генетическими изменениями, сопровождающими процесс доместикации других видов одомашненных животных-компаньонов. В рамках проведенного исследования авторы описывают первую высококачественную аннотацию полного генома домашней кошки, а также осуществляют сравнительный геномный анализ, включающий секвенирование полного генома других кошачьих и млекопитающих, с целью выявления молекулярных маркеров процесса одомашнивания. На основании проведенного сравнительного анализа выявлены участки генома, обогащенные положительными селективными маркерами и участвующие в метаболизме липидов, лежащем в основе перехода к диете суперхищника. Будучи хищниками, кошки обладают высокочувствительными сенсорными системами, позволяющими им эффективно находить потенциальную жертву, до момента их собственного обнаружения — в частности, широким слуховым диапазоном и острым зрением. Авторами обнаружены положительные селективные гены, ответственные за сенсорные процессы, затрагивающие зрение и слух. Были определены 20 генов хищников, роль мутаций которых у человека хорошо описывается в спектре зрительных патологий. Также идентифицированы 6 положительных селективных маркеров, предположительно ответственных за развитие слуха в более широком частотном диапазоне и связанных с аутосомно-рецессивной несиндромальной глухотой или потерей слуха. Подтверждена гипотеза «синдрома приручения», согласно которой модификация морфологических и физиологических признаков в процессе одомашнивания млекопитающих объясняется прямыми и косвенными последствиями дефицита клеток нервного гребня во время эмбрионального развития. Так, геномные регионы, несущие сигнатуры естественного отбора и отличающие домашних кошек от их диких сородичей, обогащены генами нервного гребня, что и было предсказано ранее в гипотезе «синдрома приручения». В совокупности эти данные дают представление о том, как процесс одомашнивания изменил геном диких кошек и подготовил базу для будущего картирования заболеваний и филогенетических исследований всех представителей семейства кошачьих.

А.В. Моисеев

Эндонуклеаза APE1 принимает участие в репарации расщепленного S-участка в процессе переключения синтеза антител

APE1 is dispensable for S-region cleavage but required for its repair in class switch recombination. Jianliang Xu, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17242–17247.

Два вида генетических изменений происходят в зрелых В-лимфоцитах после их столкновения с молекулами антигена: соматическая гипермутация и переключение синтеза антител. Эти изменения происходят в генах иммуноглобулинов на стадии G1. Оба события связаны друг с другом тем, что инициируются ферментом цитидиндеаминазой. Этот фермент вызывает одноцепочечные разрывы в молекуле ДНК, а именно, на участке V в случае соматической гипермутации и участке S в процессе переключения синтеза антител. Далее, с участием различных экзонуклеаз, эндонуклеаз и хеликаз без репликации молекулы ДНК, происходит превращение одноцепочечных разрывов в двуцепочечные разрывы молекулы ДНК. Апуриновая/апиримидиновая эндонуклеаза 1 (Ape1) представляет собой многофункциональный белок, который проявляет эндонуклеазную активность при восстановлении поврежденных участков молекулы ДНК, окислительно-восстановительную активность при поддержании факторов транскрипции и связывается с элементами негативного ответа на ионы кальция в процессе зависимой от ацетилирования регуляции генной экспрессии. Ape1 является ключевым фактором процесса переключения синтеза антител. Однако до сих пор не изучено влияние отсутствия эндонуклеазы APE1 на процесс соматической гипермутации. В настоящей работе авторы показали, что именно эндонуклеазная активность APE1, а не окислительно-восстановительная регуляция или регуляция факторов транскрипции, очень важна для процесса переключения синтеза антител. В то же время, было показано, что эндонуклеаза APE1 не влияет на процесс соматической гипермутации, равно как и транслокация IgH/c-тус. Недостаточность эндонуклеазы APE1 не приводит к изменениям картины индуцируемых цитидиндеаминазой разрывов в S-участке, но при этом наблюдается блокировка связывания репарационного белка Ku80 с этим участком и нарушается образование синапса между S μ и S α . Авторы также обнаружили, что отсутствие эндонуклеазы APE1 только частично нарушает процесс переключения синтеза антител. Два других фермента, осуществляющих процессинг концов молекулы ДНК, — гомолог белка мейотической рекомбинации 11 и белок CtIP, который взаимодействует с белком, связывающимся с S-концом, — обеспечивают остаточную активность процесса переключения синтеза антител в отсутствие эндонуклеазы APE1. Нокдаун генов, кодирующих эти белки, приводил к дальнейшему снижению остаточной активности процесса переключения синтеза антител в линии клеток CH12F3-2A, дефицитных по ферменту APE1. В целом, результаты настоящей работы свидетельствуют в пользу утверждения о том, что эндонуклеаза APE1 не оказывает влияния на процесс соматической гипермутации и индуцируемые ферментом цитидиндеаминазой разрывы в цепи ДНК. По мнению авторов, эндонуклеаза APE1, представляет собой фермент, который способствует соединению разорванных концов молекулы ДНК во время процесса переключения синтеза антител в зрелых В-лимфоцитах.

И.М. Мохосоев

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Денсовирусы связывают с синдромом истощения морских звезд и их массовой гибелью

Densovirus associated with sea-star wasting disease and mass mortality. Ian Hewson, Jason B. Button, Brent M. Gudenkauf, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17278–17283.

Начиная с июня 2013 г., миллионы морских звезд на западном побережье Северной Америки погибают из-за болезни, известной как синдром истощения морских звезд (sea-star wasting disease — SSWD), что приводит к их исчезновению во многих прибрежных районах и, впоследствии, может негативным образом повлиять на локальную экосистему. Популяции, по крайней мере, 20 видов в последнее время пережили огромную вспышку этого заболевания, которое приводит к поведенческим изменениям, потере тургора, автотомии конечностей и смерти, характеризующейся быстрым разложением («плавлением»). В данной статье представлены доказательства, полученные путем экспериментальных исследований и полевых наблюдений, которые связывают массовую гибель животных с денсовирусом (семейство парвовирусов). Образцы симптоматических тканей (размером <0,2 мкм, сопоставимые с размерами вируса) последовательно вводили в организмы особей, не проявляющих каких-либо симптомов SSWD, что через некоторое время привело к появлению этих признаков. В то же время, контрольная группа, получавшая посевной материал с вирусом, погибшим в результате целенаправленного температурного воздействия, не проявляла никаких симптомов. Метагеномные исследования подтвердили, что денсовирус морских звезд является наиболее вероятным кандидатом на роль возбудителя болезни. Количественная оценка результатов экспериментальных испытаний показала, что развитие болезни сопровождается параллельным увеличением численности вируса. Полевые исследования, в свою очередь, еще раз подтвердили эти результаты. Денсовирусы присутствуют в планктоне, океанических отложениях, а также у некоторых других классов иглокожих и в образцах из окружающей среды. Это позволяет сделать вывод, что вирус способен распространяться за пределы хозяина, а популяции, отличные от звездобразных иглокожих, оказываются гораздо более устойчивыми к нему. Денсовирус был обнаружен в музейных образцах морских звезд 1942 г., и следует полагать, что он, как и многие морские патогены, присутствовал на североамериканском побережье Тихого океана еще до возникновения эпидемии, по крайней мере 72 г. Несмотря на значительный успех в поисках возбудителя этого разрушительного заболевания, предстоит решить еще ряд непростых задач. Выяснить, как именно инфекция убивает иглокожих, какова роль других микробных агентов в данном процессе, как инициируются вспышки болезни, и как именно массовая гибель морских звезд изменит прибрежную экологическую нишу североамериканского побережья Тихого океана. В целом, патогенные вирусы всех непромысловых беспозвоночных остаются плохо изученными на сегодняшний день и гипотетически могут играть непризнанную, но значимую роль в морских экосистемах.

К.С. Дотолева

Глобальное исследование важнейших факторов заселения кальмара симбионтами *Vibrio fischeri*

Global discovery of colonization determinants in the squid symbiont *Vibrio fischeri*. John F. Brooks II, Mattias C. Gyllborg, David C. Cronin, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17284–17289.

До сих пор не ясны механизмы, благодаря которым бактерии во внешней среде выбирают правильного партнера для создания симбиотического сообщества. Авторы статьи исследуют бактерию *Vibrio fischeri* и ее симбиоз с кальмаром *Euprymna scolopes*, чтобы выявить факторы, отвечающие за поиск и успешное заселение носителя. Их работа является продолжением исследования чувства кворума, благодаря которому колония этих бактерий регулирует функцию биолюминесценции, ученые также рассматривают механизмы функционирования горизонтального переноса генов от хозяина к бактерии. Для этого был заселен орган свечения у 1500 детенышей кальмара, применен мутагенез *Bacteroides thetaiotaomicron*, а его вектор pSAM модифицировали для функционирования в *V. fischeri*. Используя инсерционную последовательность (INSeq — insertion sequencing), были выявлены и упорядочены соединения транспозонов в хромосомах. После чего биологи составили библиотеку из более, чем 41000 уникальных эритромицин-резистентных вставок, проанализированных до и после заселения. Установлены 380 решающих детерминант заселения, раскрывающие новые факторы регулирования и образования биопленки. Около 75% этих факторов были известны ранее, что подтверждает правильности проведенных исследований. Концентрация некоторых металлов оказалась критически важным фактором заселения носителя. Медь показала себя как эффективный антибактериальный агент при экспериментах с тканью кальмара *ex vivo* и может играть схожую роль *in vivo*. Вероятно, патогенные организмы не способны провести детоксикацию тканей, имеющих повышенный уровень содержания меди, и как следствие вступить в симбиоз. Следующие гены были распознаны как несущественные в механизме горизонтального переноса генов: гены биосинтеза рибофлавина (*ribABDE*), биосинтеза фосфолипида (*plsB*), других метаболических функций (*asd*, *can*, *cca*), клеточного деления (*mukBEF*) и секреции (*secDF*). Настоящая работа уникальна в силу нескольких причин. Во-первых, впервые определен полный геном бактерии *V. fischeri* во время заселения кальмара, при которой иммунная система хозяина оказалась неповрежденной и колонизация происходила при помощи естественного метаболизма. Во-вторых, представлены три фактора, влияющие на механизмы регуляции биопленки на теле хозяина; особый интерес представляла связь между восприимчивыми к стрессу белками теплового шока DnaJ/DnaK и развитием биопленки. В-третьих, биологи обнаружили множество факторов заселения, которые закладывают базис для определения путей заимствования генов хозяина со стороны бактерии. Необходимы дальнейшие исследования генов бактерии, отвечающие за здоровую колонизацию носителя, а также изучение роли соединения шаперонов DnaJ/DnaK в процессе взаимодействия формирующейся биопленки и иммунной системы партнера по симбиозу.

Д.С. Пихновский

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Одновременное определение положения в нуклеотидной последовательности окисленных метилцитозинов, образованных в реакции, осуществляемой TET/JBP-диоксигеназами в грибах вида *Coprinopsis cinerea*

Simultaneous sequencing of oxidized methylcytosines produced by TET/JBP dioxygenases in *Coprinopsis cinerea*. Lukas Chaveza, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. E5149–E5158.

Открытие того, что окислительные модификации оснований ДНК катализируются семейством TET/JBP-2-оксоглутаратов и железозависимыми диоксигеназами стимулировало развитие одного из важнейших направлений исследований в эпигенетике разных эукариотических линий. Известным эпигенетическим механизмом регуляции генов является метилирование основания цитозина в ДНК. Ферменты семейства TET/JBP облегчают деметилирование ДНК путем образования 5-метилцитозинов (5mC) в окисленные метилцитозины (oxi-mCs). У млекопитающих окисленные метилцитозины (oxi-mCs) функционируют в качестве эпигенетических маркеров и вероятных промежуточных продуктов в процессе деметилирования ДНК. Ранее было показано, что три TET-паралога позвоночных участвуют в окислении 5-метилцитозина (5mC) до 5-гидроксиметилцитозина (5hmC), который постепенно окисляется до 5-формилцитозина (5FC) и 5-карбоксилцитозина (5caC). Открытие этих модификаций окисленного метилцитозина (oxi-mC) вызвало шквал исследований, посвященных TET-паралогам млекопитающих. Данные указывали на существование более важных функций этих окислительных модификаций в качестве интермедиатов в загадочном процессе деметилирования ДНК, а также в качестве эпигенетических маркеров их собственных модификаций. TET-белки играют роль в различных биологических процессах, в том числе в эпигенетической регуляции транскрипции генов, эмбриональном развитии, функционировании стволовых и онко клеток, но механизмы, лежащие в основе их биологической активности по-прежнему не достаточно исследованы. В статье представлен метод, основанный на дигликозилировании 5hmC, с помощью которого можно одновременно отобразить на генетической карте положение 5hmC, 5FC и 5caC с разрешением, близким для различения пары оснований. Ни один из существующих до этого методов не позволял одновременно отображать все три вида oxi-mCs: 5hmC, 5FC и 5caC. Показано, что oxi-mCs генерируются консервативными TET/JBP-ферментами. Авторы использовали этот метод для картирования распределения oxi-mC по геному гриба *Coprinopsis cinerea*; базидомицета, который кодирует 47 TET/JBP паралогов в ранее неопознанном классе ДНК-транспозонов. Так же как и остатки 5mC, из которых они получены, модификации oxi-mC представлены в избыточном количестве в центромерах, TET/JBP-транспозонах и многокопийных паралогичных генах, которые не экспрессируются, но иногда помечают гены, чья экспрессия изменяется между двумя стадиями развития. Обнаружено, что центромеры и мобильные элементы, проявляют отличающиеся закономерности, характерные для 5mC и oxi-mC. Авторы раскрывают совместное размещение 5mC и oxi-mC по функциональным элементам в геноме *C. cinerea*. На основе результатов исследований представлено доказательство появления эпигенетической системы регулирования посредством набора эгоистических элементов генома в эукариотической линии и описан способ определения на генетической карте всех трех видов oxi-mCs одновременно.

С.К. Жармухамедов

Удлинение синаптомемного комплекса от кластеризованных теломер опосредует спаривание хромосом по всей длине у *Schmidtea mediterranea*

Synaptonemal complex extension from clustered telomeres mediates full-length chromosome pairing in *Schmidtea mediterranea*. Youbin Xiang, Danny E. Miller, Eric J. Ross, Alejandro Sanchez Alvarado, R. Scott Hawley. PNAS. 2014. No 48. P. E5159–E5168.

В 20-х гг. прошлого века цитолог Йозеф Гелей (József Gelei) предположил, что спаривание хромосом у плоских червей происходит в результате формирования теломерного букета, за которым следует удлинение синапсов от теломер у основания букета, способствующее спариванию гомологов в протяженной манере. Современная интерпретация данной модели постулирует, что синаптомемный комплекс (СК) формируется вблизи теломер, а затем происходит его последовательное удлинение вдоль гомологичных хромосом (сестринских хроматид). Чтобы проверить эту гипотезу, в данной статье авторы использовали легко видимые мейотические хромосомы, хорошо охарактеризованный геном и интерферирующие РНК (RNAi) линии с половым размножением у планарии *Schmidtea mediterranea*. Авторы идентифицировали и охарактеризовали у *S. mediterranea* гомологи генов, кодирующих белок 1 синаптомемного комплекса SYCP1, белок типа топоизомеразы SPO11 и белок RAD51, которому отводится ключевая роль при рекомбинации гомологичных хромосом. Было подтверждено, что формирование СК начинается вблизи теломерных участков хромосом и прогрессирует вдоль хромосомных плеч во время стадии зиготены профазы I мейоза. Авторы показали, что, хотя дистальные участки хромосом спаривались во время формирования теломерного букета, спаривание уникальных интерстициональных локусов не наблюдалось до формирования полноразмерного СК на стадии пахитены. Кроме того, ни полное продвижение СК, ни спаривание гомологичных хромосом не зависело от формирования двуцепочечных разрывов. Полученные авторами данные подтверждают теорию Гелей о том, что спаривание гомологичных хромосом по всей длине опосредуется удлинением СК, формирующегося вблизи теломерных участков. Благодаря проведенному исследованию *S. mediterranea* можно считать первым известным нам организмом, у которого происходит формирование канонического теломерного букета, но которому не нужны двуцепочечные разрывы для синапса между гомологичными хромосомами во время мейоза. Тем не менее, начало формирования СК у основания теломерного букета с последующим спариванием гомологичных хромосом в сперматоцитах планарии не наблюдается у других видов и может являться не консервативным механизмом. Таким образом, данная работа открывает возможности для исследования *S. mediterranea* в качестве новой мейотической системы. Гены, идентифицированные в данной работе, а также RNAi-конструкты и антитела, полученные в ходе работы, могут помочь сделать мейоз у планарий новой модельной системой, легко поддающейся обработке.

Л.А. Шустикова

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Хеликаза RecQ и нуклеаза RecJ дополняют друг друга при резекции ДНК для гомологической рекомбинации

Katsumi Morimatsu, Stephen C. Kowalczykowski. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. E5133–E5142.

Гомологическая рекомбинация (ГР) — это тип генетической рекомбинации, приводящей к обмену сходными последовательностями ДНК как между гомологичными хромосомами в процессе образования гамет у эукариот, так и в процессе репарации двуцепочечных разрывов и одноцепочечных щелей, образующихся в ДНК эукариот и прокариот под действием жесткого излучения или химических мутагенов. ГР принимает также участие в горизонтальном переносе генов между различными видами бактерий и вирусов. Общие для многих организмов характерные черты механизма ГР заключаются в следующем. После образования разрыва в двуцепочечной ДНК (dsДНК), обе ее комплементарные цепи укорачиваются около 5'-концов возникшего разрыва в процессе резекции. Далее на стадии инвазии длинные выступающие свободные 3'-концы этих цепей внедряются в другой похожий, но неповрежденный участок dsДНК и вступают во взаимодействие с соответствующими им комплементарными последовательностями. Затем происходит миграция отдельных цепей ДНК и залечивание одноцепочечных щелей. Исследуемый авторами путь ГР у бактерий *Escherichia coli*, называемый RecF, служит для репарации ДНК, протекающей при согласованном действии белков RecA, RecQ, RecJ, белкового комплекса RecFOR и белков, связывающих одноцепочечную ДНК (ssДНК). Этот путь эволюционно консервативен

и его протеиновые компоненты присутствуют во всех бактериях, а некоторые похожие белки встречаются и у эукариот. Репарационный путь RecF начинается с резекции концов dsДНК в районе разрывов под действием 3'→5' хеликазы RecQ, 5'→3' экзонуклеазы RecJ и ssДНК-связывающих белков. В зависимости от способа образования двуцепочечных разрывов в исходной dsDNA *in vivo*, их концы могут иметь различную форму, что, естественно, затрудняет процесс репарации. В своей работе авторы изучили резекцию модельных dsДНК-субстратов с различной формой концов под действием ферментов RecQ и RecJ, функционирующих по отдельности или совместно. Было установлено, что действуя поодиночке, RecJ и RecQ могут инициировать резекцию следующим образом: RecQ вызывает раскручивание dsДНК-субстрата с выступающей 3'-ssДНК либо субстрата с выровненными концами, а RecJ вызывает нуклеолиз линейного dsДНК-субстрата с выступающей 5'-ssДНК. Показано также, что RecJ обладает еще и эндонуклеазной активностью и может отщеплять по 200–300 нуклеотидов от 5'-ssДНК. dsДНК-субстрат с выступающей 3'-ssДНК являлся оптимальным субстратом для RecQ, которая раскручивала его и освобождала 5'-конец комплементарной цепи для деградации под действием RecJ. Нуклеаза RecJ не расщепляла dsДНК-субстрат с выровненными концами или с выступающей 3'-цепью ДНК и нуждалась в ssДНК-связывающих белках, в то время как именно такой субстрат мог быть раскручен хеликазой RecQ и подготовлен для нуклеолиза. Т. о., совместное функционирование RecJ и RecQ позволяет инициировать репарацию двуцепочечных разрывов практически с любыми формами концов и может олицетворять собой единый механизм резекции ДНК во всех организмах.

С. П. Петухов

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

Связанные изменения в количестве осадков в юго-восточной и северной частях Экваториальной Африки в период последнего отступления ледников

Coherent changes of southeastern equatorial and northern African rainfall during the last deglaciation. Bette L. Otto-Bliesner, James M. Russell, Peter U. Clark, Zhengyu Liu, Jonathan T. Overpeck, Bronwen Konecky, Peter deMenocal, Sharon E. Nicholson, Feng He, Zhengyao Lu. *Science*. 2014. Vol. 346. No 6214. P. 1223–1227.

Изменения гидроклиматических условий на африканском континенте во время последней дегляциации (период отступления ледников), представляют особый интерес, т. к. они ассоциировали с двумя факторами, наибольшим образом влияющими и на современные климатические изменения на планете — с глобальным потеплением и ростом концентрации парниковых газов в атмосфере. Многочисленные прокси-данные (косвенные индикаторы палеоклимата) подтверждают тот факт, что сухие условия периода последнего ледникового максимума (~21 тыс. лет назад) быстро сменились в период дегляциации так называемым Африканским влажным периодом, продолжавшимся и в голоцене. Смена произошла ~14,7 тыс. лет назад одновременно практически на всем африканском континенте, совпадая по времени с окончанием процесса таяния ледников. В качестве запускового механизма этого резкого изменения называли и нелинейную пороговую реакцию на постепенное изменение летней инсоляции, и возобновление глубинной конвекции в Северной Атлантике после окончания массового сброса талых вод в океан. Но ни одна из гипотез не могла объяснить одновременность смены сухого климата влажным как к северу от африканского экватора, так и к югу от него. К тому же, модели, рассматривавшие в качестве ключевых палеоклиматических факторов изменение орбитальных параметров Земли и местную инсоляцию летнего периода, говорили о том, что количество осадков в этих широтах в рассматриваемый период должно было сократиться, а не увеличиться. Авторы использовали метод моделирования переходных процессов в совокупности с климатической моделью для того, чтобы понять механизм одновременного изменения режима осадков в тропической Африке в период дегляциации. Результаты показали, что вызванное сбросом талой воды в океан ослабление Атлантической меридиональной циркуляции (АМОС) в период раннего отступления ледников сдерживало выпадение осадков в обоих регионах. Как только АМОС восстановилась (~14,7 тыс. лет назад, когда закончилось таяние ледников), к северу от африканского экватора установились влажные условия в ответ на высокую инсоляцию в летний период и рост концентраций парниковых газов в атмосфере. Для территории к югу от экватора рост концентраций парниковых газов был главным фактором, определившим установление влажного климата. Прокси-данные и многофакторные климатические модели дают согласованные подтверждения тому, что в период 17–11 тыс. лет назад температурный фон поверхности океана вокруг Африки претерпел сильные изменения. Произошло потепление сев. части Атлантики по сравнению с южной, а также — зап. части Индийского океана по сравнению с восточной, что стало еще одним благоприятным фактором для увеличения осадков соответственно в северной и юго-восточной частях экваториальной Африки.

В.В. Стрекопытов

Мультидекадное потепление вод Антарктики

Multidecadal warming of Antarctic waters. Sunke Schmidtko, Karen J. Heywood, Andrew F. Thompson, Shigeru Aoki. *Science*. 2014. Vol. 346. No 6214. P. 1227–1231.

Антарктический ледниковый покров является крупнейшей в мире зоной материкового оледенения, процесс таяния которого, усилившийся в последние несколько десятилетий, является одним из важнейших факторов, влияющих на повышение уровня Мирового океана и глобальное потепление климата. Запусковым механизмом процесса является таяние нижнего слоя ледникового покрова (базальное таяние). Образование подтаявшего слоя в основании ледникового щита снижает сопротивление сдвигу и облегчает движение ледникового щита в сторону океана, где происходит его активная дезинтеграция. Более активное базальное таяние, наблюдающееся в последнее время, может быть обусловлено усилением циркуляции подледных циркумполярных глубинных вод (ЦГВ) в связи с уменьшением глубинности Антарктического циркумполярного течения. Неизвестно, связано ли поступление теплых вод в основание антарктического ледникового щита с ростом энтальпии, или с увеличением объема самого потока теплых вод, обусловленного изменениями в направлениях ветров и фактором плавучести воды, или с комбинацией этих факторов. Десятилетние тренды изменений в свойствах морских вод, омывающих Антарктику, пока слабо изучены, а механизмы, отвечающие за эти изменения, до конца не ясны. В любом случае, ясно, что сокращение массы антарктического ледникового покрова связано, прежде всего, с базальным таянием ледников, интенсивность которого, в свою очередь, зависит от взаимодействия в системе океан-ледниковый покров, а интенсивность этого взаимодействия коррелирует с температурой так называемой антарктической донной воды (АДВ) континентального шельфа. АДВ представляет собой смесь ЦГВ, вод континентального стока (в том числе, образующихся при таянии ледников) и так называемой антарктической зимней воды (АЗВ). Последняя представляет собой однородный приповерхностный слой морской воды, не затрагиваемый зимней конвекцией. В ходе исследования были пространственно задокументированы долгосрочные крупномасштабные тренды изменений температуры, солёности и глубины ядра АДВ в пределах антарктического шельфа и материкового склона. Потепление АДВ в придонных частях морей Беллинсгаузена и Амундсена, фиксируемое в последние годы, связано, скорее всего, с увеличением энтальпии потока АДВ и смещением ближе к поверхности, вверх по материковому склону, среднеглубинного температурного максимума, что позволило более теплой и солёной воде шире распространиться в зоне континентального шельфа. Возможно, повышение температур АДВ в морях Беллинсгаузена и Амундсена носит местный характер, т. к. в районах морей Росса, Уэдделла и Космонавтов, предыдущими исследованиями фиксировался тренд охлаждения АДВ. Однако эти исследования ограничивались периодом 1980–2000 гг., и в разрезе мультидекадных изменений сравнивать их результаты с результатами проведенного исследования не совсем корректно. Основной вывод заключается в том, что районы потепления АДВ пространственно совпадают с районами более высоких темпов таяния ледникового покрова.

В.В. Стрекопытов

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

Восточно-тихоокеанские тропические циклоны усиливаются благодаря передаче им от Эль-Ниньо приповерхностного тепла океана

Eastern Pacific tropical cyclones intensified by El Niño delivery of subsurface ocean heat. F.-F. Jin, J. Boucharel, I.-I. Lin. Nature. 2014. Vol. 516. No 7529. P. 82–85.

Явление Эль-Ниньо Южная Осцилляция (ENSO) является одним из важнейших климатообразующих факторов Земли. Значительные вариации температур морской поверхности в вост. части экваториальной Пацифики связаны именно с этим явлением. Ранее признавалось, что Эль-Ниньо влияет и на активность тропических циклонов, как в тихоокеанском, так и в атлантическом бассейнах посредством таких факторов атмосферной динамики как атмосферная влажность, вертикальный сдвиг ветров и стабильность атмосферы. Однако до последнего времени не принимался во внимание факт прямого термального влияния океана, обусловленного явлением ENSO, на тропические циклоны из-за кажущейся общности этих явлений во времени и пространстве. Высокая активность тропических циклонов наблюдается с июня по ноябрь и локализована она в сев.-вост. части тихоокеанского бассейна. Температурный же пик ENSO приходится на зимнее время, и зона потепления поверхности океана при этом локализуется вдоль экватора, где в этот период года не наблюдается активности тропических циклонов. В работе показано, что Эль-Ниньо (теплая фаза цикла ENSO), как огромный резервуар тепла, набирает его в экваториальной зоне вост. части Тихого океана в период зимнего температурного пика, возвращая тепло в атмосферу только через 7–8 месяцев, когда зарождаются тропические циклоны, активно проявляющие себя в умеренных широтах в летнее и осеннее время. Приток дополнительного тепла, полученного от Эль-Ниньо, усиливает интенсивность тропических циклонов, создавая среду для формирования мощных ураганов. Основные объемы тепла на всем протяжении взаимодействия океан-атмосфера сохраняются и переносятся в приповерхностных слоях воды (от 5 до 105 м от поверхности). Фактор T105, отражающий вариации температур в этом диапазоне глубин, оказался значительно более информативным, чем использовавшийся ранее показатель усредненной температуры первых 300 м от поверхности. Это связано с сильной стратификацией океана в этом регионе и приповерхностным положением термоклина. С помощью классического метода статистического разложения в эмпирические формулы были построены модели изменчивости T105. В результате была установлена взаимосвязь между аномально теплыми по T105 периодами в центр. и вост. Пацифике и высокой активностью тропических циклонов в умеренных широтах сев. части Тихого океана, имевшей место 7–8 мес. спустя. Понимание механизма термального контроля Эль-Ниньо над интенсивностью тропических циклонов имеет огромное прикладное значение для сезонного и долгосрочного прогнозирования активности циклонов в сев.-вост. части тихоокеанского бассейна, а также для понимания того, как глобальное потепление может сказаться на формировании ураганов в регионе.

В.В. Стрекопытов

Смена геострофической турбулентности инерционно-гравитационными волнами в энергетическом спектре атмосферы

Transition from geostrophic turbulence to inertia-gravity waves in the atmospheric energy spectrum. Jörn Callies, Raffaele Ferrari, Oliver Bühler. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17033–17038.

Наиболее заметные флуктуации температур и ветровых потоков в тропосфере среднеширотных областей связаны с полями высоко-/низкого давлений в так называемых синоптических системах. Изменения этих параметров ощущаются нами как изменение погоды. Размеры синоптических систем измеряются несколькими тысячами км, их состояние зависит от баланса между барическим градиентом и силой Кориолиса (геострофического баланса), а ветровые потоки в них имеют преимущественно горизонтальную ориентацию. Т. о., крупные флуктуации ограничены атмосферной стратификацией и силами вращения Земли. В результате этих ограничений формируются квазидвумерные недивергентные потоки с захваченной энергией, что приводит к возникновению крупномасштабных зон турбулентных взаимодействий. В двумерных потоках нелинейные внутренние взаимодействия, как правило, приводят к укрупнению энергетических флуктуаций, т. е., например, аномалии давления синоптического уровня часто объединяются в более крупные поля аномального давления. В трехмерных потоках внутренние нелинейные взаимодействия, наоборот, порождают флуктуации более мелкого масштаба, как бы расщепляя энергию системы. При этом, энергия переводится на тот уровень, с которого обычно только начинается зарождение синоптических флуктуаций в результате отклонений в системе. Аэровокруговые наблюдения, проводимые с бортов коммерческих самолетов в верхней тропосфере и нижней стратосфере (вблизи зоны тропопаузы), обнаружили наличие небольших по размеру (<500 км) зон изменения горизонтальной динамики атмосферы, которые по своему характеру и энергетике не вписываются в динамику крупномасштабного квазидвумерного потока. Флуктуации в них обусловлены, прежде всего, практически линейными инерционно-гравитационными волнами, которые оказывают влияние на вертикальные градиенты плотности атмосферы. Это внутренние гравитационные волны с периодом от нескольких минут до нескольких часов, видоизмененные под влиянием сил вращения Земли. В отличие от нелинейных турбулентных потоков синоптического уровня, эти флуктуации имеют волновой характер, и при небольших амплитудах управляются законами линейной динамики. Это противоречит распространенному мнению о том, что мелкомасштабные флуктуации обусловлены исключительно турбулентностью. Используемые в исследовании данные включают в себя бортовые наблюдения десятков тысяч полетов рейсовых пассажирских самолетов, осуществлявшихся в течение трех десятилетий. В целом можно сказать, что скорости воздушных потоков и температурные изменения в атмосфере связаны с двумя разномасштабными факторами: в масштабе >500 км — с динамикой квазидвумерного потока, а в масштабе <500 км — с инерционно-гравитационными волнами. Оба процесса (линейные инерционно-гравитационные волны и нелинейная синоптическая турбулентность) сосуществуют в атмосферных системах, оказывая друг на друга небольшое взаимное влияние.

В.В. Стрекопытов

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

Связь между медленными подвижками скольжения и последующим разрывом в предсказании землетрясений и цунами

Earthquake and tsunami forecasts: Relation of slow slip events to subsequent earthquake rupture. Timothy H. Dixon, Yan Jiang, Rocco Malservisi, Robert McCaffrey, Nicholas Voss, Marino Protti, Victor Gonzalez. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17039–17044.

До сих пор предсказание крупных надвиговых (связанных с зонами субдукции) землетрясений и сопровождающих их разрушительных цунами остается нерешенной задачей. Это еще раз подтвердили мощные землетрясения, произошедшие в последние годы у берегов о-ва Суматра (2004 г.) и у берегов Японии (2011 г.). Предлагавшийся в качестве инструмента предсказания геодезический мониторинг прибрежных регионов зон субдукции так и не смог рекомендовать себя как достоверный метод. Авторы утверждают, что медленные подвижки скольжения, недеструктивные тектонические события, продолжающиеся по времени недели или даже месяцы, способствуют снятию напряжений в зоне сейсмического разлома и медленному высвобождению энергии из зоны субдукции. Мониторинг этих подвижек, особенно в прибрежной зоне, может стать эффективным инструментом предсказания будущих землетрясений и сопровождающих их цунами. Произошедшее 5 сентября 2012 г. у берегов Коста-Рики землетрясение мощностью 7,6 баллов было приурочено к зоне разлома, ограничивающего с востока субдуцирующую океаническую литосферную плиту. Перед этим событием, в течение нескольких десятилетий с помощью высокоточных GPS-наблюдений в зоне разлома фиксировались многочисленные медленные подвижки скольжения, направленные как вниз по падению, так и вверх по восстанию сейсмического разлома. Глубинные подвижки в период относительного сейсмического спокойствия были более мощными, чем близповерхностные, и имели сбросовый характер, т. е. разгрузка напряжений осуществлялась вниз по падению зоны разлома, ограничивая глубину распространения сейсмической зоны и магнитуду землетрясения. Близповерхностные подвижки скольжения были меньше по масштабу и не так влияли на сброс напряжений в межсейсмический период. Одна из подвижек произошла за несколько месяцев до землетрясения, но вызванные ей изменения в напряжениях Моро-Кулона в зоне сброса, видимо, были недостаточными, чтобы вызвать землетрясение. Так как многие мелкие подвижки скольжения не заканчиваются последующим разрывом, вряд ли по каждому отдельному такому событию можно делать прогнозы. Но в совокупности по ним можно оценить объем высвободившихся в межсейсмический период напряжений, оценивая таким образом, возможную мощность будущего землетрясения, а также наиболее вероятное место сейсмического разрыва (разрывы не происходят там, где имели место частые медленные подвижки). Так как разрушительная сила землетрясения зависит от размеров зоны разрыва, данная методика позволяет также оценить риск возможных последствий сейсмического события. Опробировав предложенную методику в других сейсмоопасных регионах, связанных с зонами субдукции, можно будет говорить об эффективности метода предсказания землетрясений и цунами на основе анализа медленных подвижек скольжения в зоне сейсмического разлома.

В.В. Стрекопытов

Ландшафты Амазонии и сдвиг в полевых исследованиях структуры и биомассы лесов

Amazonian landscapes and the bias in field studies of forest structure and biomass. David C. Marvin, Gregory P. Asner, David E. Knapp, et al. PNAS. 2014. Vol.111. No 48. P. E5224–E5232.

Для прогнозирования динамики тропических лесов решающее значение имеет понимание пространственных и временных изменений его структуры и биомассы. Структура является важным фактором, определяющим использование света, оборот и чистую природную продуктивность лесов. Ежегодно тропические леса преобразовывают атмосферного углерода в биомассу больше, чем любая другая наземная экосистема на Земле, что подчеркивает необходимость понимания и управления глобальным циклом углерода. Экологи уже долгое время используют полевые карты таксации для анализа структуры и биомассы лесов на уровне регионального масштаба, при неявном предположении, что они точно отражают окружающий ландшафт. Процедура таксации лесных участков используется для оценки лесных структурных переменных — площади базальных областей и высоты деревьев, пробелов в пологе и числа слоев. Как правило, наносимые на каждую карту площади не превышают 1 га. При этом четкие в пространственном отношении карты надземной биомассы (AGB, aboveground biomass) для лесов Амазонии редко бывают в достаточной степени согласованы с действительностью. Также до настоящего момента ни в одном исследовании не применялись непрерывные данные с высоким пространственным разрешением для проверки соответствия действительности карт AGB тропических лесов. Данные, полученные с использованием технологии светового обнаружения и определения дальности Лидар (LiDAR — Light Identification Detection and Ranging) в трех регионах Перу, позволили авторам оценить репрезентативность стандартного набора полевых карт по сравнению с реальным ландшафтом. Авторами выявлены значительные средние отклонения (9–98%) в структуре полога леса (высота, пробелы, слои) и надземной биомассе, как для ландшафтов Амазонской низменности, так и для горных участков Анд. Кроме того, проведенное моделирование показывает насколько непрактично применение полевых карт крупного масштаба; по мнению авторов, для точной оценки надземной биомассы в ландшафтном масштабе, на каждую карту AGB необходимо наносить площадь от 10 до 100 и более га. Данные изменения позволят повсеместно ограничить использование карт больших масштабов для экстраполяции динамики лесных ресурсов. Также они указывают на необходимость фундаментального сдвига к высокоразрешающим методам активного дистанционного зондирования при отборе первичных проб при исследовании биомассы тропических лесов. Потенциальное снижение предвзятости и неопределенности при использовании методов дистанционного зондирования для оценки структуры и биомассы лесов является важным шагом на пути к успешной охране тропических лесов и политике смягчения последствий изменения климата.

А.В. Моисеев

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Линейная сумма входной аффинности антигенов, костимуляции и цитокина усиливает распространение Т-клеток

Antigen affinity, costimulation, and cytokine inputs sum linearly to amplify T cell expansion. Julia M. Marchingo, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6213. P. 1123–1127.

При заражении, патоген-специфические цитотоксические Т-клетки субпопуляции CD8⁺ претерпевают характерную кинетическую последовательность преобразований: прежде всего, происходят быстрые пролиферации и расширения с последующим сокращением численности в результате гибели клеток. В то время как краткосрочного стимулирования достаточно, чтобы вызвать пролиферацию CD8⁺ Т-клеток, для эффективного реагирования требуется дополнительное воздействие стимулирующих сигналов. Ранее не пердлагались количественные теории влияния комбинации стимулирующих сигналов на силу ответа. Существующая в настоящий момент качественная парадигма описывает активацию и силу ответа Т-клеток как результат трех необходимых сигналов: 1 — Т-клеточный рецептор (TCR), 2 — мембраносвязанные антигенпредставляющие клетки, 3 — цитокины из воспалительных, гомеостатических и аутокринных источников. Недавние исследования В-клеток сообщают об автоматизированном возвращении к состоянию покоя после серии делений. Число митотических циклов В-клеток варьируется и зависит от силы раздражения. Согласно предположениям авторов, Т-клетки также могут быть запрограммированы на конечное число делений в зависимости от суммы входных сигналов. Для проверки этой гипотезы, авторы в лабораторных условиях определили момент наступления состояния покоя в CD8⁺ Т-клетках с помощью мышиных трансгенных TCR OT-I, скрещенных с мышами FucciRG, для которых клетки флуоресцируют красным (FucciR) в фазах G₀/G₁ и зеленым (FucciG) в течение фаз G₂/S/M. Клетки, находящиеся в состоянии покоя (FucciR⁺G⁻), могут быть выделены, поскольку в отличие от недавно делившихся (FucciR⁻G⁻) и активно делящихся (FucciG⁺) клеток, они накапливают куда более высокие уровни FucciR. Для обозначения числа поколений деления перед возвратом клетки в состояние покоя, автор использует термин «cell's division destiny» (DD). По мнению ученых, объединение трех известных источников регулирования — аффинности TCR, костимуляции и цитокина — позволит преобразовать низкий DD, наблюдаемый *in vitro* в обширные результаты, предположительно, возможные *in vivo*. В рамках проведенного исследования установлено, что Т-клеточный рецептор и костимуляторные сигналы запечатлевают раннее внутриклеточное деление клеток, в результате чего они эффективно подсчитываются из поколения в поколение, прежде чем автоматически вернуться в спокойное состояние. Данная автономная программа может быть продлена с применением цитокинов. Манипулирование Т-клеточным ответом путем сигнализации костимуляции и цитокина представляет собой важную развивающуюся программу лечения, в которой количественная структура будет способствовать разработке рациональных и оптимальных мероприятий. В поддержку этой цели авторами предложена количественная парадигма, в которой ни один из сигналов не является обязательным, однако, только комбинация входных сигналов позволяет достичь геометрического роста результатов. Дальнейшие исследования, связанные с клеточным делением, позволят повысить нашу способность предсказывать терапевтические стратегии иммуномодуляции.

А.В. Моисеев

Древняя система защиты обеспечивает удаление неприспособленных клеток из развивающихся тканей при клеточной конкуренции

An ancient defense system eliminates unfit cells from developing tissues during cell competition. S. N. Meyer, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6214. P. 1258236-1–8.

Развивающиеся ткани, содержащие мутантные или поврежденные клетки, представляют опасность для организма. Появление дефектных клеток в развивающейся ткани запускает взаимодействия, предотвращающие их сохранение в сформировавшейся ткани. В данном исследовании на дрозофиле было показано, что для избавления от неприспособленных клеток механизм контроля, известный как клеточная конкуренция, использует специфические компоненты эволюционно древней и консервативной системы врожденного иммунитета. Наиболее подробно изучены два сценария клеточной конкуренции: *Mus*- и *Minute*-зависимый. В первом случае клетки с повышенным уровнем онкогена *Mus* активно уничтожают соседние клетки дикого типа. Во втором случае клетки с мутацией *Minute*, затрагивающей гены рибосомальных белков у дрозофилы, в окружении клеток дикого типа погибают путем апоптоза. Анализ этих двух путей конкуренции позволил установить, что действие родственных Toll-рецепторов (TRR, — Toll-related receptors) и цитокина Spätzle (Spz) приводит к NFκB-зависимому апоптозу. Разные дефектные клетки требуют участия разных TRR-рецепторов и факторов NFκB, и в зависимости от фактора активируются разные гены клеточной смерти. Для определения генов-участников уничтожения клеток в ходе конкуренции, в каждый из предполагаемых генов вносили мутацию и наблюдали за размерами клонов клеток в культуре. Так было показано, что при *Mus*-зависимой конкуренции в уничтожении клеток дикого типа участвуют рецепторы Toll-2, Toll-3, Toll-8 и Toll-9, причем каждый из них незаменим. Совместно с этими TRR-рецепторами, вероятно, действуют компоненты сигнального пути врожденного иммунитета IMD: PGRP-LC, Fadd, Dredd и гомолог NFκB Rel; лиганд Toll-рецептора Spz и белок dSarm, содержащий Toll/интерлейкин-1-рецепторный домен. Только в условиях конкуренции клеток наблюдалось генетическое взаимодействие *Rel* и *tube*, кодирующего гомолог IRAK-4 — компонента сигнального пути Toll. Это позволяет предположить, что *Tube* также вносит вклад в уничтожение клеток. Транскрипционной мишенью *Rel* является связывающийся с NFκB ген *hid*: при экспрессии гена *Rel68* активной формы *Rel* в дисках крыльев дрозофилы в три раза повышается содержание мРНК *hid*, но не других генов этого участка хромосомы. Это позволяет предположить, что *Rel* индуцирует гибель наименее приспособленных клеток за счет селективной активации *Hid*. В *Minute*-зависимом вытеснении клеток с мутацией в гене белка Rpl14 участвуют рецепторы Toll-3 и Toll-9, и активируются гомологи NFκB Dorsal, запускающий экспрессию гена смерти *rpr*, и родственный ему иммунный фактор Dif. Отсутствие этих факторов эффективно препятствовало гибели мутантных клеток, особенно при РНК-интерференции *Rel*. Эти наблюдения позволяют предположить, что характер ответа обусловлен условиями конкуренции. Результаты исследования говорят об эволюционной адаптации путей передачи сигнала через TRR-рецепторы и NFκB в системе надзора, более чувствительной к приспособленности тканей организма, чем к внешним патогенным стимулам.

А.Л. Братцева

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Компоненты микрофлоры кишечника человека участвовали в восстановлении от инфекции *Vibrio cholerae*

Members of the human gut microbiota involved in recovery from *Vibrio cholerae* infection. A. Hsiao, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7527. P. 423–426.

Крайне важно установить, как компоненты микрофлоры кишечника влияют на возникновение и развитие холеры, а также восстановление после этого заболевания. Острая объемная диарея, вызванная холерным вибрионом, представляет собой яркий пример энтеропатогенного вторжения и нарушения микробного сообщества кишечника. В исследовании проведено детальное метагеномное исследование полученной из фекалий микрофлоры, собранной во время острой диарейной фазы и фазы восстановления от холеры в группе взрослых жителей Бангладеш, проживающих в районе с высоким распространением заболевания. Обнаружено, что восстановление характеризуется накоплением бактериальных таксонов, которые вместе определяют различные этапы постнатального формирования и созревания микрофлоры кишечника у здоровых детей. Для определения основных молекулярных механизмов этого процесса в гнотобионтных мышьях было введено искусственное бактериальное сообщество, состоящее из 14 видов бактерий, живущих в кишечнике человека. Они являются медиаторами восстановления после холеры у взрослых и свидетельствуют о нормальном созревании микрофлоры у здоровых детей. Это искусственно созданное сообщество включало в себя 5 видов, непосредственно связанных с восстановлением нормальной микрофлоры кишечника (*Ruminococcus obeum*, *Ruminococcus torques*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Dorea longicatena*, *Collinsella aerofaciens*). Для одного из таких видов, *R. obeum*, было выявлено последовательное увеличение его относительной численности при заражении мышьях с искусственно созданной микрофлорой холерными вибрионами в первый день после посадки искусственной микрофлоры и через 14 дней (инвазивные группы D1 и D14). Последующие анализы, в том числе исследования моно- и соколонизации бактериальных культур, установили, что *R. obeum* ограничивает колонизацию холерных вибрионов: когда при соколонизации в культуре присутствовал *R. obeum*, уровни *V. cholerae* снижались. При использовании данных о последовательностях микробных РНК показано, что у *R. obeum* экспрессия *luxS* синтазы аутоиндуктора 2 (AI-2) значительно усиливается одновременно с инвазией холерными вибрионами. Также было показано, что AI-2 подавляет оперон *tcp* у *V. cholerae*, который кодирует компоненты биосинтеза токсина TCP, необходимого для инфицирования человека. Соколонизация штаммов холерных вибрионов (мутантного $\Delta luxP$ и дикого типа *luxP*⁺) вместе с *R. obeum* показала, что AI-2 уменьшает патогенность вибрионов путем, не зависящим от LuxP, отвечающего за чувствительность холерных вибрионов к AI-2. Описанный подход может быть использован для оздоровления кишечной флоры людей.

П.А. Суязова

Принципы генной регуляции у мыши и человека

Principles of regulatory information conservation between mouse and human. Yong Cheng, Zhihai Ma, Bong-Hyun Kim, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7527. P. 371–375.

Для расширения понимания механизмов регуляции активности генов авторы настоящей работы получили большой набор данных генома для 34 транскрипционных факторов (ТФ) у домового мышья (*Mus musculus*) и человека. Проверка сохранения сайтов связывания ТФ между видами и между различными типами клеток была проведена с помощью дублирующих экспериментов по иммунопреципитации хроматина с массовым параллелизмом секвенирования. В общей сложности проанализированы 120 различных наборов данных, а все опыты соответствовали стандартам ENCODE (Encyclopedia of DNA Elements — Энциклопедии элементов ДНК). Авторы выяснили, что конвергенция сайтов связывания ТФ ассоциируется с плейотропными эффектами, функционирующими в 55 различных мышьяных тканях. Это наблюдение было дополнительно подтверждено для обычных домашних мышьях, что увеличивает значимость исследования для трансгенных. Тем не менее, такая ассоциация может не осуществляться теми же ТФ в других клеточных линиях. Свободные от нуклеосом участки хроматина, определенные модифицированными гистонами, для оккупированных последовательностей (OSs — occupied sequences) в ортологичных ТФ сохраняются между мышью и человеком. Используя данные 5 модифицированных гистонов, ученые сегментировали геном на 8 хроматиновых состояний для обоих видов. Генетики отмечают, что большинство ТФ OSs находятся в состояниях, характерных для промоторов и энхансеров. С другой стороны, около 50% OSs для CTCF-когезинового комплекса (CTCF, RAD21 и SMC3) расположены в состояниях «спокойных» регионов с очень низким уровнем сигналов для всех модификаций гистонов. MAFK-ген также показывает предпочтение «спокойным» областям. Примечательно, что и CTCF и MAFK могут выступить в геноме в качестве посредников взаимодействия дальнего порядка. Было замечено, что предпочтение состояний сохраняется между мышью и человеком, предполагается, что функции оккупированных сегментов двух видов в целом похожи. Действительно, доля энхансеров, предсказанная другими подходами, также сохраняется. Кроме того, для анализа консервативных и неконсервативных мотивов ТФ OSs экспериментаторы рассмотрели метилирование ДНК в ТФ OSs с использованием иммунопреципитации метилированной ДНК и ДНК метил-чувствительных рестриктаз с последующим секвенированием. Уровень метилирования ДНК на консервативном участке ряда ТФ оставался низким как у мыши, так и у человека, однако значительно увеличивался для несвязанных ортологичных последовательностей. Авторы работы ожидают, что определение сходств и различий между генно-регуляторными сетями мыши и человека позволит улучшить наше понимание эволюции регуляторных механизмов, а также поможет правильно интерпретировать биомедицинские результаты, полученные из исследований, проведенных на лабораторных мышьях.

Р.П. Сидоров

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Кишечные вирусы могут оказывать полезное действие, аналогичное таковому кишечных бактерий-комменсалов

An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. E. Kernbauer, Y. Ding, and K. Cadwell. Nature. 2014. Vol. 516. No 7529. P. 94–98.

Бактериальные сообщества в кишечнике оказывают значительное влияние на физиологию своих хозяев. В то время как эффекты бактерий-комменсалов (commensal bacteria) надежно установлены, роль эукариотических вирусов, присутствующих в желудочно-кишечном тракте, изучена пока недостаточно. Авторы показали, что один из наиболее распространенных кишечных вирусов может оказывать благотворное действие, аналогичное действию обитающих в кишечнике бактериальных комменсалов. Оказалось, что инфицирование домовых мышей (*Mus musculus*), от рождения не имеющих бактериальной микрофлоры (germ-free mice) или освобожденных от последней приемом антибиотиков (стрептомицин, ампициллин, ванкомицин, неомицин, метронидазол), мышинным норовирусом (МНВ, murine norovirus, MNV) восстанавливает кишечную морфологию и функции лимфоцитов без явного воспаления и болезненного состояния. Норовирусы (род *Norovirus*) представляют РНК-содержащие вирусы, относимые к семейству Калицивирусов (*Caliciviridae*), и считаются причиной около 90% эпидемических небактериальных желудочно-кишечных заболеваний человека в современном мире — т. н. кишечного гриппа. Исследование продемонстрировало, что присутствие МНВ подавляет распространение врожденных лимфоидных клеток (ВЛК, лимфоидные клетки врожденного иммунитета, innate lymphoid cells, ILCs) второй группы (group 2), наблюдаемое в отсутствие бактерий, и вызывает изменения транскрипции в клетках кишечника, связанные с дифференцировкой клеток иммунной системы и передачей сигнала интерфероном первого типа (type I interferon, type I IFN, IFN I). В полном согласии с этими наблюдениями рецептор интерферона первого типа оказался критически важным для способности МНВ компенсировать отсутствие комменсальной бактериальной микрофлоры. Авторы также выяснили, что инфицирование мышей МНВ компенсирует вредное действие лечения антибиотиками в экспериментальных моделях повреждения кишечника и патогенной бактериальной инфекции. Полученные данные показывают, что эукариотические вирусы могут обладать способностью поддерживать гомеостаз в кишечнике и формировать иммунитет слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, подобно сообществам бактерий-комменсалов. Это открывает принципиально новый подход к лечению дисбактериозов желудочно-кишечного тракта, устранению вредного действия антибиотиков и усилению иммунного ответа организма, основанный на искусственном инфицировании безопасными формами вирусов.

А.Б. Образцов

Устойчивость к стрессу, опосредованная β -катенином через регуляции взаимодействия белка Dicer1 с микроРНК

β -catenin mediates stress resilience through Dicer1/microRNA regulation. Caroline Dias, et al. Nature. Vol. 516. No 7529. P. 51–55.

Молекулярная патофизиология развития депрессии остается неясной. Некоторые нейропсихиатрические заболевания, в том числе депрессия, связываются с дисфункцией β -катенина, который является мультифункциональным белком, играющим важную роль в зрелой нервной системе. β -катенин участвует в структурировании синапсов, а также опосредует транскрипцию продуктов сигнального пути Wnt (этот сигнальный путь в прилежащем ядре вовлечен в развитие депрессии). Такая мультифункциональность создает трудности для определения механизма, посредством которого β -катенин вносит вклад в развитие патологических состояний. В данной работе показано, что β -катенин в мышинном прилежащем ядре (ключевом подкрепляющем центре мозга) опосредует эффекты увеличения устойчивости к стрессу и снижения тревожности. Путем введения вектора на основе вируса герпеса (herpes simplex virus, HSV) создавался повышенный уровень экспрессии β -катенина в нейронах прилежащего ядра, причем только в ядерных компартментах, как показали измерения, сделанные с помощью субклеточного фракционирования и иммуногистохимии. При этом на глобальные комплексы N-кадгерин/ β -катенин влияние не оказывалось. Такая ситуация позволяет предположить, что комплекс HSV- β -катенин селективно активировал транскрипционную функцию белка. Кроме того в данной работе, увеличение экспрессии β -катенина в прилежащем ядре производилось на фоне ускоренного психосоциального стресса в модели социальных поражений (accelerated social defeat stress, ASD). Было обнаружено, что после стресса у контрольных животных, которым проводились только инъекции HSV-GFP, развивалось избегание социальных контактов (индикатор депрессивного поведения), а у животных с повышенным уровнем β -катенина такой фенотип не развивался. Более того, в базовых поведенческих батареях было показано, что β -катенин опосредует антидепрессант-подобный эффект после теста принудительного плавания и эффект снижения тревожности в приподнятом крестообразном лабиринте. При этом не было замечено отличий от контроля по тесту предпочтения сахара или в тесте на выработку предпочтения места, обусловленного введением кокаина. Такие результаты предполагают, что β -катенин не вызывает гедонических изменений. Так же были изучены следствия блокады сигнальных путей β -катенина в прилежащем ядре. Для этого использовалось два подхода: удаление β -катенина из прилежащего ядра у флоксированных мышей и повышенная экспрессия поведенчески валидизированной доминантно негативной мутации β -катенина. Обе манипуляции способствовали подверженности стрессовому воздействию тех мышей, которые подвергались подпороговому воздействию. Оказалось также, что эти эффекты опосредуются средними шипиковыми нейронами, содержащими рецепторы D2. Также удалось установить, что в процессах развития устойчивости к стрессу мишенью β -катенина является белок Dicer1, участвующий в образовании микроРНК. Оказалось, что регуляция микроРНК зависит от β -катенина и связана с развитием устойчивости к стрессу. Полученные данные могут способствовать развитию новых терапевтических средств против депрессии.

О.Е. Сварник

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Роль Piezo2 в преобразовании механических воздействий при формировании тактильной чувствительности у мышей

Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice. Sanjeev S. Ranade, Seung-Hyun Woo, et al. Nature. 2014. Vol. 516. No 7529. P. 121–125.

Чувство осязания формируется благодаря преобразованию механических воздействий в электрические импульсы. Известно, что это опосредовано механочувствительными ионными каналами, но молекулярные механизмы такого преобразования мало изучены. Типы механорецепторов различаются по величине порога чувствительности, скорости адаптации и типу ответа. Разные рецепторы образуют разные типы нервных волокон (A β , A δ , C). В коже с волосами и в гладкой коже имеются одинаковые типы рецепторов, но есть и уникальные, что обеспечивает оптимальную тактильную чувствительность. Ранее авторы показали, что быстро адаптирующийся механочувствительный ионный канал Piezo2 экспрессируется в различных типах тактильных рецепторов. Для определения локализации Piezo2 авторы исследовали мышей трансгенной линии *Piezo2-GFP*. В коже с волосами была обнаружена экспрессия GFP в двух типах низкопороговых тактильных рецепторов, в гладкой коже — в капсулах Мейснера, а так же в дисках Меркеля — в обоих типах кожи. Для исследования эффектов отсутствия Piezo2 авторы выполняли «выключение» гена *Piezo2* у взрослых трансгенных мышей с помощью активации тамоксифеном Cre-рекомбиназы. После введения тамоксифена у таких мышей выявлялось значимое снижение количества нейронов спинальных ганглиев, экспрессирующих Piezo2. При этом отсутствие Piezo2 не влияло на формирование правильной структуры кожных механорецепторов. Для оценки чувствительности механорецепторов авторы использовали препарат кожного нерва *ex vivo*. Было показано, что в препаратах нервов мышей с отсутствием Piezo2 значимо снижена механочувствительность у волокон A β . Динамичный ответ, характерный для медленно адаптирующихся волокон I типа, ассоциированных с дисками Меркеля, а так же ответ быстро адаптирующихся волокон были значимо снижены в нервах мутантных мышей по сравнению с контрольными. Т. о. было показано, что чувствительность низкопороговых механорецепторов критически зависит от наличия Piezo2. Выявлено повышение порога болевой чувствительности у волокон A δ механорецепторов. Для C волокон изменений порога не обнаружено. Эти волокна являются полимодальными и реагируют не только на механические воздействия. Проведена оценка изменения чувствительности C волокон на температуру. В нервах мутантных животных по сравнению с контрольными препаратами не выявлено изменения порогов чувствительности. Были оценены изменения чувствительности мутантных мышей в серии поведенческих тестов. В тестах на тактильную чувствительность было выявлено значимое снижение чувствительности мутантных мышей. Однако в тестах с температурным и болевым воздействиями изменений не было обнаружено. Авторы сделали вывод, что Piezo2 не участвует в болевой чувствительности. Результаты данной работы демонстрируют роль Piezo2 в преобразовании механических воздействий, а так же его необходимость для возникновения тактильного ощущения.

А.М. Дронова

Регуляция сигнал-зависимого активатора транскрипции CREB путем его синхронного фосфорилирования и ацетилирования

Jose C. Paz, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17116–17121.

При голодании и снижении уровня глюкозы в крови наблюдается выброс катехоламинов, увеличение уровня cAMP, активация гормон-чувствительных липаз и липолиза в жировой ткани. Одновременно, cAMP способствует экспрессии ряда клеточных генов путем стимуляции фосфорилирования активирующего фактора транскрипции CREB (cAMP response element binding protein). Считается, что cAMP-зависимое фосфорилирование CREB по остатку Ser133 приводит к его ассоциации с доменом KIX белка-коактиватора CBP (CREB-связывающий белок) и последующему связыванию образующегося комплекса со специфическими последовательностями на ДНК, отвечающими за cAMP-зависимую регуляцию экспрессии генов. Активность CREB повышается также и при переедании или генетически-запрограммированной склонности к ожирению даже несмотря на отсутствие стимулирующего влияния катехоламинов на клетки белой жировой ткани. При этом развивается инсулиновая независимость адипоцитов, возможно, из-за снижения экспрессии энерго-чувствительной NAD⁺-зависимой деацетилазы SirT1 и активации генов, ответственных за процессы воспаления. Известно, что ацетилирование CREB по остатку Lys136 модулирует активность этого фактора транскрипции, но не влияет на его связывание с доменом KIX. В своей работе авторы изучали модулирующую роль ацетилирования на активность фактора CREB вслед за его фосфорилированием по остатку Ser133. Они определяли влияние фосфорилирования и ацетилирования на взаимодействие CREB с белком-коактиватором CBP и выясняли влияние диеты на экспрессию генов в ответ на воздействие гормонов. Было установлено, что ожирение мышей провоцирует ацетилирование белка CREB адипоцитов по остатку Lys136 и его связывание с доменом BRD (бромидиновый ацетиллизин-связывающий домен) белка CBP. При потреблении животными постной пищи, то есть под действием лишь гормонального стимула, CREB подвергался фосфорилированию, а уровень его ацетилирования CREB понижен из-за высокой активности деацетилазы SirT1. При ожирении накапливались вещества, способствующие развитию пищевой интоксикации и процессам воспаления, происходила протеолитическая деградация деацетилазы SirT1 и возрастало количество ацетилированного белка CREB. Методом ЯМР было подтверждено, что синхронное фосфорилирование CREB по остатку Ser133 и ацетилирование по Lys136 стимулировали образование тройного комплекса между ним и доменами KIX и BRD соответственно, что приводило к укреплению связей между белками CREB и CBP и к дополнительной активации фактора транскрипции CREB. Разрушение комплекса между CREB и доменом BRD с помощью специфического ингибитора нарушало влияние ацетилирования белка CREB на связанную с ним экспрессию генов-мишеней. Таким образом, авторы продемонстрировали, как изменение пищевого рациона может модулировать влияние гормональных стимулов на активность сигнал-зависимого активатора CREB.

С. П. Петухов

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Чувствительность гена *Myc* к ингибиторам белков *Notch* в лейкоэмических Т-клетках определяется энхансером широкого спектра действия

Long-range enhancer activity determines *Myc* sensitivity to *Notch* inhibitors in T cell leukemia. Yumi Yashiro-Ohtani, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. E4946–E4953.

Протоонкоген *c-myc* (*Myc*) является клеточным аналогом онкогена *v-myc* вируса миеломатоза птиц. Он кодирует фактор транскрипции — ядерный белок, выполняющий роль регулятора прогрессии клеточного цикла, апоптоза и злокачественного перерождения клеток. Ген *Myc* локализован в 8 хромосоме и, как предполагается, регулирует экспрессию примерно 15 % всех клеточных генов путем связывания с так называемыми E-боксов последовательностями в ДНК и своего влияния на процесс ацетилирования гистонов хроматина. Одним из подходов к регуляции активности этого гена в лейкоэмических Т-клетках является использование ингибиторов его экспрессии. В качестве таковых могли бы выступать ингибиторы трансмембранных рецепторных белков *Notch* (*Notch1*, 2, 3 и 4), несущих по несколько *notch*-доменов — копий экстраклеточного участка молекулы рецептора к эпидермальному фактору роста. *Notch*-регулируемая сигнальная система является крайне консервативной и встречается у большинства многоклеточных организмов. Она участвует в стимуляции экспрессии *Myc* на ранних стадиях развития нормальных Т-клеток и роста лейкоэмических Т-ALL-клеток, однако, механизм этого процесса непонятен. Авторы изучали как *Notch*-зависимую, так и независимую регуляцию экспрессии *Myc* на уровне генома, в том числе и с помощью ингибиторов белка *Notch*. Было показано, что клетки Т-ALL-мыши и человека содержат многодоменную энхансерную (усиливающую) последовательность. Один из ее участков физически взаимодействует с ближайшим промотором гена *Myc* и связывает *Notch1*-содержащий транскрипторный комплекс, другой — бромдомен-содержащий протеин 4 (*Brd4*), обладающий сродством к ацетиллизу. Оба они локализуются в промоторном 3'-концевом районе гена *Myc* размером 1,27 Mb и регулируют его *Notch*-зависимую и независимую экспрессию в лейкоэмических клетках Т-ALL. В результате проведенных исследований авторы установили следующее. Связывание *Notch* со своим энхансерным участком приводит к быстрому изменению уровня ацетилирования гистона H3 по остатку K27 на всем протяжении большого района размером около 635 kb, что коррелирует с экспрессией *Myc*. Лейкоэмические клетки, устойчивые к ингибиторам белка *Notch*, экспрессируют *Myc* несмотря на ингибирующее действие ацетилирования на ряд энхансерных участков, соседствующих с районом связывания *Notch*. *Notch*-независимая экспрессия *Myc* в таких клетках оказывается высоко чувствительной к ингибиторам белка *Brd4*. Авторы считают, что существуют два состояния хроматина в лейкоэмических клетках, в одном — экспрессия *Myc* регулируется преимущественно через *Notch*-связывающий энхансер, в другом — через *Brd4*-связывающий. Изменение активности разных энхансерных участков может обуславливать устойчивость разных линий лейкоэмии к тому или иному виду лекарств, что является обоснованием для использования при лечении комбинации ингибиторов, действующих на оба эти белка.

С.П. Петухов

Половая обусловленность развития аденомы толстой кишки возникает в результате воздействия мужских половых гормонов, а не за счет защитной функции женских

Sex disparity in colonic adenomagenesis involves promotion by male hormones, not protection by female hormones. James M. Amos-Landgraf, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16514–16519.

Эпидемиологические исследования выявили, что на риск возникновения аденомы и колоректального рака (CRC) влияют возраст, курение, ожирение и др. Риск возникновения CRC также зависит от пола, и ранее были получены данные о том, что у мужчин развитие аденомы толстой кишки и карциномы происходит в более раннем возрасте и чаще, чем у женщин. Использование моделей животных позволяет экспериментально исследовать CRC. Авторы используют в своих исследованиях линию крыс с мутацией в гене *Arc*, *Arc^{Pirc/+}* (крысы *Pirc*), поскольку развивающаяся у них аденома локализуется в основном в толстом кишечнике, а не в тонком, как у мышей *Arc^{Min/+}*. Авторы изучили данные, полученные в лаборатории McArdle с 2006 по 2012 гг. и выяснили, что у мышей *Arc^{Min/+}* частота возникновения рака кишечника, как и у людей, заметно выше у самцов, чем у самок. Такие же данные получены и при анализе распределения рака в популяции крыс *Pirc*. Кроме того, у мышей дикого типа, которым были сделаны инъекции карциногена азоксиметана (AOM), частота возникновения аденомы толстой кишки у самцов также была выше, чем у самок. Авторы установили, что женские половые гормоны не влияют на частоту возникновения аденомы у крыс *Pirc*. Более того, при исследованиях гормонального замещения у самцов авторы обнаружили, что причиной увеличения частоты возникновения CRC у самцов прямо или опосредованно является мужской половой гормон тестостерон. Для проверки роли мужских половых гормонов в аденомагенезе, авторы также использовали мышей дикого типа, которым были сделаны инъекции AOM. Отсутствие мужских половых гормонов при орхидектомии (кастрации) в этом случае заметно снижает частоту развития аденомы у самцов, а инъекции тестостерона полностью восстанавливают наблюдавшийся ранее эффект. Полученные данные были повторены на модели крыс *Pirc*. В результате проведенных экспериментов авторы подтвердили свое предположение о том, что основную роль в более частом возникновении аденомы у самцов играют мужские гормоны. Роль женских гормонов самок в предохранении их от развития рака, согласно полученным данным, незначительна. Авторы также установили, что в эпителии кишечника модельных крыс и мышей присутствует в 10–20 раз меньше андрогенных рецепторов, чем в других протестированных тканях. На основании этих данных сделан вывод, что тестостерон не воздействует непосредственно на клетки эпителия кишечника, а его действие опосредовано пока неизвестными факторами. Кроме того, рассмотрено кажущееся несоответствие полученных результатов заместительной терапии при лечении рака у людей. Авторы считают, что молекулярные основы этих двух процессов могут различаться. Полученные результаты показывают, что разницу в частоте возникновения CRC между полами как у людей, так и модельных животных, можно, вероятно, объяснить опосредованным воздействием тестостерона на клетки эпителия кишечника.

Е.А. Кутукова

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Передовой генетический скрининг мышей позволяет выявить медиаторы и супрессоры метастатической реактивации

Forward genetic screens in mice uncover mediators and suppressors of metastatic reactivation. Hua Gao, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16532–16537.

Большинство смертей от рака груди происходит из-за высокой метастазирующей активности опухоли. Существует несколько стратегий поиска белков и генетических факторов, участвующих в активном метастазировании. Авторы разработали скрининговую платформу для определения генетических факторов, участвующих в метастазировании. Библиотека кДНК на основе ретровирусов из полностью метастазирующих клеток рака молочной железы была трансдуцирована в «спящие» (dormant) клетки рака молочной железы, неспособные метастазировать в легкие. Реактивированные клетки, образующиеся после трансдукции, генерировали метастазы. Интегративный вектор на основе ретровируса был выделен из таких метастаз, сиквенирован и использован для второго раунда обработки, чтобы подтвердить его метастазирующую активность. Авторы сконструировали три библиотеки кДНК на основании мРНК, выделенной из метастазирующих клеток линии 4T1. Затем эти библиотеки были трансдуцированы в неметастазирующую линию клеток 4T07, обработанные клетки были инъецированы в хвостовую вену мышей, и в результате авторы тестировали образование узелков в легких. Авторы выделили из трех таких метастаз трансдуцированный вектор, сиквенировали кДНК и выяснили, что эти кДНК кодируют секреторный TGF- β ингибитор *Coco* (ген *Dand5*), митохондриальный рибосомальный белок *L3* (ген *Mrp13*) и 5'-фрагмент длинной некодирующей РНК *Malat1* (ассоциированный с метастазированием в легкие аденокарциномный транскрипт 1). Для идентификации специфических генов, вовлеченных в реактивацию метастазирования, авторы создали спящие клетки 4T07 со сверхэкспрессией GFP и люциферазы. Такие клетки после обработки их библиотекой из клеток 4T1 были введены в хвостовую вену мышей. Наличие в них люциферазы и GFP позволяло количественно оценить активность метастазирования. В результате проведенных экспериментов авторы обнаружили, что сверхэкспрессия гена *TM4SF1* и *ArhGEF2* наблюдается в 44 метастазах. Эти гены были использованы для повторной обработки и в результате авторы идентифицировали ген *TM4SF1* как фактор, достаточный для реактивации метастазирования в легких. Сверхэкспрессия гена *ArhGEF2*, напротив, при вторичной обработке метастазирования не вызывала. Поскольку микроРНК могут участвовать в координированных изменениях генной экспрессии и в каскаде метастазирования, авторы скринировали библиотеку микроРНК из клеток 4T1. Используя свою стратегию двойной обработки, авторы идентифицировали *miR-346* и *miR-138* как факторы, устойчиво вызывающие метастазирование у клеток 4T07. Для идентификации генов, которые предотвращают реактивацию, авторы скринировали экспрессионную библиотеку *sh*РНК, и обнаружили гены *Numb* и *Smyd5*, сверхэкспрессия которых полностью подавляет способность клеток к метастазированию в легкие. Представленная стратегия скрининга позволяет идентифицировать и быстро исследовать простые генетические элементы, которые необходимы для супрессии или реактивации метастазирования. Эта технология может быть использована для лучшего понимания молекулярно-биологических механизмов этого процесса.

Е.А. Кутукова

Var1 необходим для функционирования почек и вместе с *Vhl* является причиной возникновения почечного онкогенеза

Var1 is essential for kidney function and cooperates with *Vhl* in renal tumorigenesis. Shan-Shan Wang, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16538–16543.

Известно, что животные по-разному предрасположены к разным видам опухолей. Рак почки представляет собой уникальную возможность для исследования этого вопроса. Клеточная почечная карцинома (RCC) светлоклеточного типа (ccRCC), начинается с мутации в гене фон Гиппеля — Ландау (*Vhl*) и потери одной хромосомы 3p (где локализован ген *Vhl*). Хромосома 3p несет несколько дополнительных генов-супрессоров опухолевого роста, включая ген *BRCA1*-ассоциированного белка 1 (*Var1*). У мышей эти два гена находятся на разных хромосомах. В то время как у человека при потере хромосомы 3p одновременно происходит потеря одной копии *Var1*, потеря соответствующей хромосомы у мышей не влияет на аллельное состояние *Var1*. Для исследования роли *VAR1* в почках авторы создали мышей, гомозиготно дефицитных по *Var1*. Такие мыши умирали в возрасте 30 дней, у них наблюдалась заметная патология почек, которая и приводила к скорой смерти. Эти данные свидетельствовали о том, что белок *VAR1* абсолютно необходим для развития и функционирования почек. Таким же образом авторы исследовали и роль *VHL* в почках и обнаружили, что до возраста 3 мес почки мышей, дефицитных по *Vhl*, не проявляют признаков патологии. Но после 4 месяцев мыши начинали умирать. Потеря *Vhl* приводила к кистозной дегенерации и почечной недостаточности. На основании данных сделан вывод, что *VHL* необходим для функционирования почек в постнатальный период у мышей. Авторы предположили, что развитие опухоли может быть результатом одновременного дефицита генов *Vhl* и *Var1*, которые у человека локализованы на одной хромосоме. Для проверки роли каждого из этих генов в развитии ccRCC авторы создали мышей, дефицитных либо по *Vhl*, либо по *Vhl* вместе с одним аллелем *Var1*. У мышей с нарушением обоих генов развивается ccRCC, в то время дефицит только по гену *Vhl* не приводил к развитию опухоли. Почки мышей с нарушением в двух генах цитологически напоминали почки человека с *VHL*-синдромом и содержали множественные новообразования, от доброкачественных кист до твердых RCC. И хотя наблюдавшиеся опухоли были невелики, они проявляли свойства ядерной атипии и внешние особенности человеческой ccRCC. Таким образом, авторы показали, что инактивация гена *Vhl* не приводит к развитию RCC, а совместной инактивации *Vhl* и *Var1* достаточно для индукции развития этой опухоли. Авторы создали модель для исследований ccRCC на мышах. Кроме того, авторы получили результаты, позволяющие объяснить, почему у людей с мутацией в гене *Vhl* и потерей хромосомы 3p развивается ccRCC, а у мышей с мутацией в этом гене и потерей соответствующей хромосомы — нет. Полученные авторами результаты свидетельствуют о том, что различия в предрасположенности к опухоли между видами может быть объяснено, по крайней мере частично, разницей в местоположении в геноме двух опухолевых генов-супрессоров.

Е.А. Кутукова

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Обладающий способностью pH-зависимого связывания с неонатальным Fc-рецептором искусственный белок (affibody) в составе гибридного белка увеличивает период полураспада

An engineered affibody molecule with pH-dependent binding to FcRn mediates extended circulatory half-life of a fusion protein. Johan Seijsing, et al. 2014. PNAS. Vol. 111. No 48. P. 17110–17115.

Использование белков и пептидов в качестве лекарственных препаратов затруднено ввиду относительно короткого периода их полувыведения (ПП) из плазмы крови. Известно, что иммуноглобулин G и сывороточный альбумин обладают необычно большим ПП за счет связывания с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) в кислой среде. В эндосомах FcRn стабилизирует данные белки и способствует их выведению обратно в кровоток, где из-за повышения pH комплекс белков с FcRn распадается и белки освобождаются. Авторы задались целью сконструировать маленький аффинный полипептид (т. н. affibody, состоящий из 58 аминокислотных остатков), который при низких значениях pH связывался бы с FcRn и, таким образом, стабилизировал связанный с ним белок. При помощи фогового дисплея, авторы отобрали полипептиды, которые связывались с эктодоменом FcRn (hFcRn_{ECD}) при pH=5,5 и не конкурировали за связывание рецептора с сывороточным альбумином человека (HSA). Конкуренция с HSA за связывание FcRn нежелательна ввиду высокой концентрации последнего в плазме крови. Несколько полипептидов были исключены, так как они связывались с β_2m участком рецептора, так как аналогичный участок присутствует молекуле MHC класса 2. При помощи иммуноферментного анализа были отобраны три полипептида (Z_{FcRn_2} , Z_{FcRn_4} и $Z_{FcRn_{16}}$), чье сродство hFcRn_{ECD} было наибольшим при pH=5,5–6,0 и снижалось при pH=7,4. Связывание данных трех пептидов с FcRn человека и мыши было исследовано при помощи поверхностного плазмонного резонанса. Для обоих рецепторов аффинность всех пептидов была выше при pH=6,0, чем при pH=7,4; при этом, скорость диссоциации комплекса при pH=7,4 превышала таковую при pH=6,0. Все пептиды были способны связываться с полноразмерными FcRn мыши и человека на поверхности клеток линии HeLa. Гибридные белки Z_{FcRn} -ABD- Z_{TaQ} , где ABD – это альбумин-связывающий домен, а Z_{TaQ} — это affibody, связывающийся с TaQ ДНК-полимеразой, связываются с FcRn человека и мыши, причем прочнее в присутствии соответствующих альбуминов, по-видимому, из-за кооперативного связывания за счет ABD-альбуминового взаимодействия. Контрольный белок Z_{TaQ} -ABD с FcRn не связывался. В кровотоке мыши белки Z_{FcRn} -ABD- Z_{TaQ} сохранялись в 1,8–2,7 (ПП равен 61, 73 и 91 час для Z_{FcRn_2} , Z_{FcRn_4} и $Z_{FcRn_{16}}$, соответственно) раз дольше по сравнению с контрольным белком Z_{TaQ} -ABD (ПП~33 часа). Таким образом, FcRn-связывающие affibody способны существенно увеличивать ПП гибридных белков, в состав которых они входят.

А.П. Корепанов

Пространственная структура антигена менингококковой вакцины NadA и его эпитопное картирование с помощью моноклонального бактерицидного антитела

Structure of the meningococcal vaccine antigen NadA and epitope mapping of a bactericidal antibody. Enrico Malito, et al. 2014. PNAS. Vol. 111. No 48. P. 17128–17133.

Грамотрицательная бактерия *Neisseria meningitidis* вызывает тяжелый сепсис и менингококковый менингит со смертельным исходом в 5–15% случаев. В 2013 г. была впервые получена вакцина против менингококка серотипа B (MenB), одним из компонентов которой является адгезин A (NadA). Ген этого белка присутствует в штаммах 3–4 наиболее вирулентных вариантов MenB. Белки NadA группы I NadA1, NadA2 и NadA3 (является компонентом вакцины) имеют гомологию ~95%. Белки группы II (NadA4, NadA5 и NadA6) гомологичны на ~90%. Общая гомология между группами составляет 45–50%. NadA принадлежит к классу тримерных аутотранспортных адгезинов (TAA). TAA образуют гомотримеры и обычно состоят из C-концевого транс-мембранного домена и N-концевого эктодомена (“passenger” domain), который отвечает за адгезию. Эктодомен состоит из протяженного центрального α -спирального coiled-coil участка (черешка), а также апикального N-концевого домена (головки), который отвечает за связывание с рецептором клетки-хозяина. Для увеличения термостабильности и, потенциально, кристаллизруемости, были получены несколько форм NadA3 и NadA5 с черешком разной длины. Закристаллизовать удалось лишь одну из форм, NadA5_{A24-R220}, с разрешением 2 Å. Структура была определена с помощью метода аномального рассеяния рентгеновских лучей (с вымачиванием кристаллов в растворе NaI). В отличие от других TAA, NadA_{A24-R220} не имеет независимого глобулярного N-концевого домена и состоит из сплошного coiled-coil черешка (длиной примерно 220 Å и шириной около 15 Å), который простирается от N- до C-конца молекулы. Черешок условно состоит из двух частей, между которыми находится вставка (N49-G84), которая, тем не менее, не нарушает структурную целостность черешка. Эта вставка образует похотую на крыло структуру (КПС, три в составе тримера), которая отходит от черешка и сгибается обратно к N-концевым α -спиралям. Оказалось, что, при сохранении общей для TAA архитектуры (с утолщением на N-конце), NadA не имеет близких структурных гомологов среди известных белков. При помощи электронной микроскопии удалось установить, что NadA3 имеет ту же топологию, что и NadA5. Моноклональные антитела mAb 33E8 связываются с NadA группы I, но не группы II. Антитела mAb 33E8 связываются с головкой NadA3 (три fab-фрагмента 33E8 на тример NadA3) в районе остатков I60-A74 в области КПС и остатков V36-G50 на черешке. Таким образом, впервые определенная структура менингококкового антигена NadA поможет определить молекулярный механизм его работы.

А.П. Корепанов

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Изучение структурных изменений и эпитопов, распознаваемых аутоантителами в трансглутаминазе 2, с помощью мониторинга водородно-дейтериевого обмена

Activity-regulating structural changes and autoantibody epitopes in transglutaminase 2 assessed by hydrogen/deuterium exchange. Rasmus Iversen, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17146–17151.

Целиакия возникает из-за непереносимости клейковины людьми с генетической предрасположенностью. Это заболевание ассоциируется с Т-лимфоцитами CD4⁺, реактивными к пептидам, образующимся из белков клейковины пищевых злаков, и связано с образованием аутоантител против фермента трансглутаминазы 2 (TG2). Но до сих пор не ясна роль аутоантител. TG2 широко распространена в клетках человека. Однако значительное количество этого фермента находится во внеклеточном пространстве. Принято считать, что этот фермент участвует в процессе сшивок белков внеклеточного матрикса. Действительно, TG2 катализирует Ca²⁺-зависимое сшивание белков в результате образования Nε(γ-глутамил)-лизинизопептидных связей в реакции трансамидирования. Первичные аминогруппы небольших молекул и молекула воды также могут заменить остаток лизина в этой реакции. При использовании молекулы воды в качестве субстрата глутамин превращается в глутаминовую кислоту в реакции деамидирования. В цитоплазме клеток TG2 преимущественно ведет себя как ГТФаза и связывание ГТФ/ГДФ ингибирует реакции трансамидирования и деамидирования с участием этого фермента. Пептиды клейковины богаты остатками глутамина, которые могут использоваться TG2, и катализируемое TG2 деамидирование играет центральную роль в активации реактивных Т-лимфоцитов при целиакии. Известно, что активность TG2 регулируется путем изменения конформации белка. Для проявления активности этого фермента необходимы ионы кальция. Окисление TG2 приводит к инактивации фермента. Кроме того, этот фермент ответственен за деамидацию пептидов клейковины, на которые затем нацеливаются Т-клетки. Для выяснения механизма регуляции активности TG2 и роли этого фермента в качестве аутоантигена при целиакии, авторы в настоящей работе исследовали различия между активной и неактивной формой TG2 в растворе, используя масс-спектрометрию для мониторинга водород/дейтериевого обмена. В результате проведенных экспериментов было показано, что связывание ионов Ca²⁺, необходимое для проявления активности TG2, приводит к структурным изменениям в каталитическом домене фермента. Кроме того, авторами было обнаружено, что окисление остатков цистеина предотвращает эти структурные изменения, что позволило авторам предположить механизм, посредством которого образование дисульфидной связи между остатками цистеина Cys370 и Cys371 или Cys230, а также между остатками цистеина Cys524 и Cys554, приводит к инактивации фермента. Более того, используя моноклональные антитела, специфичные к TG2, продуцируемые плазматическими клетками кишечника пациентов, страдающих от целиакии, авторы показали, что связывание аутоантител с TG2 может вызвать значительные изменения в структуре этого фермента, приводящие к изменениям в его функционировании и развитию заболевания. Подробное картирование двух основных эпитопов на поверхности TG2, с которыми взаимодействуют аутоантитела, выявило расположение эпитопов вблизи друг друга на N-концевой части молекулы TG2.

И.М. Мохосоев

Ориентация ароматических остатков в амилоидных ядрах: проникновение в структурное разнообразие прионных волокон

Orientation of aromatic residues in amyloid cores: Structural insights into prion fiber diversity. Anna Reymers, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17158–17163.

Амилоидные белки (АБ) являются причиной большого количества биомедицинских проблем, таких как дегенеративные заболевания пожилых людей (болезни Альцгеймера и Паркинсона), угроза со стороны бактериофагов, возникновение бактериальных пленок, сопротивляющихся ликвидации антибиотиками и т. п. Тем не менее, АБ также обеспечивают и полезные функции, например поддержание долгосрочных нейронных синапсов в организмах живых существ. Данные белки обладают странным и до сих пор не изученным свойством, заключающимся в способности одной и той же полипептидной цепи принимать различные формы амилоидных складок, характеризующихся многообразием физических и биологических характеристик. АБ являются основой новой парадигмы в генетике микроорганизмов. Конформационные изменения в формах АБ на основе элементов наследственности известны как «прионы», которые создают фенотипическое разнообразие в изменяющихся условиях внешней среды. Данные формы АБ называют «штаммами» по различным биологическим фенотипам, порождаемым ими. Впервые амилоидные штаммы были описаны как прионные белки PrP, характерные для млекопитающих и отвечающие за передачу губчатой энцефалопатии. В дальнейшем было выявлено, что способность АБ порождать нейродегенеративные заболевания напрямую связана с их возможностью нахождения в различных состояниях. Не смотря на важность и актуальность данного вопроса, каких-либо серьезных исследований в области изучения структуры АБ ранее не проводилось. Это связано с существенными техническими проблемами традиционных методов структурной биологии. Изучаемый материал, с одной стороны, не обладает кристаллической структурой, а с другой — является нерастворимым, что накладывает определенные ограничения на экспериментальный инструментарий. Авторы работы предприняли попытку обойти существующие трудности путем использования поляризационной спектроскопии в качестве альтернативного метода исследования. Образцами для изучения были выбраны два штамма приона (сильный и слабый), являющихся фактором терминации трансляции дрожжей Sup35 и обладающих различными фенотипами. В результате работы было получено большое количество экспериментальных данных, характеризующих пространственную структуру АБ, а именно — определена геометрия расположения ароматических остатков в амилоидных волокнах. На основании этой информации ученым удалось лучше понять роль данных структурных элементов в процессе образования различных форм АБ, что в дальнейшем может способствовать созданию корректных моделей волокнистой структуры. Следует также отметить, что был успешно опробован новый метод структурной биологии, базирующийся на использовании поляризационной спектроскопии. Исследования структуры АБ крайне важны для современной науки, т. к. данные, получаемые в работах, могут содержать потенциальное решение многих биомедицинских проблем, связанных с воздействием АБ на организмы живых существ.

В.Н. Раков

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Фибробласты исследуют жесткость субстрата с помощью филаподий перед тем, как оккупировать его

Fibroblasts probe substrate rigidity with filopodia extensions before occupying an area. Stephanie Wong, Wei-Hui Guo, Yu-Li Wang. PNAS. Vol. 111. No 48. P. 17176–17181.

Ткани организма отличаются консистенцией, изменение которой служит маркером возникновения патологических состояний, включая такие заболевания, как цирроз печени, опухолевый рост и атеросклероз. Это обстоятельство имеет важное значение при оценке эффективности лечения заболеваний, а также при выращивании и конструировании новых тканей. Исследование клеточных и молекулярных механизмов изменения жесткости тканей представляет особый интерес с точки зрения клеточного ответа на эти изменения. Одним из примеров такого клеточного ответа является склонность фибробластов предпочтительно мигрировать в направлении более жестких тканей — свойство, называемое дуротаксисом. Это свойство клеток имеет важное значение при заживлении ран, формировании тканей и лечении опухолей. Однако в настоящее время вопрос о том, каким образом клетки распознают и какие молекулярные механизмы лежат в основе клеточного ответа на временные и пространственные изменения жесткости тканей, остается малоизученным. Исследованиями разных групп авторов показано, что в клеточном ответе на изменение жесткости тканей большую роль играют динамические изменения адгезивных свойств клеток и цитоскелета, главным образом, сократительной способности актомиозина. В настоящей работе авторами показано, что удлинение филаподий фибробластов имеет важное значение в распознавании изменения жесткости тканей. Для решения проблемы идентификации клеток, претерпевающих кратковременные изменения на границе раздела тканей с разными показателями жесткости, авторами была создана экспериментальная модельная система, в которой клетки находились внутри ограниченной микрозоны с определенной жесткостью. Эта система состояла из композитного субстрата, состоящего из жесткого домена, представляющего собой первый, большой адгезивный островок, и прилегающего к нему мягкого домена, представляющего собой второй, малый, адгезивный островок, пришитые к неадгезивному мягкому гелю. В этих условиях клетки NIH 3T3 демонстрировали строгое предпочтение к жесткому домену и, более того, их филаподии начинали удлиняться в направлении переднего его края и пробыть жесткость субстрата на расстоянии. Мягкие субстраты ингибировали возникновения фокальных адгезий и вызывали отторжение клеток, в то время как жесткие субстраты способствовали возникновению стабильных адгезивных контактов и распространению клеток в них. Оказалось, что миозин II типа необходим не только для генерирования филаподий, но и для их сокращения в ответ на контакт с мягким субстратом. Авторами настоящей работы сделано заключение о том, что механизм, основанный на участии миозина II типа в удлинении филаподий фибробластов в направлении переднего края жесткой ткани или, наоборот, их сокращении, лежит в основе чувствительности клеток к физико-химическим характеристикам ткани и обеспечивает эффективность миграции клеток, позволяя избежать движения в ненужном направлении.

И.М. Мохосоев

Ингибирование пролиферации и миграции опухолевых клеток фибробластами регулируется как контактными, так и растворимыми факторами

Inhibition of tumor cell proliferation and motility by fibroblasts is both contact and soluble factor dependent. Twana Alkasalias, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P.17188–17193.

В норме фибробласты способны ингибировать пролиферацию опухолевых клеток при кокультивировании *in vitro*. Потенциал ингибирования зависит от донора и от источника фибробластов. Ранее было показано, что этот эффект достигается при условии образования монослоя из фибробластов до введения опухолевых клеток в культуру. В данном исследовании в присутствии монослоя живых или фиксированных формальдегидом фибробластов культивировали РСЗ-клетки рака простаты, экспрессирующие красный флуоресцентный белок. На 5 день культивирования уровень пролиферации раковых клеток в присутствии живых фибробластов был в 2 раза ниже, чем в контроле. Фиксированные фибробласты ингибировали пролиферацию РСЗ-клеток менее эффективно. Путем непрерывного 60-часового наблюдения за перемещениями опухолевых клеток установлено, что присутствие фибробластов также препятствует миграции, заставляя их перемещаться по ограниченной прямолинейной траектории, назад или вперед, а не в разных случайных направлениях, как при отдельном культивировании. Два типа молекул определяют эффекты. К первому типу относятся внеклеточный матрикс и другие поверхностные белки фибробластов, регулирующие контактное торможение и пролиферацию опухолевых клеток. Второй тип включает растворимые факторы, секретлируемые фибробластами при контакте с опухолевыми клетками и влияющие на миграцию последних. Действие этих факторов подтверждается тем, что специальная среда, содержащая и опухолевые клетки, и фибробласты, при добавлении к фиксированным фибробластам повышает их эффективность ингибирования пролиферации РСЗ-клеток до уровня живых фибробластов. Однако при добавлении к культуре раковых клеток без фибробластного монослоя, эффекта ингибирования не наблюдалось. Среда, содержащая только фибробласты, при добавлении к опухолевым клеткам не влияла на их пролиферацию и подвижность. Т. о., для оптимального ингибирования пролиферации опухолевых клеток необходимы монослой фибробластов и среда, содержащая секретлируемые ими факторы. Вероятно, ингибирование обеспечивается двумя сигналами: первый генерируется поверхностными молекулами фибробластов или структурными молекулами внеклеточного матрикса, второй запускается растворимыми факторами в результате взаимодействия между фибробластами и опухолевыми клетками. Кроме того, методом количественной ПЦР после взаимодействия с опухолевыми клетками в фибробластах был выявлен повышенный уровень экспрессии провоспалительных генов. С помощью антител в средах, содержащих: 1) опухолевые клетки и фибробласты и 2) только фибробласты, — обнаружены различия в уровнях экспрессии ряда генов: фактора роста и дифференцировки 15, родственного *diskkopf* белка 1, активирующего эндотелий и моноциты полипептида II, эктодисплазина A2, галектина-3, хемокинового лиганда 2, нидогена 1, урокиназы и матриксной металлопротеиназы 3. Результаты данного исследования могут быть использованы в дальнейшем изучении явления и его возможного влияния на устойчивость опухолей к терапии.

А.Л. Братцева

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Сравнение картины транскрипции тканей у человека и мыши

Comparison of the transcriptional landscapes between human and mouse tissues. Shin Lin, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17224–17229.

На сегодняшний день различные исследования обнаруживают сходство между людьми и мышами на молекулярном уровне. Мыши служат в качестве важной экспериментальной модели для биомедицинской науки. Чтобы лучше понять эти два вида на молекулярном уровне, авторы статьи провели сравнение экспрессионных профилей для 15 видов тканей методом глубокого секвенирования РНК и рассмотрели сходства и различия в транскрипте как для белок-кодирующих, так и для некодирующих транскриптов. По данным авторов, сравнение между человеком и мышью выявило, что ткани показывают больше сходства по отношению друг к другу в пределах одного вида, чем по сравнению с сопоставимыми органами разных видов. Авторы определили группы генов, специфические для определенных тканей, и те, которые присутствуют во всех тканях (гены «домашнего хозяйства»), используя меру энтропии Шеннона (Shannon entropy, H). Было обнаружено, что яички, мозг, печень, мышцы (сердечная и/или скелетные) и почки находятся в числе тканей, экспрессирующих наиболее тканеспецифические гены. При этом тканеспецифические гены, как правило, показывают более высокую экспрессию по сравнению с генами домашнего хозяйства. Авторы показали, что гены, проявляющие различную экспрессию у человека и мыши, обычно принимают участие в базисных клеточных функциях и в основном относятся к генам домашнего хозяйства. Полученные результаты были далее подтверждены анализом с использованием гистоновой метки. Авторы также исследовали экспрессию некодирующих РНК в различных тканях человека и мыши. Были проанализированы межгенные некодирующие транскрипты, которые включают длинные межгенные некодирующие РНК (long intergenic noncoding RNAs, lincRNAs) и некодирующие транскрипты одиночных экзонов. Авторы обнаружили, что многие некодирующие транскрипты экспрессируются на низком уровне и не обнаруживаются в достаточных количествах среди индивидуумов. Кроме того, большинство таких транскриптов не имеет очевидных гомологов между видами. Некодирующие транскрипты представляют собой еще один аспект генной экспрессии, значительно отличающейся у человека и мышей. Таким образом, данная работа показывает, что существуют значительные отличия в экспрессии РНК между человеком и мышью, что вероятно отражает фундаментальные физиологические различия между этими двумя организмами. Данное исследование дает основу для понимания различий в фенотипах и ответах на условия среды у человека и мышей.

Л.А. Шустикова

Использование высокопроизводительной оптической системы для обнаружения нейронов, кодирующих память у нематоды *Caenorhabditis elegans*

High-throughput optical quantification of mechanosensory habituation reveals neurons encoding memory in *Caenorhabditis elegans*. Takuma Sugj, Yasuko Ohtani, Yuta Kumiya, Ryuji Igarashi, and Masahiro Shirakawa. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17236–17241.

Поиск физических детерминант, ответственных за формирование памяти, таких как нейроны и молекулы, кодирующие память, является крупнейшей проблемой науки о мозге. В ходе недавних исследований было показано, что фосфорилирование фактора транскрипции белка, связывающего цАМФ-отвечающий элемент (сAMP response element-binding protein, CREB) в определенных нейронах латеральной амигдалы, играет ведущую роль в кодировании памяти на пугающие слуховые стимулы (auditory fear memory). Нейроны с повышенной активностью фактора CREB формировали уникальный паттерн, образуя так называемый след памяти — энграмму (engram). Идентификация нейронов, формирующих энграмму, представляет собой одну из основных неразрешенных задач нейробиологии. Одной из наиболее простых моделей для изучения функции нервных клеток, включая память, является круглый червь *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*). Феномен механосенсорного привыкания (mechanosensory habituation) у *C. elegans* является простой формой обучения и памяти, в которой цепь из нескольких сенсорных нейронов и интернейронов управляет поведением. В представленной статье авторами разработана мультисканальная оптическая система для одновременного мониторинга и анализа нескольких генетических линий нематоды *C. elegans* с использованием парадигмы механосенсорного привыкания. Система автоматически распознавала, отслеживала и анализировала поведение отдельных червей в чашке Петри, дискриминируя трансгенных животных от дикого типа. С применением данной системы в совокупности с биохимическими методами было обнаружено, что тренинг механосенсорного привыкания у червей приводил к фосфорилированию CRH-1, аналога фактора CREB у нематод. С использованием доминантно-негативного мутанта фактора CRH-1 (CRH-1DN) под управлением промотора *tec-4*, специфичного для механосенсорных нейронов нематод, были идентифицированы две популяции интернейронов, AVA и AVD, в которых фосфорилирование фактора CRH-1 отвечает за формирование памяти в процессе механосенсорного привыкания. Авторами было отмечено, что разработанная мультисканальная оптическая система является мощным инструментом для высокопроизводительного генетического анализа. Было также предложено, что идентификация интернейронов, ответственных за формирование памяти у нематод, может послужить основой для исследований направленных на поиск клеточно-специфических молекулярных детерминант памяти.

Д.А. Лим

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Оптимальная аффинность Т-клеточного рецептора для индукции аутоиммунитета

Optimal T-cell receptor affinity for inducing autoimmunity. Sabrina Koehli, et al. PNAS. Vol. 111. No 48. P. 17248–17253.

Адаптивная иммунная система имеет потенциал для обеспечения иммунного ответа на сигнальные молекулы собственного организма, что может приводить к возникновению аутоиммунных заболеваний. При этом аффинность Т-клеточного рецептора (TCR) с аутоантигеном имеет важное значение при развитии аутоиммунитета. В данной работе исследовались трансгенные линии мышей, экспрессирующих промоторы инсулина крыс (RIP) — форму овальбумина (mOVA) с различным родством к OT-I TCR (OVA I-трансгенный Т-клеточный рецептор), для изучения влияния родства к TCR на эффективность негативной селекции, способности вызывать аутоиммунный ответ и устранения соответствующей клетки-мишени. У всех мышей двойных трансгенных линий развивался диабет, характеризующийся обнаружением нео-антигенов в поджелудочной железе. Заболеваемость в линиях RIP-mQ4H7, RIP-MT4 и RIP-mQ4R7 составила 89–100%, что свидетельствует о выходе за пределы механизмов толерантности. Летальные случаи диабета проявлялись в линиях RIP-soVA (52%) и RIP-mOVA (72%), указывая на более эффективное разрушение самореактивных тимоцитов с очень высоким родством к аутоантигенам, что согласуется с исследованиями других авторов. У химер с аффинностью к аутоантигенам выше пороговой количество CD8 $\alpha\alpha$ OT-I клеток было увеличено. Учитывая их пониженную антигенсвязывающую функцию, данный тип клеток имеет повышенные шансы для прохождения негативной селекции. У двойных трансгенных животных Q4H7 с ниже пороговой аффинностью также развивался диабет. Возможно, данный эффект связан с выводом на периферию чрезвычайно большого числа OT-I Т-клеток сразу после их образования до накопления необходимого количества регуляторных Т-клеток, что приводит к образованию диабетогенных цитотоксических Т-лимфоцитов. На диабетических мышцах без ожирения (NOD) показаны CD8⁺CD44^{hi}CD122^{hi} клетки, способные предотвращать данное заболевание, однако, частота CD8⁺CD44^{hi}CD122^{hi} OT-I клеток не коррелирует со статусом толерантности у исследуемых химерных мышей. Таким образом продемонстрировано, что при аффинности близкой к порогу негативной селекции достаточное количество самореактивных Т-клеток избегают апоптоза и создают повышенный риск развития аутоиммунных заболеваний. При этом количество оказалось труднее вызвать патологии данного вида, используя аффинность ниже пороговой по сравнению с выше пороговой. Последние исследования показывают, что для возникновения аутоиммунитета необходимо накопление определенной квоты антиген-специфичных Т-клеток. Описанная теория позволяет объяснить наибольший аутоиммунный потенциал высокоаффинных Т-клеток, как способных наиболее быстро накапливаться до необходимого количества на периферии. Данное исследование имеет большое значение для понимания механизмов регулирования иммунитета и развития аутоиммунных заболеваний, что в перспективе позволит создать эффективные терапевтические стратегии вмешательства в течение данных заболеваний.

А.Ю. Ольховик

Агонисты гормона GHRH стимулируют самообновление стволовых клеток сердца и повышают их выживаемость

Agonists of growth hormone-releasing hormone stimulate self-renewal of cardiac stem cells and promote their survival. Victoria Florea, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P.17260–17265.

Терапия с использованием стволовых клеток — один из новейших подходов к лечению сердечной недостаточности. Известны обнадеживающие результаты подобного лечения, однако как эндогенные, так и трансплантируемые стволовые клетки обладают ограниченной эффективностью из-за повышенной чувствительности к стрессу. Кроме того, окончательно не определены условия, определяющие регенеративный потенциал и выживаемость клеток после трансплантации. В исследованиях сердечной недостаточности после инфаркта миокарда было показано, что численность стволовых клеток сердца, экспрессирующих *scit*, повышается под действием агонистов рецептора GHRH — гормона, высвобождающего гормон роста. В данном исследовании была поставлена цель — определить, присутствуют ли рецепторы GHRH в стволовых клетках сердца, как и по какому механизму агонисты этих рецепторов влияют на их пролиферацию и выживаемость. Экспрессия гена рецептора GHRH была обнаружена методом поточной цитометрии в *scit*⁺ стволовых клетках сердца мыши, крысы и свиньи. Обработка клеток свиньи JI-38 агонистом рецептора GHRH, ускорила их деление приблизительно в 2 раза. Аналогичные препараты MR-356 и MR-409 повысили пролиферацию клеток соответственно на 36,7±8,5% и 36,2±12,2%. Скорость деления клеток оценивали путем мечения аналогами тимидина EdU и BrdU. JI-38 оказал защитное действие на клетки свиньи в условиях окислительного стресса при обработке 0,2 мМ перекисью водорода: обработка JI-38 до воздействия перекиси предотвращала гибель большого числа клеток: на 32,8±4,4% снизилось число клеток, положительных по маркеру апоптоза аннексину-V. Определение цитотоксичности по высвобождению лактатдегидрогеназы поврежденными клетками показало, что MR-356 снижает смертность клеток на 14,14±7,2%. Примечательно, что низкие дозы агонистов (50 нМ) были более эффективны, чем высокие (100 нМ), необходимые для стимуляции пролиферации. MR-409 защитного действия не проявил. Ингибиторы путей АКТ и ERK, PD98059 и АКТ-X соответственно, эффективно предотвращали воздействие агонистов на пролиферацию клеток. PD98059 устранил эффекты MR-356 и MR-409 на 85±1,46% и 83,1±3,48% соответственно. LY294002, ингибитор PI3K-пути, и АКТ-X на 85,7±3,83% и 83,1±3,34% соответственно обратили действие MR-409. Методом ELISA был выявлен повышенный уровень фосфорилирования АКТ и ERK при обработке MR-356 и MR-409. Это говорит об активации метаболических путей с их участием. Т. о., именно пути АКТ и ERK обеспечивают благоприятный эффект агонистов на пролиферацию клеток. Вероятно, изученные препараты повышают ангиомиогенный потенциал стволовых клеток в миокарде, пораженном инфарктом, что является определяющим фактором прогноза. Продemonстрированное действие агонистов рецептора GHRH на пролиферацию и выживаемость стволовых клеток сердца подтверждает перспективность применения этих агентов в терапии для стимуляции эндогенных механизмов восстановления миокарда и подготовки стволовых клеток к трансплантации, а следовательно, повышения их регенеративного потенциала.

А.Л. Братцева

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Ростовой фактор VEGF-B способствует селективной регенерации поврежденных периферических нейронов и восстановлению сенсорной и трофической функции

VEGF-B selectively regenerates injured peripheral neurons and restores sensory and trophic functions. Victor H. Guaiquil, et al. PNAS. Vol. 111. No 48. P. 17272–17277.

Нервы могут быть повреждены либо вследствие травмы, либо вследствие заболевания. Повреждение периферического нерва является одним из главных неврологических заболеваний, которое может вызывать множественные моторные и сенсорные нарушения. Нервы периферической нервной системы (по сравнению с нервами центральной нервной системы) имеют существенно большие возможности к регенерации и реиннервации после повреждения своих исходных мишеней. Успешная регенерация нейронов периферической нервной системы требует ряда внутренних и внешних факторов, так же как и особой микросреды, способствующей повторному росту аксона. Среди многочисленных ростовых факторов, способных индуцировать регенерацию нерва, выделяются факторы семейства VEGF, которые, предположительно, опосредуют процессы нейрогенеза в раннем развитии и регенерации нервов во взрослом состоянии. Фактор роста VEGF-B главным образом обеспечивает нейропротекцию и выживание нейронов центральной нервной системы. Его действие на периферическую нервную систему гораздо меньше изучено. В данной работе проверялось, опосредует ли фактор роста VEGF-B восстановление периферического нерва. Было обнаружено, что VEGF-B индуцирует обширный рост нейритов и ветвление в ганглиях тройничного нерва *in vitro*. Данные изолированные нейроны подвергались воздействию различных концентраций фактора VEGF-B. Как было установлено, при инкубации в растворе 50 нг/мл процессы формирования и роста нейритов являются наиболее выраженными. При данной концентрации наблюдался почти четырехкратный рост нейритов по сравнению с контрольным состоянием без воздействия фактора роста. Также было показано, что для индукции данных процессов требуется селективная активация трансмембранных рецепторов: блокада, с помощью антител, рецепторов VEGFR1 и NRP1 (нейропилина), но не рецепторов VEGFR2, приводила к ингибированию роста нервов, причем тоже дозо-специфическим образом. Происходящие процессы отличались от процессов, индуцированных фактором роста VEGF-A: в последнем случае наблюдается только рост нейритов, а точек ветвления обнаруживается совсем немного. Оказалось также, что удлинение нейритов, вызванное фактором VEGF-B, требует активации сигнальных путей PI3K и Notch. Также было показано, что *in vivo*, фактор роста VEGF-B требуется для нормальной регенерации нерва. У мышей с отсутствием VEGF-B наблюдаются нарушения восстановления нерва, сопровождающиеся нарушением трофической функции. Введение VEGF-B увеличивало регенерацию нерва, восстанавливало сенсорную и трофическую функцию поврежденных корнеальных периферических нервов, как у мутантных мышей с отсутствием фактора роста VEGF-B, так и у мышей дикого типа. При этом не оказывалось влияния на неповрежденные нервы. Такие селективные эффекты фактора роста VEGF-B на поврежденные нервы, а также отсутствие у данного фактора ангиогенной активности, делает его подходящей мишенью для разработки терапевтических средств, восстанавливающих поврежденные нервы.

О.Е. Сварник

Адренергические рецепторы α_{2A} способствуют образованию амилоида, нарушая взаимодействия белка APP с рецептором SorLA

α_{2A} adrenergic receptor promotes amyloidogenesis through disrupting APP-SorLA interaction. Yunjia Chen, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17296–17301.

Избыток пептидов β -амилоида в мозге является нейрпатологической характерной чертой болезни Альцгеймера и считается ключевым патогенным фактором данного заболевания. β -амилоид образуется путем двух последовательных расщеплений белка-предшественника амилоида (amyloid precursor protein, APP) β - и γ -секретазами, в то время как расщепление α -секретазой не приводит к образованию β -амилоида. Белок APP и секретазы могут направляться в различные органеллы клетки, что препятствует их взаимодействию. Расщепление белка APP осуществляется α -секретазой на цитоплазматической мембране, а β -секретаза главным образом взаимодействует с белком APP в эндосомах. Поэтому внутриклеточная сортировка белка APP в различные компартменты, приводящая к встрече APP с той или иной секретазой, играет в данных процессах ключевую роль. Также в клетках может осуществляться ретроградная сортировка белка APP из эндосом в транс-Гольджи сеть. Эта обратная сортировка, опосредуемая белками семейства Vps10 (vacuolar protein sorting-10), является критическим механизмом, предотвращающим патогенное расщепление белка APP. Данный процесс осуществляется при помощи рецепторов с А повторами (SorLA), которые направляют обратный транспорт белка APP в транс-Гольджи сеть. Вопреки важности обратной сортировки белка APP, опосредуемой рецепторами SorLA, в настоящее время остается не изученным, как этот процесс направляется экстраклеточными стимулами, такими как нейротрансмиттеры и гормоны. Можно предположить, что в развитие болезни Альцгеймера вовлечены адренергические рецепторы α_{2A} (относящиеся к семейству рецепторов, сопряженных с G-белком, и являющиеся критическим компонентом норадренергической системы мозга), поскольку известно, что обширная дисфункция норадренергической системы наблюдается на ранних стадиях болезни Альцгеймера. В данной работе впервые показано, что сигнальный путь адренергических рецепторов α_{2A} регулирует зависящую от рецепторов SorLA сортировку белка APP и способствует патогенному расщеплению белка APP, причем этот процесс опосредуется энзимом BACE-1. В данной работе обнаружено, что у трансгенных мышей с отсутствием адренергических рецепторов α_{2A} наблюдается снижение образования β -амилоида и уменьшение выраженности симптомов болезни Альцгеймера. В то время как стимуляция данных рецепторов, наоборот, делает эти процессы более выраженными. Активация сигнального пути адренергических рецепторов α_{2A} нарушает взаимодействие белка APP с рецепторами SorLA в клетках мозга мышей. Вследствие этого происходит перераспределение белка APP из транс-Гольджи сети в эндосомы и расщепление этих белков β -секретазой. То, что адренергические рецепторы α_{2A} опосредуют образование β -амилоида (как было показано в данной работе) может свидетельствовать в пользу нового механизма, лежащего в основе связи между дисфункцией норадренергической системы и развитием болезни Альцгеймера. Таким образом, адренергические рецепторы α_{2A} могут служить мишенями для разработки терапевтического лечения болезни Альцгеймера.

О.Е. Сварник

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Секреция цитокинов, индуцируемая IgE, в опосредованной базофилами защите от желудочно-кишечных гельминтов

Basophil-mediated protection against gastrointestinal helminths requires IgE-induced cytokine secretion. Christian Schwartz, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. E5169–E5177.

Известно, что базофилы регулируют защиту от желудочно-кишечных гельминтов и клещей, однако механизм этой регуляции изучен недостаточно. В данном исследовании была изучена роль Fc-рецепторов базофилов, антител изотипов IgG1 и IgE и полученных из базофилов интерлейкинов IL-4 и IL-13 при заражении паразитами грызунов — *Heligmosomoides polygyrus* и *Nippostrongylus brasiliensis*. Для определения роли базофилов в этой реакции контрольных и рекомбинантных лишенных базофилов мышей скрещивали с репортерными мышами с GFP-маркированным IL-4, что позволило выявить клетки с экспрессией IL-4 методом поточной цитометрии. Содержание эозинофилов и Th2-клеток у рекомбинантных мышей соответствовало норме после первичной инфекции *H. polygyrus*, но было примерно в 2 раза снижено при повторном заражении, при котором мыши также значительно медленнее избавлялись от паразитов. Дифференцировка Th2-клеток у них нарушалась, но на 9 день после инфекции их содержание в брыжеечных лимфатических узлах у контрольных и рекомбинантных мышей уравнивалось. Было показано, что при инфекции базофилы стимулируют миграцию других эффекторных клеток в тонкий кишечник и индуцируют экспрессию генов антигельминтных белков — резистин-подобной молекулы β и муцина 5ас. Полученные результаты говорят об индукции базофилами иммунного ответа II типа, направленного на защиту от гельминтов. Для изучения роли вырабатываемого базофилами IL-4 в дифференцировке Th2-клеток были использованы химерные мыши, получившие часть костного мозга от мышей, лишенных базофилов, и часть — от мышей с нокаутом *IL-4* и *IL-13* или контрольных. Выяснилось, что IL-4 не является необходимым для дифференцировки этих клеток, однако после вторичного заражения *H. polygyrus* и *N. Brasiliensis* мыши с нокаутом *IL-4* и *IL-13* в базофилах не смогли полностью избавиться от паразитов. При нокауте генов как активирующих, так и ингибирующих Fc-рецепторов базофилов число базофилов в ответ на инфекцию изменялось с той же кинетикой, что и в диком типе. Однако эффективное отторжение червей и нормальная выработка интерлейкинов IL-4 и IL-5 наблюдались только у мышей с нормальной экспрессией активирующих Fc-рецепторов, тогда как нокаут гена ингибирующего рецептора Fc γ RIIb не повлиял на этот процесс. Таким образом, Fc-рецепторы базофилов необходимы для защитной иммунной реакции против паразитов, но не для поддержания гомеостаза базофилов. В дальнейшем предстоит установить, Fc-рецепторы каких типов клеток играют определяющую роль в подобных иммунных реакциях. Также было установлено, что отторжение червей у мышей замедлено в отсутствие IgE, тогда как отсутствие IgG1 не повлияло ни на численность базофилов, ни на их миграцию в брыжеечные лимфатические узлы, а замена тяжелой цепи IgG на тяжелую цепь IgE лишь повысила эффективность защиты. Таким образом, основными составляющими иммунной реакции против гельминтов являются активация базофилов IgE и секреция IL-4 и IL-13. Этот механизм может успешно использоваться как мишень для антигельминтных вакцин.

А.Л. Братцева

Вертикальный затылочный пучок: измерения *in vivo* поставили точку в столетних спорах

The vertical occipital fasciculus: A century of controversy resolved by *in vivo* measurements. Jason D. Yeatman, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. E5214–E5223.

Вертикальный затылочный пучок является главным пучком волокон между дорзальными и вентральными регионами затылочных, височных и теменных областей коры, и эти волокна — единственная связка между дорсолатеральной и вентролатеральной зрительной корой. Почти никто из тех, кто занимается проблемой зрения в когнитивной нейронауке, не знает о его существовании. Всего несколько исследований посвящено анатомии вертикального затылочного пучка или его роли в когнитивных процессах в живом человеческом мозге. В данной работе приводится последовательная история спорных исследований вертикального затылочного пучка, начиная с его первоначального открытия у обезьян, сделанного Вернике (1881), и у людей, сделанного Оберштайнером (1888). Почти сразу после первых описаний этого пучка последовал период почти полного исчезновения упоминаний о нем. Интерес к этой структуре возобновился только спустя 100 лет. В данной работе приводится алгоритм идентификации вертикального затылочного пучка *in vivo*, с использованием диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии и трактографии. Алгоритм включает следующие шаги. Сначала необходимо идентифицировать вентральную затылочно-височную кору, включая веретенообразную извилину, нижнюю затылочную извилину и нижнюю височную извилину на T1-взвешенном изображении. Затем необходимо произвести расчет коннектома целого мозга на основании данных диффузионной магнитно-резонансной томографии. Каждое волокно, которое оканчивается в области вентральной затылочно-височной коры, должно быть включено в набор потенциальных волокон вертикального затылочного пучка. Аккуратный процесс отбора волокон в вертикальный затылочный пучок заключается в том, чтобы оставлять те волокна, которые имеют вертикальное направление на всем своем протяжении, и удалять те волокна, которые смешиваются с дугообразным пучком. В исследовании с участием 37 испытуемых было установлено, что вертикальный затылочный пучок может быть обнаружен в каждом полушарии. Количественные измерения времени релаксации T1 показали, что свойства ткани в вертикальном затылочном пучке, такие как миелинизация, отличаются от соседних трактов белого вещества. Терминали вертикального затылочного пучка имеют постоянное местоположение относительно паттернов складчатости коры в дорзальных и вентральных зрительных областях. Недавние исследования обнаружили, что эти точки маркируют citoархитектонические и функциональные переходы в дорзальной и вентральной зрительной коре. Из данных исследований можно сделать заключение, что вертикальный затылочный пучок, вероятно, играет уникальную роль в передаче сигналов между вентральной поверхностью, которая является важной областью для восприятия зрительных категорий (например, слов, лиц, тел и др.), и дорзальной поверхностью, которая вовлечена в обеспечение контроля движения глаз, внимания и восприятия движения.

О.Е. Сварник

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Клиническая медицина

«Ландшафт антител» после заболевания гриппом или вакцинации

Antibody landscapes after influenza virus infection or vaccination. J. M. Fonville, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6212. P. 996–999.

Большая часть тяжелых инфекционных болезней сегодня вызвана антигенно переменными патогенами, которые избегают иммунного ответа при первичной инфекции или вакцинации путем изменения молекулярной структуры антигенов, распознающейся антителами. Вирусы гриппа человека печально известны именно такой способностью. Обновления вакцинного штамма, основанные на анализе циркулирующих вирусов, необходимы для поддержания эффективности вакцины. Авторы представили новый метод, названный ими определением «ландшафта антител» (landscape), основанный на количественном анализе иммунного ответа на антигены различных патогенов. Предложенный авторами метод учитывает также антигенную изменчивость среди штаммов возбудителя. Для улучшения количественного анализа человеческих серологических данных, дающих представление об антигенной вариабельности патогенов, авторы детально проанализировали и визуализировали комплекс серологических данных, построив диаграммы опосредованного антителами иммунного ответа как функции антигенной вариабельности среди вирусов. Для достижения этой цели авторы, во-первых, использовали иммунное картирование для определения антигенной вариабельности среди выделенных 81 вирусов, охватывающих 43 года эволюции вируса А/Н3N2. Образцы сыворотки крови человека затем были оттитрованы снова с тем же вирусом, и полученные HI титры были нанесены на диаграммы по дополнительной шкале и добавлены к антигенной карте. В результате созданный авторами ландшафт антител представляет собой иммунный профиль для каждой сыворотки, с возвышенностями, соответствующими регионам в антигенной карте с более высоким уровнем антител. Ошибка разработанного авторами метода оказалась невелика и сравнима с ошибкой HI анализа. Авторы сгенерировали ландшафт антител для изучения иммунных профилей, охватывающих 43 года эволюции вируса гриппа А/Н3N2 у 69 человек. В течение 6 лет проводился мониторинг инфекции, и были проведены пре- и пост-вакцинация у 225 человек. Авторы использовали этот же метод для изучения серологических данных образцов, полученных с 2007 по 2012 гг. от невакцинированных людей. Кроме того, более 10000 HI титров было сделано для получения 324 ландшафтов 69 людей, рожденных между 1917 и 2005 гг., что позволило авторам оценить серологические изменения за этот период. Авторы обнаружили, что HI титры представленных серологических данных относятся к антигенно похожим вирусам. После инфекции и вакцинации в целом титр увеличился, в том числе и титр антител к ранее встречавшимся вирусам далеко за пределами степени перекрестной реактивности, наблюдаемой после первичной инфекции. Авторы исследовали изменения «ландшафта антител» после вакцинации и обнаружили, что использование антигенно усовершенствованного вируса приводит к заметному увеличению продукции антител как против усовершенствованных, так и против обычных антигенных кластеров. Эти результаты показывают, что превентивное обновление вакцины может улучшить ее эффективность против гриппа.

Е.А. Кутукова

Прогнозирование возможных реакций со стороны организма на применение MPDL3280A при лечении раковых больных

Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. Roy S. Herbst, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7528. P 563–567

Зачастую раковые клетки избегают уничтожения Т-лимфоцитами за счет поддержания иммуноподавляющей среды, которая деактивирует защитные функции организма. Обычно это проявляется в экспрессии белка PD-L1 (тж. B7-H1, CD274), который связывается со специальными мембранными белками PD-1 и B7.1, являющимися негативными регуляторами активации Т-лимфоцитов. В результате лимфоцит не имеет возможности распознать клетки опухоли как враждебные и начать процесс их уничтожения. Для предотвращения развития подобного сценария были разработаны искусственные антитела MPDL3280A, которые, будучи введенными в организм, «встраиваются» между PD-L1 и PD-1(B7.1) и тем самым предотвращают их взаимодействие. Блокировка «связывающих» функций PD-L1 должна повысить эффективность иммунного ответа, но на данный момент еще не проводились серьезные исследования в этом направлении, и как следствие нет данных, позволяющих точно прогнозировать действенность подобного метода лечения, а также возможных побочных эффектов от применения препарата, связанных со здоровьем пациента. Доклинические исследования препарата на основе MPDL3280A проводились на онкомышах. Результаты показали определенную эффективность подобного лечения, была выявлена частичная регрессия опухолей у испытуемых мышей, а также происходила стимуляция защитной иммунной памяти. Тем не менее, границы применения «мышинной» модели, к сожалению, не охватывают специфику раковых заболеваний присутствующих человеку, поэтому в дальнейшем возникла необходимость проведения клинических исследований на людях. Для этой цели была создана группа из 277 пациентов, страдающих раком. Основным критерием отбора было наличие большого количества PD-L1 в тканях опухоли. Следует отметить, что в отличие от стандартной первой фазы клинических испытаний, данная группа была значительно расширена больными с различным количеством PD-L1, также не было наложено строгих критериев на текущий прогресс развития опухоли и общее состояние человека. Это было сделано с целью получения максимально возможного количества опытных данных, касающихся изучаемой проблемы, а именно определение эффективности и безопасности предложенного лечения для различных типов больных. В процессе исследования пациенты в течение длительного времени периодически получали определенную дозу препарата на основе MPDL3280A, в то время как группа врачей проводила постоянный мониторинг основных биомаркеров, характеризующих состояние опухоли и общее здоровье людей. На основании собранных данных ученым удалось в общих чертах определить критерии эффективности и безопасности применения MPDL3280A, а также лучше понять процессы, протекающие в раковых опухолях при искусственно стимулированном иммунном ответе организма. Авторы отмечают, что данные процессы недостаточно глубоко изучены и считают нужным продолжать исследования в этом направлении.

В.Н. Раков

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ ·

Клиническая медицина

Супрессия опухоли кишечника при обработке нестероидными противовоспалительными препаратами происходит за счет BID-опосредованного селективного убийства клеток с дефицитом APC

BID mediates selective killing of APC-deficient cells in intestinal tumor suppression by nonsteroidal antiinflammatory drugs. Brian Leibowitz, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16520–16525.

Колоректальный рак (CRC) является причиной трети всех смертей при заболеваниях раком в США. Онкогенез связан с генетическими нарушениями в аденоматозном полипозном супрессорном пути (APC), которые в том числе вызывают активацию онкогенов *c-Myc* и *CCND1*. Одной из наиболее обещающих стратегий борьбы является ингибирование канцерогенеза при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов (NSAIDs). Ранее были получены данные, что механизм действия NSAIDs основан на селективной смерти опухолевых клеток через апоптоз. Однако молекулярный механизм действия NSAIDs остается неясным. Апоптоз регулируется рецепторами смерти (путь внешнего апоптоза, одним из его признаков является активация каспазы 8, K-8) и митохондриальным путем (внутренний апоптоз). Эти два пути пересекаются, когда активированная K-8 (внешний путь) активирует белок BID (Bad-подобный член семейства белков Bcl-2), что приводит к выходу цитохрома C из митохондрий (внутренний апоптоз). Для определения роли внешнего апоптоза в супрессии опухоли в результате воздействия NSAIDs авторы использовали определение активной K-8 в опухолевых клетках аденомы пациентов, получавших аспирин или другие NSAIDs. Показано, что после обработки NSAIDs уровень активности K-8 увеличивается в несколько раз. Кроме того, активность BID у пациентов, получавших NSAIDs, также увеличивалась. Это говорит о том, что NSAIDs вызывает апоптоз опухолевых клеток, и активация пути внешнего апоптоза и BID может способствовать эффекту. Затем, используя модельных мышей APC^{Min/+} с разными генотипами BID, авторы продемонстрировали, что BID необходим для положительного воздействия NSAIDs на аденоматозную полипозную опухоль у мышей. Отсутствие BID нарушает NSAIDs-зависимую опухолевую супрессию и апоптоз в опухолевых стволовых клетках у APC^{Min/+}-мышей. Восстановление экспрессии BID полностью восстанавливает эффект NSAIDs. Присутствие BID необходимо для химиотерапевтического воздействия NSAIDs и на человеческие опухолевые клеточные линии. Авторы продемонстрировали, что наличие BID необходимо для обеспечения терапевтического эффекта у мышей при воздействии нескольких разных NSAIDs. Однако, действие BID специфично для NSAIDs, и другие факторы, индуцирующие апоптоз, не нуждаются в присутствии BID. Авторы продемонстрировали, что NSAIDs вызывают сигнализацию рецептора смерти и в раковых и в нормальных клетках, но активируют BID только в клетках с дефицитом APC и последующей *c-Myc* активацией, то есть в опухолевых клетках. Полученные результаты показывают, что NSAIDs супрессируют онкогенез в толстой кишке через BID-опосредованный апоптоз, вызванный сигнализацией рецептора смерти. Лечение NSAIDs в сочетании с изменениями генной экспрессии, характерными для опухолевых клеток, изменяет селективную активацию BID и индуцирует апоптоз в этих клетках, в то время как нормальные клетки остаются невосприимчивыми. Эти результаты дают основание для разработки более эффективных стратегий и агентов профилактики рака.

Е.А. Кутукова

Дифференциальное снижение активности аспириназависимого ацетилирования циклооксигеназы тромбоцитов с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов

Differential impairment of aspirin-dependent platelet cyclooxygenase acetylation by nonsteroidal antiinflammatory drugs. Xuanwen Li, Susanne Fries, Ruizhi Li, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16830–16835.

От хронической — чаще всего воспалительной костно-мышечной — боли страдают сотни миллионов людей по всему миру. Обезболивающие, классифицированные как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из наиболее потребляемых лекарств. Уже много лет они остаются основным способом терапии боли, вызванной воспалением. Содержащиеся в их составе агенты ингибируют циклооксигеназу (ЦОГ), тем самым, снижая продуцирование простаноидов и липидных медиаторов, уменьшающих порог активации болевых рецепторов и сенсорных нейронов. Распространенность хронической боли возрастает у пожилых людей, совпадая с повышением числа сопутствующих заболеваний, что существенно затрудняет медикаментозное лечение. Управление болью пациентов с перенесенными ранее сердечнососудистыми заболеваниями является особой проблемой. Это связано, прежде всего, с тем, что хотя НПВП эффективно уменьшают боль, они могут вызвать серьезные нарушения функций почек и сердечнососудистые осложнения, в том числе инфаркт и инсульт. Кроме того, все НПВП имеют потенциал к поднятию кровяного давления, что может привести к сердечной недостаточности. Также они могут подорвать антитромбоцитарное действие аспирина, предназначенного для кардиопротекции, и вызвать межлекарственное взаимодействие. Подобные неблагоприятные реакции могут стать причиной гибели тысяч людей по всему миру. При этом по-прежнему остается открытым вопрос выбора НПВП для пациентов с высоким риском сердечнососудистых осложнений. Эта неопределенность стала решающим аргументом в пользу проведения двух текущих крупных рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих сердечно-сосудистую безопасность, обеспечиваемую целекоксибом с наиболее распространенными традиционными НПВП. Аспирин является уникальным ингибитором ЦОГ — он инактивирует фермент необратимо, в то время как традиционные НПВП являются обратимыми ингибиторами циклооксигеназы. В рамках исследования авторами разработан способ MS анализа, с помощью которого возможна точная количественная оценка взаимодействия аспирина с НПВП. Несмотря на то, что ибупрофен, напроксен и целекоксиб имеют потенциал к конкуренции с аспирином в направлении инактивации ЦОГ-1, принятый добровольцами сразу за терапевтической дозой НПВП 325 мг аспирина показал крайне сильное межлекарственное взаимодействие между ибупрофеном и аспирином, а также напроксеном и аспирином, но не между целекоксибом и аспирином. Влияние НПВП на сердечнососудистый риск приведет к прямой опасности, вызванной НПВП, а также подрыву кардиопротекторного действия аспирина. Подобной ситуации можно избежать, если проводить текущие рандомизированные исследования безопасности НПВП с достаточной мощностью, либо использовать альтернативные антитромбоцитарные препараты, например, клопидогрель или тикагрелор. Данный выбор может оказаться весьма разумным для больных, которым требуется не только мощный НПВП, но и ингибитор тромбоцитов.

А.В. Моисеев

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Клиническая медицина

Структуры защитных антител выявили участки уязвимости вируса Эбола

Structures of protective antibodies reveal sites of vulnerability on Ebola virus. Charles D. Murin, Marnie L. Fusco, Zachary A. Bornholdt, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17182–17187.

Вирусы Эбола (EBOV) вызывают геморрагическую лихорадку с чрезвычайно высоким показателем летальности — до 90%. Впервые вирус был выявлен в 1976 г.; впоследствии в Африке произошло по меньшей мере 20 крупных вспышек заболевания. Последняя, согласно данным ВОЗ от 10 октября 2014 г., привела к более чем 8000 заражений и 4000 смертей. В Азии распространение EBOV (вид Рестон), смертельного для приматов и других животных, привело к масштабному истреблению свиней. На данный момент нет вакцины или терапии, одобренной для использования человеком. Тем не менее, существует ряд средств — кандидатов для борьбы с EBOV: постконтактные вакцины, низкомолекулярные ингибиторы, терапия на основе малых интерферирующих РНК (миРНК) и моноклональные антитела (mAb). В связи с доказанной постконтактной эффективностью в моделях приматов, наиболее перспективными считаются «коктейли» из mAb. Предлагаемые антитела могут выступать в качестве терапевтического средства от профессиональных и естественных инфекций, либо их профилактики. Первоначальные исследования защитных mAb в моделях грызунов привели к обнаружению синергетического эффекта, повышающего эффективность защиты, при объединении антител. Состав разрабатываемых «коктейлей», как правило, не содержит более 3 антител, что связано, прежде всего, с отсутствием каких-либо значительных различий в защитных свойствах при увеличении их числа до 5. В проведенных ранее исследованиях *in vivo* и *in vitro* были тщательно изучены 2 «коктейля»-кандидата — MB-003 и ZMAb. Их объединение привело к созданию нового коктейля ZMapp, обладающего повышенной эффективностью. При этом практически полностью отсутствовала информация об эпитопах, а также механизме действия большинства используемых моноклональных антител. В рамках данного исследования авторами проведена EM-реконструкция (Expectation Maximization) всех mAb, входящих в состав ZMapp, а также дополнительных антител, входящих в состав MB-003 и ZMAb. Полученные результаты позволили выявить ключевые повторяющиеся участки уязвимости на гликопротеине вируса Эбола и обеспечить структурное обоснование эффективности ZMapp. Острая необходимость в эффективном пре- и постконтактном лечении дополнительно подпитывается масштабными вспышками EBOV 2014 г.. Циркулирующие в настоящее время в Гвинее и Сьерра-Леоне штаммы вируса Эбола несут множественные мутационные изменения по сравнению с предыдущими штаммами EBOV. На основании проведенного исследования в настоящее время осуществляется стратегический выбор «коктейлей» антител нового поколения против EBOV и родственных ему вирусов, а также моделей для прогнозирования влияния ZMapp на потенциальные мутации текущих и будущих вспышек лихорадки Эбола.

А.В. Моисеев

Широко используемая антибактериальная добавка триклозан ускоряет развитие опухоли печени

The commonly used antimicrobial additive triclosan is a liver tumor promoter. Mei-Fei Yueh, Koji Taniguchi, Shujuan Chen, Ronald M. Evans, Bruce D. Hammock, Michael Karin, Robert H. Tukey. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17200–17205.

Триклозан, или 5-хлор-2-(2,4-дихлорофенокси)фенол, является синтетической антибактериальной добавкой широкого спектра, используемой в составе множества потребительских товаров, таких как средства дезинфекции, мыло, шампуни, стиральные порошки, зубные пасты, дезодоранты, косметика, терапевтические препараты, пластмассы и даже текстиль. Производство его в мировом масштабе достигает сейчас 1500 т/год. Особенно широко триклозан стал использоваться в последние 20 лет, что привело к загрязнению этим веществом окружающей среды настолько, что его теперь обнаруживают даже в биологических жидкостях диких животных. Широкие массы людей подвержены воздействию триклозана, т. к. он содержится в продуктах ежедневного ухода и личной гигиены, а также, в виде загрязняющей примеси, в воде. Присутствие триклозана массово фиксируется в биологических жидкостях человека, таких как моча, сыворотка крови и грудное молоко. С триклозаном связано множество вредных воздействий как на здоровье человека, так и на окружающую среду — от нарушения функций эндокринной системы и снижения мышечного тонуса до загрязнения водных экосистем. В результате длительного изучения на мышах воздействия продуктов, содержащих триклозан, было обнаружено, что эта добавка вызывает такие процессы как пролиферация печеночных клеток, фиброгенез и окислительный стресс, которые впоследствии ведут к развитию обширного поражения печени. В результате скрининга набора ядерных ксенобиотических рецепторов авторы обнаружили, что триклозан активирует ядерный конститутивный рецептор андростанов (CAR), а не рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPAR α), как считалось ранее, на них он не оказывает существенного влияния. Используя прокарциноген диэтилнитрозамина для инициализации опухолеобразования в организме подопытных животных, авторы обнаружили, что триклозан существенно ускоряет развитие гепатоклеточной карциномы. Возможно, механизм действия триклозана как активатора развития гепатокарциномы связан с вызываемыми этим веществом процессами регенерации печени и фиброзного разрастания, предшествующими развитию опухоли. Результаты исследования указывают на однозначно вредное влияние на организм мыши триклозана, вызывающего при длительном воздействии фиброз тканей печени и активирующего развитие гепатокарциномы. Хотя в экспериментах с животными использовались концентрации триклозана превышающие те, что накапливаются в организме человека, не исключено, что в организме человека триклозан также может действовать как активатор развития раковой патологии печени. Релевантное воздействие триклозана на печень человека должно стать предметом тщательного изучения.

В.В. Стрекопытов

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Клиническая медицина

Топоизомераза I типа обратимо ингибирует синаптическую функцию

Topoisomerase 1 inhibition reversibly impairs synaptic function. Angela M. Mabb, Paul H. M. Kullmann, Margaret A. Twomey, Jayalakshmi Miriyala, Benjamin D. Philpot, Mark J. Zylka. PNAS. Vol. 111. No 48. P. 17290–17295.

Ингибиторы топоизомераз широко распространены в клинической практике для борьбы с раковыми опухолями. Топотекан, являясь ингибитором топоизомеразы I типа (TOP1), используется для лечения различных злокачественных новообразований, например, мозговых метастаз и рака яичников. Топоизомеразы обеспечивают процесс раскручивания суперспирализованной ДНК во время деления клетки и транскрипции генов. У млекопитающих TOP1 кодируются генами *Top1*, *Top3a*, и *Top3b*. Они обеспечивают раскручивание нитей ДНК путем расщепления одной цепи ДНК, в то время как топоизомеразы второго типа, кодируемые *Top2a* и *Top2b*, расщепляют обе нити ДНК. Интересно, что функционирование обоих типов топоизомераз тесно ассоциировано с развитием нервной системы. Например, ингибиторы TOP1 и TOP2 активируют отцовскую копию убиквитин-протеин лигазы E3A (*Ube3a*) — ген, влияющий на синаптическую активность и подвергающийся при ряде заболеваний нервной системы (аутизме, синдроме Ангельмана) делеции или дупликации. TOP1 локализуется преимущественно в ядре постмитотических нейронов и экспрессируется на протяжении всего развития нервной системы, а также во взрослом мозге.

При исследовании топотекана было обнаружено, что он снижает экспрессию различных длинных генов, включая множество нейрональных, чья деятельность связана с образованием новых синапсов и с проявлением расстройств аутистического спектра. При этом до сих пор нет сведений относительно того, каким образом топотекан изменяет уровень синаптических белков и функционирование самого синапса. Было выявлено, что такой биологический параметр, как длина гена, может быть использован для прогнозирования возможности подавления топотеканом тех или иных функций, которые обеспечиваются генами разной длины. В первичных кортикальных нейронах топотекан снижает уровень синаптических белков, кодирующихся чрезвычайно длинными генами, такими как *Neurexin-1*, *Neurologin-1*, *Cntnap2* и GABA_Aβ3. Также топотекан подавляет спонтанную активность нейронной сети без влияния на мембранный потенциал покоя и пороговое значение потенциала действия. Топотекан значительно подавляет ингибиторную нейротрансмиссию посредством пре- и постсинаптических механизмов, параллельно снижая возбудительную нейротрансмиссию. Например, после введения топотекана синтез субъединиц ГАМК рецепторов был значительно снижен. Воздействия на синаптические белки и на тормозную нейротрансмиссию оказались обратимыми после вымывания препарата. Данное исследование проливает свет на механизмы действия ингибиторов топоизомераз, что имеет большое значение для разработки клинических подходов к модуляции активности как отдельного нейрона, так и нервной системы в целом для констелляции возбужденных нейронов.

А.Ю. Ольховик

ГУМАНИТАРНЫЕ НАУКИ · История и археология

Быстрые климатические изменения не являлись причиной упадка населения Европы в конце бронзового века

Rapid climate change did not cause population collapse at the end of the European Bronze Age. Ian Armit, Graeme T. Swindles, Katharina Becker, Gill Plunkett, Maarten Blaauw. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17045–17049.

Вопрос влияния быстрых климатических изменений на численность населения последнее время часто оказывается предметом международных дискуссий. При этом, рассуждения о современных событиях часто подкрепляются данными палеоклиматических исследований, в которых, зачастую без всяких на то оснований, климатические изменения признаются первопричиной тех или иных социальных изменений. В частности, с климатическими изменениями связывают упадок культур индейцев анасази и майя в Америке. Одним из самых ярких примеров такой связи считается резкое снижение численности населения с.-з. Европы в конце бронзового века. Снижение численности населения в Ирландии, сев. Британии, центр. и зап. Европе даже считают причиной проникновения сюда в этот период скифской культуры. Используя новейшие методы анализа палеоклиматических и археологических данных, авторы исследования критически пересматривают детерминистическую идею о том, что резкое снижение признаков человеческой активности на территории Ирландии в конце бронзового века было обусловлено быстрыми климатическими изменениями. Для увязывания этих событий между собой была произведена более точная хронологическая привязка событий, основанный на изотопно-углеродном (^{14}C) анализе археологических данных, относящихся к переходному климатическому периоду конца бронзового века. Параллельно, с помощью байесовского метода были проанализированы современные высокоточные палеоклиматические прокси-данные, свидетельствующие о значительном ухудшении климата (резком увеличении влажности), произошедшем в 750-х годах до н. э. Результаты радиоуглеродного анализа показали, что пик человеческой активности в Ирландии приходился на период 1050–900 гг. до н. э. В период с 900- и до 750-х гг. до н. э. наблюдается непрерывное сокращение следов деятельности человека на исследуемой территории. Т. о., резкое сокращение населения в Ирландии началось как минимум за 100 лет до климатических изменений, и в качестве причин этого сокращения, скорее всего, определяющими были социально-экономические факторы. VIII в. до н. э. в Европе был периодом перехода от бронзового века к веку железа, социально-экономическая перестройка, связанная с новыми технологиями ведения хозяйства, затронула тогда все устои общества. Железо было значительно более распространенным металлом, и для его получения не требовалось устойчивых отлаженных связей между большим количеством людей. Нарушение устоявшихся связей в обществе могло стать причиной дестабилизации. Возможно, это и было причиной сокращения числа поселений. Результаты исследования показали отсутствие однозначной хронологической связи между сменой климата и упадком населения, что опровергает общепринятую гипотезу о первичности климатических изменений по отношению к социальным.

В.В. Стрекопытов

Двойное захоронение младенцев эпохи позднего плейстоцена в местечке Апворд-Сан-Ривер проливает свет на особенности погребений в восточной Берингии

New insights into Eastern Beringian mortuary behavior: A terminal Pleistocene double infant burial at Upward Sun River. Ben A. Potter, Joel D. Irish, Joshua D. Reuther, Holly J. McKinney. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17060–17065.

В 2013 г. в местечке Апворд-Сан-Ривер в центральной Аляске (в бассейне реки Танана) было обнаружено захоронение двух младенцев, а также кремнированные останки еще одного ребенка. По данным радиоуглеродного (^{14}C) анализа захоронение относится к 11500-м гг. до н. э., и на сегодняшний день это самая древняя находка останков человека в субарктической зоне Сев. Америки. Младенцы были захоронены в круглой яме на глубине 40 см, непосредственно под очагом центральной жилой постройки древнего поселения. Анализ скелета и зубов показывает, что первый младенец умер непосредственно после рождения, а второй вообще был неродившимся эмбрионом позднего срока. Таким образом, это находка самых маленьких первобытных людей эпохи позднего плейстоцена в Америке и единственная находка неродившегося эмбриона. Совместно с останками младенцев в захоронении были обнаружены органические остатки пищи и каменные предметы, включающие самые ранние из известных в Сев. Америке каменные двусторонние наконечники метательных орудий, а также декорированные древки к ним, выполненные из рога оленя. В самом очаге, расположенном над погребальной ямой, обнаружены кремнированные останки 3-летнего ребенка. Захоронение и кремация, скорее всего, относятся к одному периоду и производились они одной и той же группой/семьей первобытных охотников-собирателей, а разница в расположении тел и способе захоронения свидетельствуют о новом, ранее неизвестном характере похоронной традиции. Авторы работы рассматривают различные варианты объяснений одновременного захоронения и кремации детей. Открытие впервые дает нам представление о том, как происходили захоронения младенцев у народов Сев. Америки в позднеплейстоценовое время. Форма найденных каменных орудий подтверждает ранее высказываемые гипотезы об особенностях и функционале орудий охоты, а прекрасно сохранившиеся в захоронении остатки фауны небольших млекопитающих, рыб и птиц говорят о широком разнообразии структуры питания у палеоиндейских племен. Один из каменных наконечников выполнен из обсидиана, аналогичного обнаруженному в горах Худу, расположенных в 600 км к с.-з. от места раскопок, и является самым ранним фактом использования обсидиана для изготовления орудий в вост. Берингии. Ранее находки обсидиановых наконечников делались в радиусе 200–300 км от коренных источников этого материала. Данная находка говорит о высокой мобильности древних племен или об уже существовавшей у них системы обмена между племенами. Все обнаруженное при раскопках — человеческие останки, предметы захоронения, останки фауны — все это представляет уникальный материал для реконструкции образа жизни, особенностей быта, технологий охоты и сезонных занятиях жителей Берингии позднего периода последней ледниковой эпохи.

В.В. Стрекопытов

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Электротехника, электронная техника, информационные технологии

Проводящие двумерные карбиды титана с высокой электрической емкостью

Conductive two-dimensional titanium carbide 'clay' with high volumetric capacitance. Michael Ghidui, Maria R. Lukatskaya, Meng-Qiang Zhao, Yuri Gogotsi, Michel W. Barsoum. Nature. 2014. Vol. 516. No 7529. P. 78–81.

Создание новых мощных устройств для аккумуляции энергии является одной из важнейших задач. Электрохимические конденсаторы, в частности ионисторы, характеризуются временем зарядки от нескольких секунд до нескольких минут и более высокой по сравнению с гальваническими элементами удельной мощностью. Двумерные материалы характеризуются большой площадью электрохимически активной поверхности и поэтому представляют собой чрезвычайно перспективные материалы для изготовления электродов. Недавно был получен электрод на основе двумерного карбида титана (Ti_3C_2), характеризующийся высокой емкостной плотностью. Данное химическое соединение относится к новому классу двумерных материалов — максенам (MXene), имеющим общую формулу $M_{n+1}X_nT_x$, где M — переходный металл, X — C или N, а T_x — поверхностная функциональная группа. Максены получают селективным вытравливанием слоев алюминия из фазы MAX (Ti_3AlC_2). В результате обработки Ti_3AlC_2 кислотой получают двумерные наноллисты карбида титана. Все известные к настоящему времени максены получают травлением MAX фазы плавиковой кислотой. В данной работе предложен более безопасный способ получения двумерного карбида титана (Ti_3C_2) с использованием раствора фторида лития и соляной кислоты. Выход Ti_3C_2 после растворения алюминия составляет около 100%, что сравнимо с выходом при использовании плавиковой кислоты. Полученный гидрофильный материал набухает при увлажнении и является пластичным, благодаря чему ему можно придавать различную форму, а также получать из него пленки толщиной несколько десятков микрометров. Контактный угол смачивания таких пленок водой составляет 21,5°. Не содержащие добавок пленки из карбида титана характеризуются хорошими электрохимическими свойствами. Предложенный способ получения максена более прост в применении по сравнению с известными ранее, позволяет ускорить получение материала и избежать применения достаточно опасного концентрированного раствора плавиковой кислоты. Суперконденсатор, в котором в качестве электродов использовали пленки полученного карбида титана, а в качестве электролита — H_2SO_4 , характеризуется высокой емкостью. Таким образом, в работе описан новый способ получения двумерного карбида титана, являющегося чрезвычайно перспективным материалом для создания различных энергосберегающих устройств.

Т.В. Панова

Сверхбыстрая сжатая покадровая фотосъемка в 100 миллиардов кадров в секунду

Single-shot compressed ultrafast photography at one hundred billion frames per second. L. Gao, J. Liang, Ch. Li and L. V. Wang. Nature. 2014. Vol. 516. No 7529. P. 74–77.

Фотографы уже давно ищут способ получения четких изображений быстро движущихся объектов, таких как бегущая лошадь или пуля, летящая со сверхзвуковой скоростью. К концу XX века случился прорыв в получении изображений подобных объектов: была продемонстрирована камера, способная снимать со скоростью, превышающей 10^5 кадров в секунду. В частности, появление электронной светочувствительной матрицы, основанной на приборе зарядовой связи (ПЗС) или на комплементарной технологии метал — оксид — полупроводник (КМОП), произвело революцию в высокоскоростной фотосъемке и позволило снимать со скоростью до 107 кадров в секунду. Несмотря на то, что эти сенсоры получили широкое распространение, дальнейшее увеличение частоты кадров, используя технологии ПЗС или КМОП, принципиально ограничены возможностями хранения данных на кристалле и электронной скоростью считывания. В данной статье авторы представили технологию двумерной (2D) динамической визуализации, сверхбыстрое сжатие фотографии (ССФ), которая позволяет получать изображения развивающихся во времени неповторяющихся событий со скоростью 1011 кадров в секунду. Это устройство не имеет ограничений как у ПЗС или КМОП и получает изображения, используя электронно-оптическую камеру без применения каких-либо механических или оптических механизмов сканирования, с одной экспозиции. Основанная на базе сжатого считывания, ССФ работает по принципу кодирования определенной области с помощью псевдослучайного бинарного кода, сопровождающегося операцией разделения во временной области, представленной электронно-оптической камерой с полностью открытой входной щелью. Такое кодирование, разделяющее трехмерную (где два пространственных направления задают координату на плоскости, а третье — момент времени) картину, преобразуется фотодетекторной матрицей, подобной ПЗС, используя единственный снимок. Процесс реконструкции изображения производится аналогично тому, как восстанавливается сжатое изображение. Добавляя цифровое микрзеркальное устройство в качестве модуля пространственного кодирования и используя алгоритм реконструкции ССФ, авторы преобразовали обыкновенную одномерную электронно-оптическую камеру в двумерное сверхбыстрое устройство формирования изображения. Получившаяся система может фиксировать одиночные неповторяющиеся события со скоростью, достигающей 100 млрд кадров в секунду. ССФ могут использоваться вместе с различными методами визуализации, например в микроскопах или телескопах, что открывает возможность наблюдения процессов как в масштабах клеточных органелл, так и в масштабах галактик.

А.Е. Щеголев

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ - Электротехника, электронная техника, информационные технологии

Фотокаталитическое образование узоров на функциональных полимерах, обусловленное их нестабильностью

Instability-induced pattern formation of photoactivated functional polymers. Henning Galinski, Antonio Ambrosio, Pasqualino Maddalena, Iwan Schenker, Ralph Spolenak, Federico Capasso. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17017–17022.

Со времен первой работы Алана Тьюринга, посвященной принципам формирования окраски животных, например полосок у тигра, было проведено множество экспериментов, с целью достичь понимания и объяснить образование такой окраски: спонтанное разделение эмульсий вода — масло, реконструкция поверхности ионных кристаллов, образование рисунков, вызванное переходами в полимерных смесях и бинарных конденсатах Бозе-Эйнштейна. Возможность фотокаталитического образования узора на функциональных полимерах привлекает большой интерес в силу потенциального применения в молекулярной электронике и фоточувствительных системах. Однако несмотря на большое количество практических применений, физическое объяснение формирования узоров в таких материалах и его зависимости от интенсивности света и поляризации до сих пор отсутствовало. В данной работе описывается феномен формирования узоров Тьюринга на поверхности полимерной пленки, полученной на основе азобензола. Азобензолы — соединения, которые относятся к фотохромным материалам и существуют в двух состояниях с различными оптическими, электронными, магнитными и электрохимическими свойствами, которые могут быть обратимо преобразованы друг в друга облучением. В ходе эксперимента тонкие пленки, нанесенные методом спин-покрытия на стекло, были использованы в качестве модельной системы. Слой, толщиной в 700 нм, подвергали воздействию видимого излучения и УФ-излучения с длиной волны $\lambda = 337$ нм при нормальном падении (при этой длине волны транс-цис фотоизомеризация является наиболее эффективной). Было установлено, что формирование узоров на этих пленках можно объяснить исключительно за счет микрорасщепления сосуществующих транс- и цис-изомеров в поверхностном слое пленки. Эти два изомера не смешиваются и являются продуктами реакции обратной фотоизомеризации, вызванной внешним световым воздействием. Из-за большого разнообразия поверхностных морфологических структур, азополимеры являются идеальной системой для изучения механизма образования изображений и его кинетики. Авторам удалось воспроизвести эволюцию экспериментально полученных моделей поверхности с помощью модели Кана-Хилларда. В соответствии с экспериментальными данными, модель отражает сложную кинетику формирования рисунка при световом облучении различной интенсивности, в том числе при переходе от линейного к нелинейному свету и непосредственную связь поляризации и дипольного момента азополимера. Моделирование проводилось на графических процессорах с Nvidia GeForce GTX 560Ti с использованием Visual C# и CUDAfy Версия 1.22. Можно с уверенностью сказать, что настоящая работа позволяет по-новому взглянуть на физику процесса, обуславливающего формирования узоров и является непосредственным шагом на пути получения полного контроля формирования изображений на поверхности тонких пленок и их применению в молекулярных электронных устройствах.

К.С. Дотолева

Разложение шума внутриклеточных биохимических сигнальных сетей с помощью неэквивалентных репортеров

Noise decomposition of intracellular biochemical signaling networks using nonequivalent reporters. Alex Rhee, Raymond Cheonga, Andre Levchenko. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17330–17335.

Экспериментальные измерения биохимического шума сосредоточены, главным образом, на источнике шума на уровне экспрессии генов из-за ограничений существующих методов разложения шума. Клетки преобразуют внеклеточную информацию с помощью сигнальных путей. Как правило, взаимодействия типа рецептор — лиганд инициируют сигналы, которые расходятся в параллельных путях, а затем сходятся на общих последующих элементах. Определение уровня точности биохимических сетей может помочь в идентификации новых биохимических механизмов регуляции шума. Несмотря на то, что биологический шум на уровне экспрессии генов относительно хорошо охарактеризован, чтобы полностью понять источники неоднородности клеточных решений необходимы новые экспериментальные и математические методы количественной оценки шума сигнальных путей. В статье авторы представляют математическую структуру, которая расширяет возможности классического анализа внешнего и внутреннего шума и обеспечивает картирование шума в сигнальных сетях. Предлагаемая математическая структура относится к системам, для которых ответы, представляющие интерес, линейно коррелируют, хотя структура может быть легко распространена и на нелинейные случаи. Авторы осуществили преобразование и математическое обобщение эквивалентного метода двойного репортера. Их метод позволяет производить разложение шума сигнальной сети с помощью неэквивалентных двойных репортеров. Нет необходимости генетически кодировать эти репортеры, тем самым увеличивая объем систем, которые могут быть проанализированы. Используя эту математическую структуру, авторы смогли дать количественную оценку относительной зашумленности нескольких сигнальных путей, включая путь митогена, активированного протеинкиназой (MAPK) и путь NF-κB. Авторы также показали, что эта методика может быть использована для идентификации ранее непонятых механизмов обратной связи, влияющих на MAPK и NF-κB пути. Используя анализ, позволяющий картировать биохимический шум, авторы обнаружили, что путь c-Jun-N-терминальной киназы (JNK) формирует более высокий уровень шума, чем путь NF-κB, тогда как активация c-Jun добавляет большее количество шума, чем активация ATF-2. Кроме того, авторы показали, что белок A20 может подавлять шум в активации ATF-2 разделяя ингибируя рецепторный комплекс TNF и JNK путь посредством механизма отрицательной обратной связи. Эти результаты, легко масштабируются для более крупных и сложных сетей. Авторы считают, что открыли способ оценки того, как шум распространяется через клеточные сигнальные пути, и создали фундамент, на котором можно проводить дальнейшее изучение взаимосвязи между архитектурой сигнальной системы и биологическим шумом. Предполагается, что наиболее полно преимущества этой методики проявляются в системах, где недоступно детальное знание топологии.

С.К. Жармухамедов

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Энергетика и рациональное природопользование

Электрохимическая система без зарядки от внешних источников для получения электроэнергии из низкотемпературной тепловой энергии

Charging-free electrochemical system for harvesting low-grade thermal energy. Yuan Yang, Seok Woo Lee, Hadi Ghasemi, James Loomis, Xiaobo Li, Daniel Kraemer, Guangyuan Zheng, Yi Cui, and Gang Chen. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17011–17016.

Запасы низкотемпературной (ниже 100 °С) энергии очень велики, включая геотермальную, солнечную тепловую, промышленные процессы. Проблема преобразования этой энергии в электрическую заключается как в распределенном характере источников энергии, так и в малой разности температур. Электрохимический цикл с тепловой регенерацией позволяет, основываясь на температурной зависимости напряжения на электрохимической ячейке, построить термодинамический цикл с прямым преобразованием теплоты в электричество. Изменяя температуру, можно добиться того, что электрохимическая ячейка будет заряжаться при напряжении меньшем, чем при разряде, т. о. преобразуя тепловую энергию в электрическую. Большинство таких систем требуют внешнего источника питания для зарядки, что усложняет конструкцию системы и ограничивает область ее применения. Единственный ранее опубликованный пример системы без заряда от внешнего источника имеет рабочую температуру 300 °С и использует токсичные фториды урана и мышьяка. Продемонстрирована система, не

требующая внешних источников, основанная на недорогой растворимой редокс-паре $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-/4-}$ и твердых частицах берлинской лазури как активных материалах для двух электродов. Берлинская лазурь для катода синтезировалась реакцией гексацианоферрата (III) калия и хлорида железа (II), после сушки электрод формировался нанесением смеси берлинской лазури, технического углерода и фторида поливинилидена с N-метил-2-пирролидоном на дисковый электрод из карбоновой ткани. Жидкий католит $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-/4-}$ отделялся мембраной от анода (электролит KNO_3). Система была собрана в пластиковой ячейке. Измерения велись относительно калиброванного референсного электрода $\text{Ag}/\text{AgCl}/4 \text{ M KCl}$. Реакция в ячейке спонтанно направлена в разные стороны при высокой и низкой температурах. Таким образом, есть два электрохимических процесса при низких и высоких температурах. Теоретически максимальное значение КПД соответствует циклу Карно для данного перепада температур, но на практике оно ограничено теплоемкостью и внутренним сопротивлением ячейки. Расчеты показывают, что при рабочем диапазоне температур от 20 до 60 °С может быть получен КПД преобразования тепла в электричество в 2%. Экспериментально получено значение КПД около 1,5%. При снижении внутреннего сопротивления возможно увеличение КПД. Эффективность такой системы на порядок выше, чем для обычных термоэлектрических источников при том же диапазоне температур. Продемонстрированный электрохимический цикл может применяться для выработки электроэнергии из низкотемпературной энергии окружающей среды (например, используя перепад дневной и ночной температур), особенно в удаленных районах.

А.В. Якименко

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Медицинские технологии

Применение конструкторов NanoFlare для детекции, изоляции и культивирования живых опухолевых клеток из крови человека

NanoFlares for the detection, isolation, and culture of live tumor cells from human blood. Tiffany L. Halo, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17104–17109.

Метастазирование опухоли — один из признаков неблагоприятного прогноза при раке. Первичные клетки опухоли разносятся кровотоком до появления детектируемых метастаз, поэтому выявление циркулирующих опухолевых клеток в крови может быть успешно использовано для оценки риска метастазирования. В данной работе описаны наноконструкторы, способные выявлять мРНК внутри клеток по технологии NanoFlare. Конструктор состоит из сферической наночастицы золота, покрытой монослоем одноцепочечной ДНК с тиолом на 3'-конце, комплементарную мРНК целевого гена. Одноцепочечная ДНК (последовательность узнавания) также комплементарно связана с репортерной флуоресцентно маркированной последовательностью, интенсивность флуоресценции которой зависит от отдаления от наночастицы золота. При связывании последовательности узнавания с целевой мРНК репортерный фрагмент перемещается, что позволяет зарегистрировать изменение интенсивности флуоресценции. Разработанные наноконструкторы устойчивы к действию нуклеаз и нетоксичны. В данном исследовании в качестве целевых были выбраны гены, участвующие в эпителиально-мезенхимальном переходе. Сравнение уровней экспрессии *E-cadherin* и *Twist* в двух линиях клеток методом ПЦР с обратной транскрипцией и сопоставление уровней флуоресценции в них методом поточной цитометрии показали, что анализ с помощью наноконструкторов точно отражает уровни тех или иных мРНК в клетках. В сочетании с поточной цитометрией метод наноконструкторов позволяет выявить маркеры циркулирующих опухолевых клеток во всей крови и обнаружить даже 100 живых раковых клеток в миллилитре крови для последующего культивирования: кровь здорового донора смешивали с экспрессирующими последовательность флуоресцентного белка mCherry клетками линии трижды отрицательного метастазирующего рака молочной железы и наноконструкторами, распознающими гены виментина, фибронектина и Scrambled в качестве контроля. Смесь инкубировали при 37° в течение 8 часов. Экспрессия mCherry раковыми клетками сильно положительно коррелировала с флуоресценцией фибронектиновых и виментиновых наноконструкторов. Эти наноконструкторы флуоресцировали в 3 и 4 раза более интенсивно, чем наноконструкторы, узнающие Scrambled, что говорит о специфичности технологии. Подобный эксперимент был проведен и на мышах: через 6,5 недель после пересадки животным трижды отрицательных метастазирующих раковых опухолей молочной железы их кровь смешивали с фибронектиновыми, виментиновыми или контрольными наноконструкторами. Фибронектиновые и виментиновые конструкторы флуоресцировали соответственно в 1,25 и 1,5 интенсивнее, чем контрольные, что согласуется с результатами, описанными выше. Изолированные описанными методами клетки успешно культивировали *in vitro*. Через 9 дней культивации образовывались маммосферы — кластеры раковых стволовых клеток. Таким образом, описанные методы выделения и изоляции раковых клеток не влияют на их жизнеспособность. Метод наноконструкторов является одним из первых генетических подходов к выявлению, изоляции и изучению раковых клеток в крови и может быть использован для диагностики, прогнозирования и персональной терапии.

А.Л. Братцева

Фемтосекундная кристаллография с использованием гониометра и рентгеновских лазеров на свободных электронах

Goniometer-based femtosecond crystallography with X-ray free electron lasers. Aina E. Cohen, S. Michael Soltis, Ana González, Laura Aguila, Roberto Alonso-Mori, Christopher O. Barnes, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17122–17127.

Новый метод фемтосекундной кристаллографии позволяет увеличить дифракционное разрешение с помощью небольших радиационно-чувствительных кристаллов. Использование очень коротких и ярких рентгеновских импульсов, создаваемых рентгеновскими лазерами на свободных электронах, открывает новые возможности в кристаллографии на основе исследований структурной биологии. Автоматизированные гониометры, основанные на приборах, разработанных для использования в линейных источниках когерентного света, позволили эффективно и гибко провести эксперименты на различных типах образцов. Было получено 125 дифракционных картин, позволивших получить карту электронной плотности с разрешением 1,6 Å, в случае стержнеобразных кристаллов гидродрогеназ. Для этого использовались только пять кристаллов и лазерный пучок длительностью около 30 мин. Для более мелких кристаллов авторы использовали сетки с высокой плотностью для увеличения пропускной способности. 930 случайно ориентированных кристаллов миоглобина были выставлены внутри 32 сеток. Была продемонстрирована практичность такого подхода. Результаты криогенно охлажденных кристаллов β_2 -адренорецептора и РНК-полимераз 2 позволяют увеличить дифракционное разрешение с помощью радиационно-чувствительных образцов. Также это возможно с помощью ондуляторов на основе источников синхротронного излучения. Необходимы эффективные методы по доставке кристаллического материала из-за повреждения или разрушения кристалла рентгеновскими импульсами. В первых экспериментах размер кристаллов был меньше 5 мкм. Они доставлялись с помощью жидкостных инжекторов. Авторы создали гониометр с высокой степенью автоматизации. Такой подход совместим с кристаллами различных размеров, и применим при криогенных и комнатных температурах. Эти методы, в сочетании с улучшенными алгоритмами обработки данных, дают результаты с высоким разрешением, не поврежденные радиационным воздействием, при использовании только 100–1000 дифракционных изображений. Авторы предоставили изображения карт электронных плотностей для CrI-структур и миоглобина. Кроме этого в статье присутствует структурная схема экспериментальной установки с описанием работы различных ее частей. Ограниченное время длительности лазерного пучка по-прежнему препятствует прогрессу области фемтосекундной кристаллографии. Изготовление новых источников решит эту проблему. Также привлекательным способом уменьшения времени пучка является мультиплексирование импульсов рентгеновских лазеров на свободных электронах.

В.И. Ружицкий

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Медицинские технологии

Скоростная трехмерная флуоресцентная микроскопия полного внутреннего отражения с высокой степенью пространственного разрешения, базирующаяся на контроле угла падения светового пучка и азимутальном усреднении

Fast high-resolution 3D total internal reflection fluorescence microscopy by incidence angle scanning and azimuthal averaging. Jérôme Boulanger, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17164–17169.

Методы микроскопии высокого разрешения, базирующиеся на конкретных флуоресцентных зондах, позволяют получать изображения в нанометровом масштабе. Тем не менее, они накладывают жесткие ограничения на используемые маркеры, и не могут свободно комбинироваться с колокализацией в фотоактивируемой локализационной микроскопии или в стохастической оптической реконструкционной. В общем, эти методы улучшают пространственную разрешающую способность за счет уменьшения скорости сбора данных об исследуемом объекте. Структурирующая просвечивающая микроскопия не так сильно зависит от особых свойств флуоресцентных зондов и может использоваться в процессе многоцветной маркировки, однако по-прежнему требует первичных изображений для построения единичной секции двойного разрешения. Следует отметить, что в этих методах используется световое излучение высокой интенсивности для просвечивания всей толщины образца, что негативно влияет на изучение отдельных слоев. Одним из альтернативных методов изучения биологических объектов в нанометровом масштабе является флуоресцентная ми-

кроскопия полного внутреннего отражения (ФМПВО). Флуорофоры в исследуемом образце возбуждаются электромагнитными волнами, затухающими по экспоненциальному закону в зависимости от пройденного расстояния от границы раздела сред. В результате возможно получение изображения гораздо более тонкого слоя образца (100–200 нм) по сравнению с большинством других оптических методов, таких как конфокальная или многофотонная микроскопия, которые, кроме того, накладывают серьезные ограничения и на временное разрешение, что является критическим моментом по причине крайне быстрого протекания некоторых клеточных процессов. Поэтому ФМПВО подходит для получения изображений плазматических мембран и примембранных структур клеток, в которых происходят фундаментальные процессы — секреторное и эндоцитотическое связывание лигандных рецепторов клеточной поверхности и динамическая реконструкция элементов цитоскелета. Авторы представили универсальный метод изучения мембранных структур и получения их трехмерных изображений, основывающийся на ФМПВО. Основные особенности данного метода заключаются в контроле в течение времени экспозиции за изменением азимутального угла светового луча (азимутальное усреднение), который позволяет улучшить точность количественного анализа получаемых данных и фиксацию падающего на образец светового пучка. Удалось получить изображения исследуемых клеток с чрезвычайно высокой степенью пространственного разрешения, а также четко определить расположение флуорофоров в исследуемых образцах. Авторы считают, что оптимизированный математический алгоритм построения трехмерных моделей позволит в будущем производить более корректное и реалистичное компьютерное моделирование биологических структур в нанометровом масштабе.

В.Н. Раков

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Промышленные биотехнологии

Циклическая перестановка синтетической эукариотической хромосомы с помощью теломератора

Circular permutation of a synthetic eukaryotic chromosome with the telomerase. Leslie A. Mitchell, Jef D. Boeke. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17003–17010.

Хромосомная инженерия является основным направлением в области системной биологии, генетики, синтетической биологии и функционального анализа геномов. В данной статье авторы описывают новый подход в синтетической биологии, названный «теломератор» (telomerase), для использования на *Saccharomyces cerevisiae*. Геном *S. cerevisiae* состоит из ДНК весом 12 Mb, организованной в 16 линейных хромосом, имеющих размеры в диапазоне от 230 kb до, более чем 2 Mb. Для поддержания хромосомной стабильности во время митоза и мейоза имеется три цис-элемента: компактные центромеры (~125 п. н.) обеспечивают правильную сегрегацию сестринских хроматид и гомологов во время мейоза, ориджины репликации необходимы для удвоения генома перед клеточным делением, консервативные последовательности теломер защищают концы хромосом, обеспечивая поддержание длины хромосом во время репликации. Оставляя данные элементы нетронутыми, можно вносить различные модификации в хромосомы, не влияя при этом на их жизнеспособность. С целью систематического и специфического изменения порядка и ориентации генетических элементов хромосом у дрожжей *S. cerevisiae*, авторы разработали теломератор — генетический инструмент, который может линеаризовать кольцевую молекулу ДНК *in vivo* по требованию. Важно отметить, что линейные производные ДНК, полученные с помощью теломератора, кодируют функциональные последовательности теломер и потому являются митотически стабильными. Теломератор кодирует последовательность в 18 п. н. для узнавания эндонуклеазой I-SceI. Этот сайт фланкирован с двух сторон парой консервативных теломерных последовательностей (telomere seed sequences, TeSSs) дрожжей длиной ~40 п. н. Вся полученная каскада TeSS-сайт распознавания I-SceI — TeSS закодирована внутри интрона ACT1, который прерывает последовательность, кодирующую ауксотрофный селекционный маркер URA3 у *S. cerevisiae*. Чтобы облегчить выявление линеаризованных продуктов, экспрессия I-SceI может быть помещена под контроль индуцируемого промотера GAL1, в результате чего линеаризованные продукты будут находиться в клетках, растущих на среде с галактозой. Авторы продемонстрировали функциональность и полезность предложенного метода, используя теломератор для линеаризации кольцевой синтетической хромосомы дрожжей *synIXR*. Был получен 51 жизнеспособный линейный пермутант. Авторы обнаружили существенное фенотипическое разнообразие, которое зависело от изменений в экспрессии генов, необходимых для роста, опосредованных эффектом расположения теломерной последовательности. Это открытие указывает, что с помощью теломератора можно исследовать эффекты от расположения генов на хромосоме, например, от близости теломерных последовательностей. Таким образом, предложенный в статье метод может служить в качестве важного инструмента для конструирования искусственных линейных хромосом у дрожжей. Также данная концепция может быть применена к другим эукариотическим организмам.

Л.А. Шустикова

Природные низкомолекулярные органические соединения, обладающие оксидазной активностью, как органокатализаторы

Natural low-molecular mass organic compounds with oxidase activity as organocatalysts. Tatsuya Nishiyama, Yoshiteru Hashimoto, Hitoshi Kusakabe, Takuto Kumano, Michihiko Kobayashi. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17152–17157.

Катализатор — агент ускоряющий химическую реакцию, но не расходуемый в ней. Различают гомогенные или гетерогенные катализаторы. Большая часть основных гомогенных катализаторов — металлсодержащие катализаторы. Ферменты и рибозимы (рибонуклеиновая кислота плюс энзим) классифицируются как гомогенные биокатализаторы. Ферменты — это большие белки, катализирующие многочисленные реакции в живых организмах. Органокатализаторы относятся к гомогенным катализаторам и представляют собой низкомолекулярные органические соединения, образованные из неметаллических элементов (таких как, С, О, Н и N). Органокатализаторы используются в промышленности в органическом синтезе. Они имеют преимущества по сравнению с металлсодержащими катализаторами. Например, обладают каталитической активностью в мягких условиях (атмосферное давление, температура, нейтральные значения pH). Удаление выработанных органокатализаторов не требует значительных затрат. Органокатализаторы почти не загрязняют окружающую среду. Практически отсутствует риск загрязнения конечного продукта реакции ионами металлов. Поэтому, органокатализаторы привлекают большое внимание. Однако отсутствуют какие-либо сообщения об органокатализаторах биологического происхождения, которые функционируют в естественных условиях. В статье авторы сообщают, что актинородин, натуральный продукт, полученный из бактерии *Streptomyces coelicolor* A3, способен функционировать в качестве биокатализатора. Авторы выделили чистый актинородин и с помощью аналитических методов определения активности ферментов исследовали его каталитическую активность в реакции окисления, в которой L-аскорбиновая кислота и L-цистеин выступали в качестве субстратов. Авторы получили следующие результаты: (I) при добавлении актинородина в реакционную смесь происходят реакции окисления с образованием пероксида водорода; (II) актинородин не расходуется в ходе реакций; и (III) небольшое (каталитическое) количество актинородина перерабатывает избыточное количество субстратов. Даже при комнатной температуре, атмосферном давлении и нейтральном pH актинородин проявляет каталитическую активность в водном растворе. Актинородин обладает субстратной специфичностью в реакциях окисления. На основе этих результатов авторы делают заключение, что актинородин является органокатализатором. Ранее уже было известно, что актинородин, проявляет активность, характерную для антибиотиков, однако механизм этой его активности оставался неизвестным. На основании полученных результатов авторы выдвигают предположение, что актинородин убивает бактерии, катализируя производство токсичных уровней пероксида водорода. Авторами проведен скрининг других различных натуральных продуктов бактериального, растительного и животного происхождения и обнаружено, что некоторые из соединений проявляют каталитическую активность. Это позволило предположить, что живые организмы производят и используют подобные соединения в качестве биокатализаторов в природе.

С.К. Жармухамедов

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Технологии материалов

Ультрабыстрая генерация псевдомагнитного поля для гиперболических экситонов в монослоях WSe_2

Ultrafast generation of pseudomagnetic field for valley excitons in WSe_2 monolayers. Jonghwan Kim, Xiaoping Hong, Chenhao Jin, Su-Fei Shi, Chih-Yuan S. Chang, Ming-Hui Chiu, Lain-Jong Li, Feng Wang. Science. 2014. Vol. 346. No 6214. P. 1205–1208.

Электронные долины в структуре блоховских энергетически зон в импульсном пространстве, отражающие симметрию кристаллической структуры, обуславливают существование специфической «долинной» (valley) степени свободы, аналогичной электронному спину. Так называемый «долинный» псевдоспин (ДП) возникает в атомно-тонких двумерных слоях дихалькогенидов переходных металлов (MX_2) и связан с вырождением электронных состояний в различных долинах. Структуры MX_2 считаются перспективной платформой для полупроводниковой нано- и оптоэлектроники, поскольку ДП может служить для записи информации. Недавние исследования фотолюминесценции с поляризационным разрешением показали, что ДП в MX_2 непосредственно связаны со спиральностью возбуждаемых фотонов, и что поляризация ДП между двумя долинами проявляет когерентные свойства. Соответствующие возбуждения получили название гиперболических («долинных») экситонов (ГЭ). Аналогично манипуляции обычных спинов в спинтронике, выполняемой с помощью внешних магнитных полей или псевдомагнитных полей, создаваемых другим путем, можно манипулировать и состояниями ДП. В работе показано, что, используя ультравысокие «долинные» псевдомагнитные поля циркулярно-поляризованного фемтосекундного импульсного лазерного излучения, можно осуществлять и управление ГЭ. Экспериментально наблюдался «долинно»-избирательный оптический эффект Штарка в монослоях WSe_2 на подложке сапфира при нерезонансной накачке лазерным излучением с эффективной величиной псевдомагнитного поля 60 Т. При этом происходило расщепление вырожденных энергетических уровней ГЭ в К- и К'-долинах с величиной более 10 мэВ. В экспериментах использовались монослои WSe_2 , выращенные на сапфире методом химического осаждения из паровой фазы. В спектре оптического отражения этих слоев при 77 К имеется два выраженных резонанса с энергией 1,68 и 2,1 эВ, соответствующих спин-орбитальному расщеплению А и В экситонов. В монослое WSe_2 пара вырожденных по энергии экситонных состояний типа А в долинах К и К' удовлетворяет симметрии обращения времени, причем они могут возбуждаться фотонами с разной спиральностью. Таким образом, можно избирательно заселять эти состояния внешним поляризованным излучением и наблюдать фотолюминесценцию. В работе применялось лазерное излучение с энергией фотонов 1,8 эВ и положительной круговой поляризацией (по часовой стрелке). Наблюдавшаяся интенсивность фотолюминесценции с той же поляризацией была вчетверо выше, чем интенсивность с отрицательной поляризацией. Полученные результаты открывают перспективу развития новой области оптоэлектроники, основанной на долинном эффекте — valleytronics.

Г.В. Дедков

Стабилизация подповерхностных катионных вакансий на поверхности магнетита (001)

Subsurface cation vacancy stabilization of the magnetite (001) surface. R. Bliem, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6214. P. 1215–1218.

В настоящее время оксиды железа (ОЖ) играют все более заметную роль в гетерогенном катализе, производстве водорода, спинтронике, безопасной доставке лекарственных средств в организм пациента и т. п. Во многих областях для эффективности протекания процессов очень важными являются характеристики поверхностей используемых ОЖ, поэтому необходимо подробно изучить структуру этих материалов на атомарном уровне. Обычно отправной точкой в подобных исследованиях служит критерий поверхностной поляризации Таскера, этот набор простых и удобных правил позволяет достаточно успешно прогнозировать стабильные модельные системы соединений, такие как TiO_2 , MgO , ZnO и т. п. Вторым руководящим принципом, выработанным за более чем 20-летний период изучения наукой поверхностных структур ОЖ, является учет роли кислородных вакансий присутствующих в данных структурах. На поверхности металлических оксидов кислородные вакансии сильно влияют на электронную структуру вещества и его активность по отношению к различным химическим реакциям, а кроме этого играют центральную роль в процессах поверхностной реконструкции. Опираясь на изложенные выше принципы, и, используя современное экспериментальное оборудование, авторы данной работы подробно изучили поверхностную структуру Fe_3O_4 , а также процессы и условия, приводящие к ее стабильной модификации вида $(2^{0.5} \times 2^{0.5})R45^\circ$, возникающие при перераспределении катионов металлических оксидов (МО) в ответ на воздействие окислительных или восстановительных сред. Данное направление было выбрано по причине того, что исследуемый механизм модификации поверхности характерен для большого количества МО, и в дальнейшем может рассматриваться для них как общепринятый. Основным моментом настоящей работы являлось изучение поведения подповерхностной структуры катионных вакансий Fe_3O_4 , с использованием дифракции низкоэнергетических электронов, сканирующей туннельной микроскопии и математических вычислений основывающихся на теории функционала плотности. В результате работы был подробно изучен процесс возникновения структурной модификации $(2^{0.5} \times 2^{0.5})R45^\circ$, определено как смещение конкретных атомов в узлах решетки приводит к ее созданию, выявлено влияние внешних факторов (температура, давление) на структуру катионных вакансий в МО, а также подтверждена ключевая роль химического потенциала кислорода в процессе реконструкции поверхностной структуры. Полученные экспериментальные данные позволили установить, что не все ныне существующие физические правила и критерии, описывающие подобные процессы, позволяют корректно прогнозировать структуру катионных вакансий в МО. В свою очередь стоит отметить, что, основываясь на выявленной в ходе работы информации, ученым удалось оптимизировать существующую физико-математическую модель, которая была с успехом проверена экспериментально, что позволяет использовать ее в дальнейших исследованиях. Подводя итог своей работы, авторы высказывают мнение, что понимание истинной структуры Fe_3O_4 — $(2^{0.5} \times 2^{0.5})R45^\circ$, является ключевым моментом для корректной интерпретации получаемых экспериментальных данных для подобных покрытий, что в свою очередь ведет к повышению эффективности использования МО в различных сферах науки и техники.

В.Н. Раков

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Технологии материалов

Двумерные поверхности Ферми Кондо-диэлектрика SmB_6

Two-dimensional Fermi surfaces in Kondo insulator SmB_6 . G. Li, Z. Xiang, F. Yu, T. Asaba, B. Lawson, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6214. P. 1208–1212.

Особенностью Кондо-диэлектриков (КД) является появление узкой щели в энергетическом спектре при низких температурах вследствие гибридизации подвижных электронов с локализованными, в результате чего сопротивление резко возрастает. Типичным КД является гексаборид самария SmB_6 . При низкой температуре электронная структура SmB_6 может перестраиваться в состояние, напоминающее обычный топологический диэлектрик (ТД) с диэлектрическими свойствами в объеме и проводящей поверхностью. В SmB_6 существование поверхностной проводимости было недавно доказано экспериментально. Главным отличием SmB_6 от обычных ТД является то, что этот КД имеет простую кубическую структуру. В работе сообщается о наблюдении квантовых осцилляций магнитного момента при эффекте де Гааза — ван Альвена в SmB_6 с помощью магнитометрии вращательного момента (МВМ). Метод МВМ позволяет наблюдать осцилляции свободной энергии, изучать топологию поверхности Ферми в трехмерных и двумерных электронных системах, а также анизотропию магнитной восприимчивости, величина которой находится из выражения для вращательного момента, действующего на парамагнетик в магнитном поле $\tau = \mu_0 \Delta\chi H^2 \sin\phi \cos\phi$, где μ_0 — вакуумная константа, ϕ — угол между направлением поля и оси a — c , $\Delta\chi$ — величина магнитной анизотропии, H — величина поля. Исследуемые образцы были получены стандартными методами и протравлены в кислоте для удаления остаточного вещества, причем следует отметить их устойчивость к окислению на воздухе, в отличие от другого КД — LaB_6 . Образцы приклеивались к накопечнику тонкого латунного кантилевера, а вращательный момент τ измерялся по изменению емкости между кантилевером и пленкой золота и демонстрировал квадратичную зависимость от H с наложением осцилляций. Максимальная величина магнитного момента $M = \tau/\mu_0 H$ составляла $3 \times 10^{-12} \text{ А} \cdot \text{м}^2$. Это согласуется с оценкой, полученной из общей площади образца, принимая, что величина магнитного момента одной кристаллической ячейки равна 0,4 магнетона Бора. Наиболее важной особенностью квантовых осцилляций M является их двумерный характер. Форма поверхностей Ферми определялась по измеренным зависимостям $\tau(H)$ и $M(H)$, учитывая, что площадь сечения поверхности Ферми A пропорциональна частоте F осцилляций момента M . Двумерный характер поверхности Ферми доказывается тем, что наблюдалась зависимость $A \sim 1/\cos\phi$. Были выявлены две двумерные поверхности (электронные карманы), соответствующие кристаллической плоскости (100), и одна поверхность для плоскости (110). В частотном спектре $M(H)$ они давали отдельные фурье-гармоники. Таким образом, КД можно использовать для изучения экзотических состояний вещества в топологических диэлектриках. В частности, важным вопросом является влияние сильных электронных корреляций на состояние ТД.

Г.В. Дедков

Нелинейная динамика решетки как причина увеличения температуры сверхпроводящего перехода в $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{6,5}$

Nonlinear lattice dynamics as a basis for enhanced superconductivity in $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{6,5}$. R. Mankowsky, et al. Nature. 2014. Vol. 516. No 7529. P. 71–73.

Оптические импульсы терагерцовой частоты способны создавать резонансное возбуждение определенных колебательных мод твердых тел и деформировать их кристаллическую структуру. В сложных оксидах этот метод применялся для изменения электронной структуры, инициирования переходов диэлектрик-металл и индуцирования сверхпроводимости. Удивительно, что когерентный электронный транспорт в $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{6+x}$, сильно напоминающий сверхпроводимость, может быть временно индуцирован вплоть до температуры 300 К. В работе сообщается об исследовании этой кристаллической структуры с помощью фемтосекундной рентгеновской дифракции, а также о результатах *ab initio* расчетов электронной структуры и фононных мод в рамках метода функционала электронной плотности. В экспериментах импульсы инфракрасного излучения с длительностью ~ 300 фс фокусировались на мишень с максимальной плотностью энергии ~ 4 мДж/см² при пиковой величине электрического поля ~ 3 МВ/см. Излучение было поляризовано вдоль оси с $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{6,5}$ и настроено на частоту резонанса 670 см^{-1} инфракрасно-активной моды B_{1u} . Ранее было экспериментально показано, что эта мода усиливает сверхпроводящее спаривание электронов между слоями. Определение абсолютных амплитуд структурных искажений выполнялось методом рентгеновской дифракции с временным разрешением. Применялись импульсы рентгеновского излучения с энергией 6,7 кэВ и длительностью 50 фс, полученные с помощью лазера на свободных электронах (Linac Coherent Light Source). Изменения интенсивности четырех брэгговских пиков регистрировались вплоть до температуры 100 К, т. е. выше температуры сверхпроводящего перехода ($T_c = 52$ К). Нелинейное возбуждение решетки $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{6+x}$ при температуре выше T_c вызывает одновременное увеличение расстояний в бислое Cu-O_2 и уменьшение расстояния между слоями, сопровождающееся анизотропными изгибами связей в плоскостях цепочек O-Cu-O . Атомы Cu удаляются друг от друга в плоскости бислоев и приближаются, если принадлежат разным бислоям. Расчеты, выполненные методом функционала плотности, показывают, что эти смещения вызывают резкие изменения электронной структуры. К ним относится увеличение локализации электронов на орбиталях $d_{x^2-y^2}$, которое, вероятно, способствует возникновению сверхпроводимости. По мнению авторов, нелинейная «фофоника» является новым инструментом для динамического управления свойствами материалов с помощью оптического возбуждения решеточных колебаний, которое может индуцировать экзотическое коллективное поведение электронов.

Г.В. Дедков

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Технологии материалов

Необычная прозрачная фаза сверхтвердого тетраборида железа при высоком давлении

Revealing an unusual transparent phase of superhard iron tetraboride under high pressure. Komsilp Kotmool, Thanayut Kaewmaraya, Sudip Chakraborty, Jonas Anversa, Thiti Bovornratanaraks, Wei Luo, Huiyang Gou, Paulo Cesar Piquini, Tae Won Kang, Ho-kwang Mao, and Rajeev Ahuja. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17050–17053.

Изменение объема твердого тела при росте давления позволяет исследовать фундаментальную взаимосвязь объема и структуры вещества. Исходя из основных принципов, проведены расчеты электронной структуры сверхтвердого тетраборида железа при высоком давлении. Приложение высокого давления приводит к неожиданному фазовому переходу от обычной сверхпроводящей фазы к полупроводящей. Переход происходит при 53,7 ГПа, и это давление — граничное для двух различающихся кристаллических сингоний, металлической орторомбической и полупроводниковой тетрагональной с пространственными группами, соответственно, $Pn\bar{m}$ и $I4_1/acd$. Полученная зависимость нормализованных параметров решетки для фазы $Pn\bar{m}$ согласуется с экспериментальными данными. Анализ поведения при высоком давлении проводился исходя из механических свойств и электрон-фононных взаимодействий, ведущих к сверхпроводимости. Фазовый переход при высоком давлении предсказан с помощью п. о. USPEX (эволюционный алгоритм) и VASP. Для получения согласующихся результатов, кристаллическая структура двух нижних по энthalпии фаз была точно оптимизирована при каждом значении давления используя теорию функционала плотности. Применялся метод PAW с поправкой на нелинейность атомного остова и учитывая валентные состояния железа и бора. Объемное распределение энергии было получено с помощью уравнения состояния Берча — Мурнагана. Наиболее стабильной при каждом заданном давлении оказывалась фаза с минимальной энthalпией. Исходя из электрон-фононного взаимодействия, получена критическая температура сверхпроводящего перехода до давлений в 60 ГПа, а вместе с вариацией оптической запрещенной зоны — до 300 ГПа. Для моделирования электрон-фононных взаимодействий применен код Quantum Espresso, основанный на методе PAW. Критическая температура получена в соответствии с формулой Аллена — Дайнса. Динамическая стабильность полупроводящей фазы подтверждена расчетами фононной дисперсии с помощью основанного на методе возмущений функционала плотности кода Phonopy. Возникающая при высоком давлении соответствующая пространственной группе $I4_1/acd$ полупроводящая фаза имеет монотонно растущую с давлением энергетическую щель. Характер перехода хорошо виден на распределении плотности вероятности локализации электронов для фаз $Pn\bar{m}$ и $I4_1/acd$. В качестве причины возникновения такого фазового перехода предложено вызванное ростом давления перекрытие атомных остовов, усиливающее гибридизацию валентных электронов и их отталкивание от электронов атомного остова. Этот механизм возможен и для других веществ. Прямым следствием этих результатов мог бы быть поиск прозрачных состояний для материалов, являющихся металлами при нормальных условиях.

А. В. Якименко

Распределение сил влияет на колебательные свойства в модели твердых сфер для стекол

Force distribution affects vibrational properties in hard-sphere glasses. Eric DeGiuli, Edan Lerner, Carolina Brito, and Matthieu Wyart. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17054–17059.

Теоретически и численно исследованы упругие свойства стекол в модели твердых сфер и дано описание их механической устойчивости в реальном пространстве. В отличие от отталкивающих частиц при нулевой температуре, показано, что присутствие определенных пар частиц, взаимодействующих со слабой силой f смягчает упругие свойства. Это смягчение влияет на показатели степени, определяющие упругость при высоком давлении, давая предсказания, проверяемые экспериментально. Если обозначить силовое распределение таких пар как $P(f) \sim f^{\alpha}$, а критическое значение упаковочного коэффициента — ϕ_c , то можно предсказать, что: (i) плотность состояний имеет пик в районе ω^* , поднимаясь, как $D(\omega) \sim \omega^{2+a}$, и затухая при значениях выше ω^* , как $D(\omega) \sim \omega^{-a}$, где $a = (1 - \theta_e)/(3 + \theta_e)$ и ω — частота, (ii) модуль сдвига и среднеквадратичное смещение обратно пропорциональны, как $\langle \delta R^2 \rangle \sim 1/\mu \sim (\phi_c - \phi)^\kappa$, где $\kappa = 2 - 2/(3 + \theta_e)$, и (iii) упругость сплошной среды разрушается на масштабе $l_c \sim 1/(\delta z)^{0.5} \sim (\phi_c - \phi) - b$, где $b = (1 + \theta_e)/(6 + 2\theta_e)$ и $\delta z = z - 2d$, где z — координационное число и d — пространственная размерность. Численным моделированием проверено утверждение (i) и показано, что в этой системе с двойной дисперсией значение $\theta_e \approx 0,41$ как для двух, так и для трехмерного случая, что дает значения $\kappa \approx 1,41$, $a \approx 0,17$ и $b \approx 0,21$. Показано, что стабильность стекол в модели твердых сфер связана с неоднородностью контактных сил. Полученные результаты для среднеквадратичного смещения при отсутствии локализованных возбуждений на больших масштабах полностью согласуются с недавно проведенными с помощью метода реплик вычислениями для $d = \infty$. Имеющиеся различия объяснены в рамках принятого подхода. В качестве возможного экспериментального метода проверки результатов анализа предложено получение плотности состояний из автокорреляций смещений для коллоидного стекла в метастабильном состоянии. Известные на настоящий момент экспериментальные данные подтверждают наличие пика $D(\omega)$ в области низких частот. Также для значений коэффициента упаковки ниже критического примененная модель жестких сфер может быть рассмотрена, как предельный случай более реалистической модели мягких потенциалов для температур много меньше упругой энергии, необходимой для перекрытия характеристической энергетической щели системы. Показано соответствие наблюдаемому в таком режиме пику $D(\omega)$ при малых значениях $\phi_c - \phi$. В качестве вопросов для дальнейшего анализа предложены характер перехода между режимом твердых и мягких сфер при росте температуры и связанное с этим переходом изменение формы зависимости $D(\omega)$. Также нуждается в дальнейшем исследовании возможность описания пластической деформации при процессах, активированных сдвиговой деформацией и нагревом вблизи фазового перехода в терминах релаксации рассмотренных в этом анализе возбуждений.

А. В. Якименко

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Химические технологии

Реакции, катализируемые металлами, активированными графеновым покрытием

Graphene cover-promoted metal-catalyzed reactions. Yunxi Yao, Qiang Fu, Y. Y. Zhang, Xuefei Weng, Huan Li, Mingshu Chen, Li Jin, Aiyi Dong, Rentao Mu, Peng Jiang, Li Liu, Hendrik Bluhm, Zhi Liu, S. B. Zhang, Xinhe Bao. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17023–17028.

При проведении различных каталитических реакций часто наблюдается отложение углерода на поверхности металлического катализатора. Принято считать, что это приводит к ингибированию поверхностных реакций, так как в результате физической блокировки активных центров поверхность металлического катализатора становится инертной. В связи с этим образование углерода на поверхности металлического катализатора до и во время реакции стараются избегать. Проводятся многочисленные исследования с целью установить роль поверхностного углеродного слоя в катализируемых переходными металлами реакциях. Известно, что графен осаждается на поверхности используемых в качестве катализаторов переходных металлов в ходе каталитического крекинга газообразных углеводородов, при этом, как было показано, молекулы CO, O₂ и H₂O способны проникать через существующие дефекты под слой графена. Таким образом, пространство между слоем графена и поверхностью металла может служить своеобразным двумерным нанореактором, в котором молекулы напрямую взаимодействуют

как с металлом, так и с графеном. В данной работе методами ИК спектроскопии отражения-поглощения и термопрограммируемой десорбции исследована поверхностная реакция адсорбции/десорбции, а также окисления CO на поверхности Pt(111), покрытой слоями графена различной толщины. Для теоретической оценки влияния графенового слоя на протекание реакций использовали теорию функционала плотности. Показано, что молекулы CO проникают под слой графена и на поверхности платины, покрытой графеновыми монослоями, протекают реакции адсорбции/десорбции и окисления. Графеновый слой ослабляет адсорбцию CO на поверхности металла, что уменьшает известный эффект отравления катализатора под действием CO. Энергия активации реакции окисления CO в ограниченном пространстве нанореактора снижена по сравнению с реакцией на чистой платине. Полученный результат отличается от традиционного взгляда, согласно которому реакции на поверхности металлов ингибируются отложениями графита, непроницаемыми для молекул газов. Обнаруженное в данной работе явление адсорбции, десорбции и протекания реакции окисления в пространстве, ограниченном поверхностью металлического катализатора и слоем графена заставляет пересмотреть роль графитовых модификаций углерода в катализируемых металлами поверхностных реакциях и открывает новые возможности для создания каталитических систем с участием переходных металлов и наноструктур графита.

Т.В. Панова

СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ · Психологические науки

Кооперация и контроль в социальных дилеммах со множеством участников

Cooperation and control in multiplayer social dilemmas. Christian Hilbe, Bin Wu, Arne Traulsen, Martin A. Nowak. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16425–16430.

Многие из наиболее сложных мировых проблем представляют собой многоступенчатые социальные дилеммы со множеством участников. Направленная реципрокность и кооперация в зависимости от условий — важные механизмы для предупреждения возникновения «бесплатных участников» в социальных дилеммах. Однако, в больших группах эти механизмы могут быть неэффективными, так как каждый участвующий оказывает влияние на других членов группы. Недавно предложенная стратегия с нулевым детерминантом (ZD-стратегия) в общей «дилемме заключенного» предполагает, что недооценка степени контроля одного участника оказывает влияние на ход игры. В настоящей работе приводится разработанная теория нулевого детерминанта для социальных дилемм со множеством участников. Для ее создания были использованы лемма Акинса и теория Пресса и Дайсона. Было показано наличие ZD-стратегии во всех социальных дилеммах и выделены несколько подклассов: честные стратегии, предполагающие, что каждый участник получает свою прибыль пропорционально прибыли всей группы; вымогательские стратегии, позволяющие одному игроку получить выгоды больше остальных; щедрые стратегии, в которых игрок может получить прибыли меньше, чем у других участников. Было проведено исследование, какой из подклассов ZD-стратегий может быть использован для кооперации в дилемме со множеством участников: ZD-стратегия требует от единичного участника быть щедрым (то есть никогда не пытаться получить больше выгоды, чем остальные), но в то же время не переусердствовать в своей щедрости. Важно отметить, что в больших группах от участника требуется проявлять меньшую щедрость, чем в группах меньшего размера. Концепция стратегии нулевого детерминанта была использована для подгрупп участников (ZD-альянсы). Рассматривались две формы таких альянсов: стратегический (его участники полностью согласны между собой и используют единую стратегию на протяжении всей игры, но они не координируют каждое свое решение) и синхронизированный альянс (участники во время каждого действия в игре либо все кооперируют, либо пропускают раунд). Выигрыш данных альянсов зависит от их размера (до тех пор пока размер альянса меньше половины всей группы игроков, стратегический и синхронизированный альянсы обладают одинаковой стратегической силой), примененной стратегии и свойств самой социальной дилеммы (например, когда игрок применяет вымогательскую стратегию, другие участники адаптируются к этому). Было обнаружено, что при координации своих действий в игре с другими участниками, субъект может значительно увеличить свои стратегические возможности. Таким образом, полученные результаты подчеркивают роль индивидуального контроля и координации для успеха в большой группе.

М.В. Константинова

Переосмысление природного альтруизма: элементарные взаимодействия инициируют взаимопомощь у детей

Rethinking natural altruism: Simple reciprocal interactions trigger children's benevolence. Rodolfo Cortes Barragan, Carol S. Dweck. PNAS. Vol. 111. No 48. P. 17071–17074.

В рамках данного исследования изучалось формирование альтруизма у детей, для чего был разработан ряд экспериментов. В 1-й серии рассматривалось взаимодействие 1- и 2-летних детей на предмет появления более полезного для окружающих людей взаимодействия, чем просто дружеские игры. В рамках исследования дети были разделены на 2 группы: взаимная игра и параллельная игра. В обеих группах экспериментатор показывал забавные игрушки. В первой группе набор игрушек был в единственном экземпляре, и экспериментатор разрешал ребенку поиграть вместе с ним. Во 2-й серии экспериментатор и ребенок имели свои собственные наборы игрушек, играя отдельно. В обеих сериях экспериментатор отсаживался на метр от ребенка, смотрел на него и улыбался каждые 30 с, а также делал забавные замечания о текущей ситуации в игривом тоне. Спустя 6 мин начинались тестовые попытки. В данных ситуациях экспериментатор однозначно демонстрировал, что нуждается в помощи, делая попытки достать кубик, бутылку, прищепку и карандаш. Детям давалось по 30 секунд на оказание помощи, пока экспериментатор безуспешно пытался достигнуть цели. Было показано, что дети из серии взаимной игры помогали гораздо чаще детей из серии параллельных игр. Т. о., продемонстрировано, что уже самые простые формы взаимной активности несут в себе большую степень альтруизма у 1 и 2-летних детей. При этом просто дружественное отношение, но не взаимная активность, несет в себе меньшую степень альтруизма. Во 2-м исследовании рассматривалась возможность оказания помощи детьми незнакомым людям. Правила данного эксперимента были схожи с опытами 1-й серии, однако во время тестовой попытки экспериментатор удалялся, а помощь требовалась его ассистенту, что также продемонстрировало большую степень альтруизма у детей группы взаимной игры. Данные результаты ставят под сомнение устоявшееся утверждение, что социальные переживания не могут объяснить ранние формы альтруистического поведения. В рамках 3-го эксперимента были протестированы дети дошкольного возраста. Данный эксперимент рассматривается как возможность продемонстрировать накопление с возрастом способности к альтруизму или ее отсутствие. Для этого проводились те же манипуляции, что и в первых экспериментах, но в более коротких временных рамках. Например, в течение одной минуты ребенок и экспериментатор кидали друг другу мяч (взаимная игра), или экспериментатор приносил два одинаковых мяча, один из которых отдавал ребенку, и они играли по отдельности. При этом в обоих случаях экспериментатор демонстрировал. Дети из группы взаимной игры также были более щедры и отзывчивы. Т. о., продемонстрировано, что даже самые простые формы взаимодействия способны быть мощными сигналами к проявлению альтруизма у маленьких детей, следовательно, внутригрупповые отношения должны характеризоваться заботой друг о друге и взаимопомощью.

А.Ю. Ольховик

СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ · Психологические науки

Вероятностное познание в двух группах коренных майя

Probabilistic cognition in two indigenous Mayan groups. Laura Fontanaria, Michel Gonzalez, Giorgio Vallortigara, and Vittorio Girotto. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17075–17080.

Вычисление вероятностей — это один из способов действия, когда надо иметь дело с неопределенностью. Единого мнения о правильном способе исчисления вероятностей нет. Но, независимо от способов интерпретации, основным законом вычисления вероятности является то, что вероятность некоего события равна сумме вероятностей тех способов, которыми оно может произойти. Классический взгляд, основанный на устаревшей концепции «примитивного разума», утверждает, что люди, живущие в традиционных культурах, не в состоянии рассуждать о вероятностях. Еще одна точка зрения гласит, что до появления исчисления вероятностей не было интуитивной оценки шансов, кроме предсказаний, основанных на частотах встречавшихся ранее событий. Люди, незнакомые с исчислением вероятностей, иногда нарушают его элементарные правила. Тем не менее, они обладают чувством случайности, что позволяет им сделать вывод о вероятности события экстенсивно, т. е. рассматривая возможные пути, по которым она может возникнуть. Существует ли чувство случайности, общее для всех людей, независимо от их образования или культуры? Чтобы проверить, зависит ли способность делать правильные вероятностные оценки от учебной и культурной базы, авторы исследовали вероятностное познание в дописьменных и не умеющих считать коренных племенах Майя Какчикель и Киче, проживающих в отдаленных районах Гватемалы, взяв в качестве контроля не умеющих читать школьников Майя и взрослых и детей итальянцев. Хотя у испытуемых не было никакого формального образования, они правильно выполнили задачи, в которых были вынуждены учитывать предварительную и последующую информацию, пропорции и сочетания возможностей. Их результаты были неотличимы от школьников Майя и западных контрольных групп. В первой группе экспериментов (ответ на основе имеющейся информации) частота правильных ответов зависела только от жизненного опыта: дети Майя отвечали хуже, чем взрослые Майя, а те, в свою очередь, хуже, чем взрослые итальянцы, однако это различие оказалось статистически не достоверно ($P = 0,39$). Т. о., было показано, что неграмотные Майя могут использовать ранее полученную информацию, чтобы предсказывать вероятность случайного события. Во втором и третьем эксперименте (ответ на основе предыдущей и последующей информации, ответ на основе предыдущей информации с коррекцией на основе последующей) разницы в ответах разных групп не было или она была очень мала и также зависела от жизненного опыта ($P = 0,44$ и $P=0,06$). Были проведены эксперименты на распознавание отличий в пропорциях (количество против пропорции) и даны задачи по комбинаторике. С пропорциями все группы справились одинаково хорошо, а в задачах по комбинаторике выявились повышенные способности у индивидуумов-билингвов. Полученные результаты свидетельствуют о всеобщей природе вероятностного познания.

Н.В. Лупачева

Прекращение приема гормональных контрацептивов и удовлетворенность жен в браке зависит от внешней привлекательности супруга

The association between discontinuing hormonal contraceptives and wives' marital satisfaction depends on husbands' facial attractiveness. V. Michelle Russell, James K. McNulty, Levi R. Baker, Andrea L. Meltzer. PNAS. Vol. 111. No 48. P. 17081–17086.

Огромное количество женщин, живущих в промышленно развитых странах, в течении своей жизни использовали гормональные контрацептивы (НС). При этом активно обсуждается влияние подобного рода препаратов на ослабление гормональных процессов в женском организме, что приводит к внутриличностным изменениям, в какой-либо степени изменяющих степень субъективной привлекательности лиц противоположного пола. Рассматривая человеческую репродукцию с биологической точки зрения, эволюционно женщины должны привлекаться такими качествами партнера, которые отражают его генетическую приспособленность, что, по мнению ряда авторов, может быть обобщено как внешняя привлекательность мужчины. Учитывая потенциальную вероятность данных изменений от применения НС, любые колебания в их использовании могут отразиться на женской удовлетворенности отношениями. Авторами данного исследования рассмотрены несколько сценариев приема НС: 1-я экспериментальная группа женщин не использовала гормональные контрацептивы до вступления в брак, при этом начинала ими пользоваться в какой-либо момент времени после, зачастую при увеличении сексуальной активности. Некоторые женщины используют НС уже во время поиска долгосрочного партнера и, соответственно, до вступления в брак, однако большинство из них в итоге прекращают использование подобного рода препаратов (2-я экспериментальная гр.). Авторы исследования провели опросы 118 новобрачных пар (48 — гр. 1; 70 — гр. 2) в течении 4 лет каждые 6 мес. В обеих анализируемых группах было показано уменьшение удовлетворенности своим браком при прекращении приема НС, если их муж был менее привлекательным. При этом прекращение использования гормональных контрацептивов увеличило степень удовлетворенности отношениями у женщин с более привлекательными супругами. Судя по всему, гормональные флуктуации, совпадающие с овуляциями, имеют важное значение для определения женских предпочтений и потребностей: НС ослабляют чувствительность женщин к сигналам партнерской генетической приспособленности, в том числе внешней привлекательности. Соответственно, прекращение приема гормональных контрацептивов делают женщин более чувствительными к подобным сигналам. Начало применения НС не продемонстрировало каких-либо закономерностей с супружеской удовлетворенностью женщин. В конгруэнтности между использованием НС при формировании отношений и их текущим использованием была выявлена отрицательная связь с сексуальным удовлетворением, независимо от внешней привлекательности супруга. Результаты данного исследования показывают, что использование гормональных контрацептивов может иметь непредсказуемые последствия для близких отношений.

А.Ю. Ольховик

СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ · Психологические науки

Картирование бессознательного поддержания утраченного первого языка

Mapping the unconscious maintenance of a lost first language. Lara J. Pierce, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17314–17319.

Ранний период развития ребенка является наиболее благоприятным для формирования перцептивных представлений, закладывающих основу будущей обучаемости. И здесь важнейший вопрос — насколько долго может мозг сохранять ранние образы восприятия без последующего их подновления. Используя метод функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) изучалось бессознательное влияние ранневозрастного опыта на более поздние результаты мозговой деятельности. В группу испытуемых входили приемные дети (этнические китайцы) возраста от 9 до 17 лет, которые в первый год своей жизни были исключены из языковой среды своего первого языка (китайского) и усыновлены семьями франкоговорящих канадцев. Средний возраст усыновления в группе составил 12,8 мес. Результаты функциональной МРТ показали, что все приемные дети сохранили нейронные представления о своем родном языке, несмотря на то, что функциональная связь с ним была давно утрачена, и элементы первого языка не фиксировались у них на уровне сознательных воспоминаний. Их нейронные паттерны при анализе восприятия акустического теста на распознавание лексических тонов китайского языка полностью совпадали с реакциями двуязычных детей (французский/китайский), с рождения продолжавших находиться в китайской языковой среде, и коренным образом отличались от паттернов одноязычных франкоговорящих детей, никогда не бывавших в китайской языковой среде. Тест на распознавание лексических тонов был выбран потому, что во французском языке фонетическая категория лексических тонов отсутствует, а в китайских языках (мандаринском и кантонском) лексические тоны являются основополагающим фонетическим компонентом. Следовательно, способность распознавать лексические тоны можно считать свидетельством сохранения на бессознательном уровне образа восприятия первого, утраченного языка. Мозг приемных детей воспринимал лексические тоны как лингвистически релевантные, несмотря на то, что эти дети с раннего возраста были выключены из языковой среды своего первого языка. Если говорить точнее, то у приемных детей, так же как и у франко-китайских двуязычных детей, во время теста активировалась левая верхняя височная извилина (*planum temporale*). У урожденных же носителей французского языка, которые не различали лексические тоны акустического теста, эта зона головного мозга не была задействована, а вместо этого активировалась правая верхняя височная извилина, хотя для всех испытуемых использовались одинаковые акустические стимулы. Общие мозговые реакции приемных детей и носителей китайского языка говорят о том, что информация, усвоенная в самом раннем возрасте, сохраняется на бессознательном уровне годами (а может быть, и всю жизнь), влияя на нейромозговую деятельность человека, в частности, на нейрокогнитивность. Результаты показывают, что нейронные образы, заложенные в ранний период развития ребенка, не стираются со временем. Авторы предлагают присваивать особый статус первому языку, который был воспринят ребенком в первый год его жизни.

В.В. Стрекопытов

Вред, причиняемый другим, при принятии этических решений перевешивает вред, причиняемый себе

Harm to others outweighs harm to self in moral decision making. Molly J. Crockett, Zeb Kurth-Nelson, Jenifer Z. Siegel, Peter Dayan, Raymond J. Dolan. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17320–17325.

Часто при принятии этического решения люди жертвуют собственными интересами ради уменьшения страдания других. Забота о благополучии других является ключевым компонентом такого решения. Нарушение этого принципа ведет к антиобщественному и криминальному поведению, которое обходится обществу очень дорого. Однако мало что известно о том, как люди оценивают степень чужих страданий по сравнению со своими собственными. Отвращение к боли является одним из мощнейших мотиваторов поведения как у человека, так и у его ближайших родственников — приматов. Наблюдение чужой боли включает те же нейросхемы, что и переживание собственной. Отсюда возникла гипотеза, что человек оценивает чужую боль так же, как и свою. Было также предположение, что степень переживания чужой боли зависит от степени эмпатии к конкретному человеку, но в любом случае она не выше, чем переживание собственной боли. Задачей исследования было проверить эти гипотезы. Предыдущие исследования изучали в основном суждения людей, помещаемых в гипотетическую ситуацию. Но, известно, что гипотетические суждения далеко не всегда могут служить основой для прогнозирования поведения людей в реальных ситуациях. Авторы решили изучить вопрос количественной оценки людьми собственных или чужих страданий. В ходе эксперимента добровольным участникам предлагалось сделать выбор между денежной выгодой для себя и получением болевых ощущений (электрошоковых ударов) для себя или другого, неизвестного, человека. Участник делал выбор между различными суммами денег и, соответственно, различным количеством ударов для случайно выпавшего получателя (себя или неизвестного человека). После этого у участника был выбор — заплатить, чтобы уменьшить количество ударов, или назначить цену (компенсацию) за увеличение их числа. По результатам была построена количественная модель для оценки относительной стоимости боли, назначаемой участниками для себя и для незнакомцев. Обнаружилось, что большинство людей оценивают боль других дороже, чем собственную боль. Это проявилось, как в готовности заплатить больше за уменьшение чужой боли по сравнению со своей, так и в требовании большей компенсации за причинение дополнительной боли другим по сравнению с собой. «Гиперальтруистическая» оценка чужой боли сопровождалась более медленным принятием решения, которое повлияет на интересы других. Это нормальная реакция человека т. к. принятие этических решений всегда требует времени на прохождение так называемой согласовательной стадии. Удивительным образом оказалось, что люди готовы тратить на уменьшение чужой боли больше денег, чем на уменьшение своей собственной. Это открытие поможет лучше понимать механизм разрешения этических дилемм, часто возникающих при принятии медицинских, юридических или политических решений. Определение более точных границ этой «просоциальной» позиции важно для оценки вероятности проявления антисоциального поведения.

В.В. Стрекопытов

СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ · Психологические науки

Подкрепление устраняет индуцированное возвратное забывание

Reward eliminates retrieval-induced forgetting. Hisato Imai, Dongho Kim, Yuka Sasaki, Takeo Watanabe. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17326–17329.

Хорошо известно, что подкрепление повышает эффективность обучения и памяти, однако механизм данного феномена до сих пор оставался невыясненным. Настоящая работа направлена на изучение того, как подкрепление влияет на индуцированное возвратное забывание. В исследовании приняли участие 91 студент (62 женского пола, 29 — мужского; средний возраст участников 18,6 лет), из них 47 были в условиях положительного подкрепления, а 44 — в неподкрепляемых условиях. Эксперимент состоял из 3 частей: обучение, практика возврата, и тест на запоминание. Во время обучения на экране монитора предъявлялись пары «категория — пример» (например, «рыба — лосось»), которые испытуемым требовалось запомнить (6 категорий по 12 примеров). Время предъявления стимула составляло 5 сек. После десятиминутной нерелевантной дистракторной задачи (дистракторы для каждого участника были разные) испытуемые выполняли вторую часть эксперимента: им предъявлялась пара «категория — первые две буквы примера» (например, «рыба — ло») и требовалось дополнить слово, дописав его при помощи клавиатуры компьютера. В подкрепляемых условиях при правильном ответе испытуемый получал яблочный сок через трубку-диспенсер, в неподкрепляемых условиях в качестве обрат-

ной связи был использован гудок, звучащий при правильном ответе. В качестве подкрепления был выбран сок, а не денежное вознаграждение, в отличие от большинства экспериментов с людьми, так как сок является первичным подкреплением. Завершающая часть эксперимента, следующая после 15-минутной дистракторной задачи, представляла собой тест на запоминание: предъявлялись пары «категория — стимул», от испытуемого требовалось узнать присутствовала ли данная пара во время обучения (72 пробы, время для ответа 10 сек). Исследование было дополнено данным тестом для того, чтобы элиминировать артефакты и не связанные с запоминанием внутренние изменения состояния испытуемых, вызванные получением подкрепления. Оценивалось количество правильных ответов внутри категории в условиях практики (КП), внутри категории–без практики (КНП), и вне категории без практики (ВНП). При наличии практики количество правильных ответов было достоверно выше по сравнению с КНП и ВНП как в подкрепляемых условиях, так и в неподкрепляемых. Между КНП и ВНП не наблюдалось достоверных различий при наличии подкрепления, тогда как в контрольной группе количество правильных ответов в условиях ВНП было достоверно выше, чем в условиях КНП. Таким образом, эффект индуцированного возвратного забывания наблюдался в неподкрепляемых условиях, тогда как при наличии подкрепления его не было. Полученные результаты позволяют предположить, что подкрепление усиливает процесс извлечения информации из памяти посредством таких механизмов как распространение активации, независимо от наличия практики.

М.В. Константинова

СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ · Социологические науки

Летние работы снижают уровень насилия среди неблагополучной молодежи

Summer jobs reduce violence among disadvantaged youth. Sara B. Heller. Science. 2014. Vol. 346. No 6214. P. 1219–1223.

Каждый день в США в результате актов насилия погибают 150 человек и еще 6000 получают травмы. Насилие является индикатором «кризиса общественного здоровья», в который активнее вовлекаются молодые люди, выступающие в эпизодах насилия и как жертвы, и как правонарушители. Проблема особенно остро стоит в среде афро-американской молодежи, число арестов по фактам насилия среди которой превышает в 5 раз число арестов среди их белых сверстников. Несмотря на то, что в течение десятилетий социологи доказывают, что безработица среди неблагополучной молодежи является главной причиной насилия, программы по борьбе с молодежной безработицей из-за ограниченности их практического применения так пока существенным образом и не повлияли на снижения уровня преступности. При этом часто получается так, что стоимость самих программ превышает эффект, ожидаемый от их исполнения. Непродолжительная временная работа тоже, похоже, не является выходом, и даже наоборот, ухудшает криминогенную ситуацию в молодежной среде. Недорогой, но эффективной альтернативой могут стать программы сезонного привлечения молодежи к общественным работам в летнее время. В работе рассматривается вопрос, насколько привлечение неблагополучной молодежи к летним работам сможет переключить фокус приложения сил общества с борьбы с преступностью на ее предупреждение и сократится ли от этого число правонарушений. Оцениваются результаты одной из таких программ. Программа летних общественных работ под названием One Summer Plus проводилась в Чикаго. В рамках этой программы в течение 8 недель молодежи предлагалась работа по схеме частичной занятости с оплатой 8,25 USD/час. Рабочие места предоставлялись некоммерческими и государственными организациями (консультанты летнего лагеря, парковые рабочие, офисные работники в городскую управу). К каждой группе из 10 работников был прикреплен наставник. Участники группы предварительно проходили обучение навыкам работы. Часть из них также получала социально-эмоциональную помощь, основанную на принципах когнитивно-поведенческой терапии, нацеленной на выработку у молодежи навыков управления своими мыслями, эмоциями и поведением. Была сделана случайная выборка из 1634 студентов, относящихся к категории неблагополучной молодежи, из 13 самых криминогенных высших учебных заведений Чикаго, принимавших участие в программе. Привлечение к участию в программе студентов данной группы позволило за 16 месяцев сократить количество случаев насилия с их участием на 43%, что выразилось в снижении на 3,95% числа арестов. Снижение отмечалось сразу же после окончания 8-недельного периода работ в рамках программы. Ранее же считалось, что только работа на постоянной основе меняет характер поведения. Результаты исследования позволяют надеяться на то, что дальнейшее проведение подобных недорогих хорошо таргетированных программ может привести к значительным поведенческим изменениям даже в такой сложной среде как склонная к насилию неблагополучная молодежь.

В.В. Стрекопытов

Люди ищут смысл существования при приближении нового десятилетия в хронологическом возрасте

People search for meaning when they approach a new decade in chronological age. Adam L. Alter, Hal E. Hershfield. PNAS. Vol. 111. No 48. P. 17066–17070.

Авторы данного исследования пришли к выводу, что 10-летние периоды времени играют роль в психологии человека, так же как определенные дискретные границы в других областях, например круглые числа встречаются в литературе чаще других и т. д. Данное предположение было подтверждено путем опроса людей о десяти наиболее значимых для них дней рождений в порядке убывания. Помимо 18- и 21-летия, являющихся знаковыми в определенных законодательных базах как достижение совершеннолетия, наиболее популярными ответами были юбилеи в 30, 40, 60, 50 и 100 лет. Круглые даты, по всей видимости, накладывают субъективное ощущение важности достигаемого возраста, в отличие от 18 и 21-летия, при которых происходит объективное правовое изменение в жизни граждан. При достижении конца очередного десятилетия люди ищут экзистенциальный смысл своего существования, что побуждает их к совершению адаптивных действий, направленных на повышение вероятности нахождения смысла жизни, либо дезадаптивных, выбирая модель поведения уменьшающую шанс нахождения смысла существования. Для подтверждения данных предположений было проведено 6 экспериментальных серий. В 1-й серии анализировались оценки субъективного сомнения в смысле и цели жизни (по 4-балльной шкале), возраста (от 25 до 64 лет во избежание ответов студентов и пенсионеров), пола, семейного положения, количества детей, места проживания и занятости. Показано, что респонденты, чей возраст заканчивался на 9 (29, 39 и т. д.) задумывались над смыслом существования чаще других групп. Результаты 2-й серии эксперимента, где 337 опрошенных были распределены в случайном порядке на 3 группы — описать свой завтрашний день (базовый контроль), описать свои чувства в ночь перед следующим днем рождения («контроль дня рождения») и в ночь перед достижением очередного десятилетия (экспериментальная группа) — показали сходные данные с первой серией опроса. В 3-й серии проведен анализ 8077820 мужчин от 25 до 64 лет, зарегистрированных на сайте знакомств. Возраст 17,88% (952176 лиц) заканчивался на 9, что также подтверждает рассматриваемую авторами гипотезу, как модель нахождения смысла жизни в поиске спутника жизни или дезадаптивной — в поиске случайных связей. В 4-й экспериментальной серии рассмотрены случаи суицида с 2000 по 2011 гг. в США на 100 000 жителей. Ковариционный анализ показал наиболее высокий процент случаев суицида в группе людей, чей возраст заканчивался на 9. В качестве одной из рассматриваемых стратегий поведения в сериях 5 и 6 была выбрана активная форма деятельности в виде забегов среди непрофессиональных бегунов. Исследование 5 показало наибольшую мотивированность спортсменов при скором достижении ими нового юбилея (29, 39 и т. д. лет), а серия 6 продемонстрировала наибольшее количество новичков в подобного рода соревнованиях среди людей рассматриваемой группы. Данное исследование имеет большое значение для междисциплинарных наук, среди которых можно выделить отрасли психологии, медицины, социологии, экономики и антропологии, демонстрируя поразительную закономерность в поведении людей из десятков различных стран и культур.

А.Ю. Ольховик

СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ · Социологические науки

Роль устойчивости сетевой структуры в кооперативных взаимодействиях между людьми

Static network structure can stabilize human cooperation. David G. Rand, Martin A. Nowak, James H. Fowler, Nicholas A. Christakis. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17093–17098.

Эволюция кооперативных взаимодействий в популяциях высших организмов является в последнее время важной темой теоретической биологии. Одним из самых важных объектов тут является человек. В человеческом обществе сеть социальных взаимодействий так сложна, что выделение общих закономерностей бывает затруднено. Тем не менее очевидно, что человеческая популяция характеризуется высоким уровнем как кооперации, так и структурированности, хотя функциональная связь между этими параметрами неочевидна. Эта же проблема описывается известной «дилеммой заключенного». Переменная, которую тут исходя из теоретических соображений следует прежде всего учитывать — соотношение выгоды от кооперации (benefit) и цены за ее осуществление (cost), т. е. отношение b/c . Высказано предположение, что высокий и устойчивый уровень кооперации должен наблюдаться при соотношении $b/c > k$, где b — выгода, c — цена, и k — число соседей по сети. Лабораторные эксперименты с участием студентов Йельского уни-

верситета вполне подтвердили эти выводы. В опытах k (число игроков, с которыми данный игрок был связан) варьировало от 2 до 6. Условная выгода тоже варьировала. Было показано, что уровень кооперации статистически достоверно зависит от плотности связей в группе. Чем «гуще» социальная сеть (= чем больше соседей имеет каждый индивид), тем больше должна быть относительная выгода, чтобы кооперация была устойчивой. Если $b/c \leq k$, кооперация убывает, так же как и в случае, если игроки перемешиваются таким образом, что устойчивость исключается. Кроме того, при соблюдении условия $b/c > k$ образуются устойчивые микрогруппы (кластеры) игроков, чего при $b/c \leq k$ не наблюдается. Таким образом, сама структура сети тоже меняется в зависимости от условий, и кластеризация стабилизирует кооперацию. Отношение b/c действительно является ключевым фактором, определяющим режим функционирования социальной сети. Эти результаты находятся в согласии с теоретическими выводами, сделанными в эволюционной теории игр, и подтверждают, что устойчивость социальной сети является важнейшим фактором кооперации в человеческом обществе. В структурированных популяциях уровень кооперации выше. При этом статичность сети не мешает кооперации, а может даже помогать ей, устраняя избыточные взаимодействия. Это открывает некоторые практические возможности, означая, в частности, что добиться лучшей кооперации в некоторых случаях можно, «прорезживая» сеть искусственными барьерами.

С.А. Ястребов

СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ · Экономика и бизнес

Кредитный рейтинг, риск сердечно-сосудистых заболеваний и человеческий капитал

Credit scores, cardiovascular disease risk, and human capital. Salomon Israel et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 48. P. 17087–17092.

Кредитный рейтинг — наиболее широко применяемая мера для оценки финансового риска человека. В настоящее время данный показатель широко используется работодателями при найме на работу, банками при выдаче кредита, страховыми компаниями для оценки и предсказания поведения и платежеспособности человека. Однако распространяющееся применение кредитного рейтинга опередило знание о наличии такой взаимосвязи. В настоящей работе оценивается, связаны ли факторы, способствующие определенному уровню кредитного рейтинга, и состояние сердечно-сосудистой системы. Для исследования были использованы данные 1037 человек 1972–1973 гг. рождения по городу Данедин (Новая Зеландия). Информация собиралась от рождения респондентов до 2012 г., когда участникам исследования было 38 лет. Кредитный рейтинг респондентов варьировал от 12 до 961, состояние сердца соответствовало возрасту от 22 до 85 лет. Риск сердечно-сосудистых заболеваний оценивался в зависимости от разнообразных медицинских показателей: уровень холестерина, уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, систолическое кровяное давление, наличие диабета, пристрастие к курению. Для оценки коэффициента остаточной корреляции была использована струк-

турная равновесная модель. Было обнаружено, что низкий кредитный рейтинг связан с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Чтобы выявить причины, являющиеся основой данной взаимосвязи, было исследовано влияние семейного дохода, негативных событий, человеческого капитала и условий детства респондентов. Термином «человеческий капитал» обозначаются факторы, обладающие устойчивым влиянием на социальные достижения, заработную плату и здоровье. Было обнаружено, что негативные события и уровень дохода семьи не вносят значительный вклад в зависимость риска сердечно-сосудистых заболеваний и кредитного рейтинга. Тогда как индивидуальные различия факторов человеческого капитала (уровень образования, когнитивные способности, самоконтроль), напротив, оказывают сильное влияние как на риск сердечно-сосудистых заболеваний, так и на кредитный рейтинг (45% от корреляции между ними). Для оценки влияния условий детства на человеческий капитал в среднем возрасте были выбраны три параметра: социоэкономический статус семьи в период детства респондента, когнитивные способности в детстве и уровень самоконтроля. Была получена высокая корреляция этих параметров в детстве и в среднем возрасте. Влияние условий детства респондента на кредитный рейтинг на 64–82% определяют человеческий капитал в среднем возрасте, и на 75–87% влияют на состояние сердца. С учетом этих данных, было обнаружено, что поведение человека в первую декаду жизни в значительной степени (около 22%) влияет на взаимосвязь кредитного рейтинга и риска сердечно-сосудистых заболеваний в среднем возрасте.

М.В. Константинова

СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫЕ НАУКИ · Животноводство и молочное дело

Рост экологических рисков, связанных с внедрением новых инвазивных пастбищных растений в сельском хозяйстве

New pasture plants intensify invasive species risk. Don A. Driscoll, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16622–16627

Область производства животноводческой продукции охватывает самую большую часть земельных ресурсов нашей планеты (около 30%). Активный спрос, связанный с постоянным ростом человеческой популяции, означает, что производство должно увеличиться как минимум на 50% уже к 2050 г. Агробизнесу необходимо постоянно проводить разработку и внедрение новых пастбищных растений, которые смогут повысить эффективность получения кормовой базы и как следствие улучшить снабжение кормами возрастающее поголовье скота. Для решения этой задачи привлекаются самые передовые достижения в области селекции и генетики, они позволяют получать пастбищные растения с заранее заданными свойствами, такими как повышенная устойчивость к болезням, климатическим условиям и вредителям. Однако интенсивное внедрение большого количества новых культур, без предварительного детального анализа их поведения в различных экосистемах, сопряжено с серьезными рисками, связанными с возможностью превращения этих растений в экологические сорняки. Всегда существует вероятность того, что они смогут покинуть предназначенные для них территории пастбищ и попасть в смежные экосистемы. В этих экосистемах сорняки зачастую начинают доминировать над растениями, для которых данная территория является естественным ареалом произрастания, это обуславливается отчасти и привитыми им человеком дополнительными характеристиками. Конечным итогом

этого «соседства» является уменьшение видового разнообразия экосистемы и нарушение ее функционирования. Во всем мире существует большое количество подобных примеров, когда необдуманное внедрение новых культур приводит к разрушению смежных экосистем, а правительства вынуждены тратить млрд долларов на контроль за распространением сорняков. Однако чаще всего эту проблему рассматривают исключительно как дискуссионную, говорить же о серьезном прогнозировании подобных рисков не приходится. Авторы провели подробный анализ мер по поддержанию биологической безопасности и управлению рынком пастбищных растений в различных странах. В восьми государствах располагающихся на шести континентах было изучено отношение власти и крупных сельскохозяйственных компаний к данной проблеме, а также произведена оценка их действий по ее предотвращению. Результаты показали, что осуществление мер по контролю за потенциально опасными видами пастбищных растений зачастую проводится только правительством, в то время как крупный агробизнес продолжает упорно игнорировать эту проблему. Только одна из семнадцати организаций, подвергнутых изучению, проводила политику учета возможных рисков, связанных с использованием новых пастбищных культур. Подводя итоги, авторы подчеркивают, что выявление потенциально опасных видов пастбищных растений и контроль над их оборотом на рынке, является сложной и комплексной задачей. Для ее решения необходимо активное взаимодействие между исследователями способными прогнозировать поведение этих растений, правительством способным проводить грамотную управленческую политику на базе этих исследований, и агробизнесом серьезно воспринимающим эту проблему и следующему установленной государством политике.

В.Н. Раков