

НАУКА **В мире**

Обзор журналов
Nature, PNAS, Science

Номер 15 (2)
20 января 2015 г.

Алексей Старобинский
о рождении нашего мира
и «прародителе всех частиц»

стр. 11

Итоги рейтингов «Топ-10»
журнала «Наука в мире» за 2014 год

стр. 4

Из плюрипотентных клеток
получена искусственная
желудочная ткань

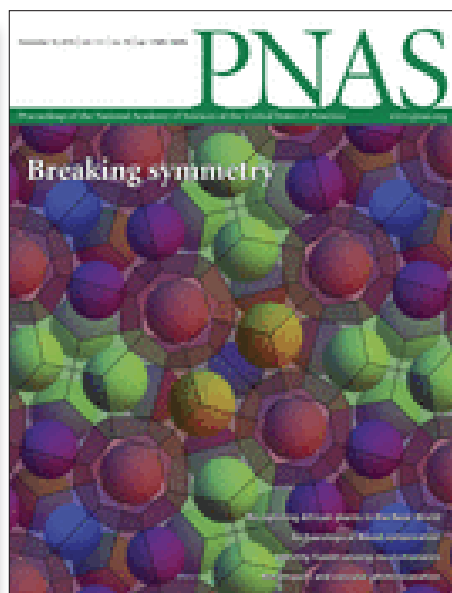
стр. 42

Доказана способность человека
видеть в ближнем диапазоне
инфракрасного спектра

стр. 31

В Европе восстанавливаются
крупные популяции
хищников

стр. 17



ЖУРНАЛ «НАУКА В МИРЕ» №15 (2)

20 января 2015 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, и. о. главного редактора

Сергей Валерьевич КАЛМЫКОВ,
руководитель Комиссии по информационной
политике RASCH

Административный директор

Светлана Александровна ХОЗИНСКАЯ

РЕДАКЦИЯ**Заместитель главного редактора**

Евгения Борисовна МАХИЯНОВА

Старший научный редактор реферативной части

Владислав Владимирович СТРЕКОПЫТОВ

Выпускающий редактор

Александр Станиславович ЕЛСАКОВ

Редакторы-референты

Братцева А. Л., Дотолева К. С., Жармухамедов С. К.,
Корепанов А. П., Моисеев А. В., Мохосоев И. М.,
Низин Д. Р., Образцов А. Б., Ольховик А. Ю.,
Раков В. Н., Панова Т. В., Стрекопытов В. В.,
Шустикова Л. А., Якименко А. В.

Дизайнер-верстальщик

Галина Олеговна НЕФЕДОВА

Адрес редакции (для переписки):

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

e-mail: info@naukavmire.ru

сайт: www.naukavmire.ru

Информационная продукция для детей,
достигших возраста двенадцати лет.

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

Читайте в этом номере:

Информационное поле

4 От редакции

**НБИКС в рейтинге «Топ-10»
журнала «Наука в мире» за 2014 год**

9 Новости

Машина для складывания ДНК-оригами

*Объединение традиционных инженерных решений
и технологии сборки ДНК*

Новый путь использования энергии водородных связей

*Создание бифункционального катализатора реакций
гидрирования-дегидрирования углеводов открывает
новое направление в области сохранения энергии*

10 Сразу две российские инновации в МРТ-диагностике

*Минимум гелия для охлаждения и использование
гиперполяризованных газов позволяют сильно
расширить область приложения ядерно-магнитного
резонанса в медицинской диагностике*

11 От первого лица

Темная материя хранит свои тайны

*Академик Алексей Старобинский – об исследовании
давнего рождения и будущей смерти нашего мира,
а также о «прародителе всех частиц»*

Nature · PNAS · Science: рефераты статей

15 Естественные и точные науки

42 Медицинские науки и общественное здравоохранение науки и общественное здравоохранение

51 Гуманитарные науки

52 Техника и технологии

57 Социальные науки

НБИКС в рейтинге «Топ-10» журнала «Наука в мире» за 2014 год

В последние годы передовые междисциплинарные исследования зачастую ассоциируются с аббревиатурой НБИКС, обозначающей конвергенцию нано-, био-, инфо- и когнитивных технологий. К ней иногда добавляют букву «С» — социо, чтобы указать на очевидное влияние социальных технологий на человеческую цивилизацию в целом и жизнь каждого человека в отдельности. В 2014 году в журнале «Наука в мире» в рубрике «Топ-10 статей текущего номера» были отмечены работы, заслуживающие особого внимания благодаря своему возможному воздействию на технологическое и гуманитарное развитие человечества. Ниже предлагаем вам краткий обзор самых интересных научных результатов из этой рубрики с позиции концепции НБИКС — интегративного междисциплинарного подхода, рассматривающего самого человека, процессы его организма, мыслительную деятельность с одной стороны, и развитие технологий на основе полученных знаний — с другой.

В рамках концепции НБИКС нанотехнологии трактуются максимально широко. Это фактически символ совершенствования инженерных технологий и создания новых устройств, которые на современном этапе с неизбежностью требуют миниатюризации. Можно выделить три основных потока публикаций, которые попадали в рейтинг Топ-10 журнала «Наука в мире»:

- устройства и технологии, пригодные для промышленного внедрения;
- наноструктурированные материалы;
- исследовательские инструменты (оборудование и технологии).

Биомедицинской тематике посвящено от 60 до 85% публикаций в реферируемых нашим журналом изданиях. Если суммировать наиболее значимые и, одновременно, наиболее широко представленные направления, то в биологии самая исследуемая область — это молекулярные и клеточные механизмы реализации генетической информации. Значительное количество работ посвящено эволюционным и экологическим вопросам. В меньшей степени в Топ-10 «Науки в мире» были представлены публикации по этологии, а также работы по промышленным биотехнологиям.

В медицинском направлении, помимо крайне любопытных, но относительно редких статей о технологиях и устройствах медицинского назначения, можно обозначить три основополагающих блока: изучение когнитивных функций, борьба с раком, исследование иммунной функции. В каждом блоке заметную долю составляют проблемы, связанные со старением. Если вспомнить, что онкологические заболевания — это главная причина, которая ограничивает физическую продолжительность жизни, а

нарушение умственных способностей — главный фактор снижения трудоспособности людей в пожилом возрасте, можно заключить, что сегодня мировая медицина в части фундаментальных исследований нацелена на увеличение продолжительности жизни с одновременным повышением ее качества.

Традиционно информационная составляющая НБИКС рассматривается в контексте цифровых вычислительных технологий. Так называемые компьютерные технологии (Computer Sciences) в чистом виде в рефератах журнала «Наука в мире» встречались относительно редко. Однако если взглянуть на информационные технологии более широко, как на разработку новых математических инструментов и аналитических подходов, то информационным технологиям было посвящено немало статей в оригинальных изданиях. Такие статьи попадали и в рейтинг нашего издания.

Когнитивные науки в рейтингах Топ-10 журнала «Наука в мире» занимали значительное место. Это отражает общую тенденцию мировой науки к форсированию исследований в сфере высшей нервной деятельности человека и модельных млекопитающих. Два масштабных целевых научных проекта — американский BRAIN и европейский HBP (Human Brain Project) — дают свои плоды, по крайней мере, в виде публикаций научных результатов в высокорейтинговых изданиях. Можно выделить следующие направления:

- понимание молекулярных механизмов работы ключевых когнитивных функций — внимания, памяти, сознания;
- молекулярные и физиологические механизмы таких экономически значимых явлений, как депрессия, тревожность и способность организмов справляться с психологическим социальным стрессом, который и является главной причиной депрессий и тревожности в экономически развитых странах;
- экспериментальные вмешательства в работу когнитивных механизмов;
- механизмы и модели обработки информации в коре головного мозга;
- возрастные изменения когнитивных функций.

Социальные и гуманитарные аспекты исследований, публикуемых в ведущих междисциплинарных изданиях, часто привлекают внимание прессы и широкой читательской аудитории. Эти статьи легче всего понять: для осознания смысла работы и возможного влияния полученных результатов на жизнь обычных людей, как правило, не требуется специальных знаний в естественнонаучных дисциплинах или обширного научного кругозора. Журнал «Наука в мире» тоже не стал исключением, и материалы по социальной географии, археологии, экономическим теориям

и психологии традиционно попадали в рейтинги Топ-10 и обсуждались в новостных рубриках.

Отдельным блоком можно отметить массив публикаций по этологии (исследования поведения животных), которые имеют прямые аналогии с общественными процессами у людей. Формально биологические, эти работы приобретают особое значение в рамках концепции НБИКС именно из-за их роли в развитии социальной компоненты.

Самые интересные современные технологии

Пригодные для промышленного внедрения технологии и прототипы устройств, отмеченные в рейтингах нашего журнала, можно условно разделить на четыре группы:

- промышленные биотехнологии;
- биомиметические решения;
- технологии и устройства биомедицинского назначения;
- технологии и устройства для микроэлектроники и электротехники.

Биотехнологии

Промышленные биотехнологии были представлены работами по оптимизации получения биоэтанола (одна статья про дрожжи, устойчивые к повышенной концентрации этанола в реакторе¹, а вторая про археи, способные сбрасывать различные субстраты до спирта при температуре 70 °C²).

Природные биоинженерные решения до сих пор вдохновляют ученых своей эффективностью. Два примера прямых заимствований попадали в наш рейтинг: описание способа, который насекомые используют для складывания крыльев³, и заимствование конструкции сверхчувствительного сенсора у механочувствительного органа паука⁴.

Биомедицинские технологии можно разделить на две большие группы: просто любопытные (безусловно имеющие при этом потенциал коммерческого использования) и задающие вектор развития отрасли. К знаковым, указывающим направление для крупного и значимого прорыва, следует отнести создание биосовместимых (или биоразлагаемых) имплантов, идентификацию активности генов в клеточных суспензиях и изготовление искусственных ионных каналов на основе углеродных нанотрубок.

Проблеме имплантов был посвящен эксперимент по созданию электронного устройства из полностью биоразлагаемых компонентов магния, оксида магния и полимеров

¹ «Нехмелеющие дрожжи». Топ-10, «Наука в мире» №4 (2014), реферат на стр. 52. Оригинальная публикация: Engineering alcohol tolerance in yeast. Felix H. Lam, Adel Ghaderi, Gerald R. Fink, Gregory Stephanopoulos. Science. 2014. V. 346. No 6205. P. 71–75.

² «Спирт в кипятке». Топ-10, «Наука в мире» №14 (2014), реферат на стр. 47. Оригинальная публикация: Single gene insertion drives bioalcohol production by a thermophilic archaeon. Mirko Basen, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 49. P. 17618–17623.

³ «Как свернуть крыло». Топ-10, «Наука в мире» №11 (2014), реферат на стр. 58. Оригинальная публикация: Asymmetric hindwing foldings in rove beetles. Kazuya Saito, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16349–16352.

⁴ «Чувствительный, как паук». Топ-10, «Наука в мире» № 14 (2014), реферат на стр. 56. Оригинальная публикация: Ultrasensitive mechanical crack-based sensor inspired by the spider sensory system. Daeshik Kang, et al. Nature. 2014. Vol. 516. No 7530. P. 222–226.

на основе шелка⁵. Устройство имплантировали мышам в инфицированную рану и с помощью дистанционного разогрева уничтожали раневую инфекцию. Через 2 недели устройство полностью рассасывалось в тканях.

В этом направлении стоит указать на успехи в технологиях 3D-принтинга, т.е. послойного нанесения нужных материалов для формирования устройств (см. например, статью из Топ-10 про печать компонентов для микрофлюидик⁶). Таким образом, становится очевиден перспективный тренд: биоразлагаемые и биосовместимые материалы известны и изучены, технологии послойной печати понятны, дальше будет развиваться индустрия печатного изготовления самых разных имплантов. Аprobация начнется с самых коммерчески выгодных и нейтральных с точки зрения риска для жизни приложений (стоматология, косметология, ортопедия). Затем уже начнется производство устройств для лечения сердечно-сосудистых нарушений, выращивание фрагментов и «доставление» жизненно важных органов — почек, печени, селезенки и т. д.

Золотые наночастицы с фрагментами ДНК, несущими геноспецифические участки, — это универсальный диагностический инструмент. Логика его работы очень простая. Молекулы РНК с искомыми специфическими участками (такие РНК в клетке указывают на активность гена с данной специфической последовательностью) взаимодействуют с золотыми наночастицами и вызывают высвобождение коротких меченых фрагментов воднощелочной ДНК, которые в растворимой форме флуоресцируют, т. е. могут быть количественно зарегистрированы. В опубликованной в журнале PNAS работе⁷ такой подход применили для обнаружения метастазов в крови. Для этого диагностический препарат добавили к образцу крови, в случае активности характерных для метастазов генов наночастицы подавали сигналы, которые регистрировала специальная аппаратура.

В статье из журнала Nature⁸ была описана технология создания искусственных ионных каналов из нанотрубок. Ученые разработали способ встраивания коротких фрагментов углеродных нанотрубок в мембрану живых клеток, и доказали, что такие фрагменты функционально аналогичны белковым ионным каналам. Уникальность предложенной комбинации в том, что удалось применить технологичный и хорошо изученный материал — углеродные нанотрубки —

⁵ «Шелковая электроника». Топ-10, «Наука в мире» №14 (2014), реферат на стр. 56. Оригинальная публикация: Silk-based resorbable electronic devices for remotely controlled therapy and in vivo infection abatement. Hu Tao, Suk-Won Hwang, Benedetto Marelli, Bo An, Jodie E. Moreau, Miaomiao Yang, Mark A. Brenckle, Stanley Kim, David L. Kaplan, John A. Rogers, Fiorenzo G. Omenetto. PNAS. 2014. Vol. 111. No 49. P. 17385–17389.

⁶ «Конструктор для микрофлюидики». Топ-10, «Наука в мире» №7 (2014), реферат на стр. 48. Оригинальная публикация: Discrete elements for 3D microfluidics. Krishna C. Bhargava, Bryant Thompson, Noah Malmstadt. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15013–15018.

⁷ «Наночастицы и метастазы». Топ-10, «Наука в мире» №13 (2014), реферат на стр. 54. Оригинальная публикация: 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.

⁸ «Канал из нанотрубки». Топ-10, «Наука в мире» №8 (2014), реферат на стр. 50. Оригинальная публикация: Stochastic transport through carbon nanotubes in lipid bilayers and live cell membranes. JiaGeng, et al. Nature. 2014. Vol. 514. No 7524. P. 612–615.

для замены одного из ключевых элементов в живой клетке. Система ионных каналов очень важна для жизни клетки, поскольку через них происходит обмен информацией с внешней средой. Вся работа нервной системы построена на открывании и закрывании каналов калия и натрия в нейронах, а самые сильные яды некоторых пауков и змей по своему механизму действия являются именно блокаторами ионных каналов. От активности каналов зависит поступление в клетку большинства метаболитов, т. е. строительных блоков и «топлива» для выработки энергии.

Если данная работа получит развитие и на основе нанотрубок будет создан регулируемый ионный канал, то откроется огромное поле возможностей для клеточной инженерии нового поколения. Это и препараты для лечения многих заболеваний (особенно нервной системы), и технологии воздействия на поведение (см. далее про модификацию ионных каналов для управления поведением у мух и мышей), и конструирование полностью синтетических организмов для жизни и работы в гораздо более широком диапазоне температур, давлений и других внешних факторов, чем ныне доступно естественным биологическим организмам.

Среди коммерчески перспективных технологий можно отметить «липидную дактилоскопию» — анализ параметров организма человека по составу липидов в сыворотке его крови⁹, а также «РНК-термометр» — температурозависимые структуры в молекуле РНК, которые не позволяют рибосомам считывать код, если температура окружающей среды остается ниже заданной¹⁰.

Электроника и электротехника

В этот раздел попадают технологии, которые совершенствуют ту технику, которой люди пользуются сегодня. Прежде всего, это мобильные электронные устройства — для них предложена технология цветных пикселей из одного только алюминия (разные цвета возникают при разных частотах плазмонного резонанса в формируемых массивах наноструктур¹¹) и материал для конструирования элементов питания произвольной формы на основе объемных (псевдо-) конденсаторов¹².

⁹ «Идентификация по липидам». Топ-10, «Наука в мире» №3 (2014), реферат на стр. 51. Оригинальная публикация: Genetic, anatomic, and clinical determinants of human serum sterol and vitamin D levels. Ashlee R. Stiles, Julia Kozlitina, Bonne M. Thompson, Jeffrey G. McDonald, Kevin S. King, David W. Russell. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. E4006–E4014.

¹⁰ «РНК как термометр». Топ-10, «Наука в мире» №4 (2014), реферат на стр. 22. Оригинальная публикация: RNA thermometer controls temperature-dependent virulence factor expression in *Vibrio cholerae*. Gregor G. Weber, Jens Kortmann, Franz Narberhaus, Karl E. Klose. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14241–14246.

¹¹ «Цветной алюминий». Топ-10, «Наука в мире» №5 (2014), реферат на стр. 57. Оригинальная публикация: Vivid, full-color aluminum plasmonic pixels. Jana Olson, Alejandro Manjavacas, Lifei Liu, Wei-Shun Chang, Benjamin Foerster, Nicholas S. King, Mark W. Knight, Peter Nordlander, Naomi J. Halas, Stephan Link. PNAS. Vol. 111. No 40. P. 14348–14353.

¹² «Глина» для псевдоконденсаторов». Топ-10, «Наука в мире» №13 (2014), реферат на стр. 51. Оригинальная публикация: Conductive two-dimensional titaniumcarbide ‘clay’ with high volumetric capacitance. Michael Ghidui, Maria R. Lukatskaya, Meng-Qiang Zhao, Yury Gogotsi, Michel W. Barsoum. Nature. 2014. Vol. 516. No 7529. P. 78–81.

На второе место по значимости можно поставить технологии накопления электроэнергии в распределенных сетях. Для оптимизации этой задачи предложена конструкция аккумулятора в расплаве. Была разработана жидкометаллическая ячейка с литием в качестве отрицательного электрода и сплавом свинца и сурьмы в качестве положительного. При рабочей температуре 450 °С она обеспечивала суммарный КПД 73%¹³.

Когда ученые предлагают новые решения для традиционных задач, зачастую основанные на них технологии не конкурентоспособны из-за того, что они заведомо дороже, не изучены по всему спектру характеристик и не имеют отлаженных каналов производства комплектующих. По этим причинам коммерческие перспективы двух необычных решений — полностью металлического фотоэлемента¹⁴ и протон-селективной мембраны из графена¹⁵ — пока далеко не очевидны. Однако оба решения настолько далеки от привычных, что вполне возможно станут катализаторами появления новых, пусть и узкоспециальных, технологических направлений.

Материалы для конструкторов будущего

На заре развития нанотехнологий ключевое значение придавали будущим успехам в двух направлениях, точнее, двум видам сборки наноразмерных структур и массивных крупноразмерных деталей, узлов, машин и конструкций с использованием нанотехнологий: «сборка снизу вверх» и «сборка сверху вниз». Второе направление, которое сегодня можно определить новым термином «аддитивные технологии», и уже упомянутые ранее технологии прецизионной послойной печати — это, пожалуй, самый массовый пример использования технологического принципа «сборки сверху вниз». А вот сборка наноструктурированных элементов «снизу вверх» — это так называемая самосборка. Технология самосборки наноразмерных металлических структур в «пресс-формах» на основе ДНК¹⁶ очерчивает интересный (и относительно новый) тренд. Молекулярно-биологические подходы позволяют конструировать практически любую трехмерную структуру ДНК. С помощью компьютерного моделирования можно задать граничные

¹³ «Всемирная батарейка». Топ-10, «Наука в мире» №7 (2014), реферат на стр. 47. Оригинальная публикация: Lithium–antimony–lead liquid metal battery for grid-level energy storage. Kangli Wang, Kai Jiang, Brice Chung, Takanari Ouchi, Paul J. Burke, Dane A. Boysen, David J. Bradwell, Hojong Kim, Ulrich Muecke, Donald R. Sadoway. Nature. 2014. Vol. 514. No 7523. P. 348–355.

¹⁴ «Фотоэлемент из золота». Топ-10, «Наука в мире» №10 (2014), реферат на стр. 52. Оригинальная публикация: Plasmoelectric potentials in metal nanostructures. Matthew T. Sheldon, Jorik van de Groep, Ana M. Brown, Albert Polman, Harry A. Atwater. Science. 2014. Vol. 346. No 6211. P. 828–831.

¹⁵ «Сито для протонов». Топ-10, «Наука в мире» №14 (2014), реферат на стр. 49. Оригинальная публикация: Proton transport through one-atom-thick crystals. S. Hu, M. Lozada-Hidalgo, F. C. Wang, A. Mishchenko, F. Schedin, R. R. Nair, E. W. Hill, D. W. Boukhvalov, M. I. Katsnelson, R. A. W. Dryfe, I. V. Grigorieva, H. A. Wu, and A. K. Geim. Nature. Vol. 516. No 7530. P. 227–230.

¹⁶ «Нано-пресс-форма». Топ-10, «Наука в мире» №10 (2014), реферат на стр. 52. Оригинальная публикация: Casting inorganic structures with DNA molds. Wei Sun, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6210. P. 1258361–1–1258361–8.

условия для такого конструирования, а процесс самосборки — восстановление металла из соли на матрице синтезированных конструкций, оказывается весьма экономичным.

Если использовать рейтинг Топ-10 журнала «Наука в мире» для предсказаний тенденций технологического развития человечества, то нужно присвоить высокий приоритет работам, посвященным материалам с необычным фазовым составом. В новом, нетипичном для данного материала фазовом состоянии, появляются новые свойства, порой весьма экзотичные. Например, металл под давлением может становиться прозрачным¹⁷.

Материализация мыслей

Когнитивные функции человека и высших млекопитающих изучаются в тысячах лабораторий по всему миру. Очевидно, фрагментарная выборка относительно случайных публикаций за относительно короткий период не может дать системного представления о трендах в исследованиях по данной тематике. Здесь мы хотим обозначить реперные точки, публикации, отмечающие общие зоны интереса исследователей в настоящее время.

По-прежнему, интересные находки обнаруживаются на магистральном пути расшифровки индивидуальных геномов у сотен тысяч людей. В одной из работ, попавшей в наш Топ-10, был предложен подход по выявлению точечных мутаций, затрагивающих умственные способности¹⁸. Отчасти сам вопрос о различии в умственных способностях представляется не совсем корректным с точки зрения этических норм. С другой стороны, ученые вправе сформулировать проблему следующим образом: только ли жизненные обстоятельства влияют на умственные способности или они все же предопределены и генетикой? На основе обширных материалов ученые фактически доказали, что есть несколько точечных мутаций, которые статистически достоверно связаны с умственными способностями их носителей. Это означает, что на уровне генов некоторые люди имеют высокую вероятность оказаться умнее (или глупее) других. Дальнейшее продвижение по пути подобных исследований уже будет ставить вопрос перед специалистами в области биоэтики.

Другой источник больших массивов новых данных — разновидности и варианты магнитно-резонансной томографии (МРТ). Благодаря развитию возможностей данного инструментального направления (прежде всего — улучшение пространственного разрешения), а также в силу колоссальных финансовых вливаний в разработку медицинского оборудования в развитых странах появилась возможность

анализа функциональной активности различных структур мозга самых разных групп людей. Например, в одной из статей рейтинга Топ-10 были представлены результаты исследования экстраординарных альтруистов — людей, анонимно пожертвовавших свою почку неизвестному реципиенту¹⁹. Функциональная МРТ (фМРТ) показала различие в интенсивности кровотока в миндалевидном теле по сравнению с контрольной группой, а специальные когнитивные тесты подтвердили более высокую чувствительность альтруистов к чужому страху.

ФМРТ использовали также для обнаружения признаков сознательной деятельности у пациентов в вегетативном состоянии²⁰. Предварительно у здоровых людей установили общие черты нейронной активности, которые можно условно связать с сознанием. У одного из двух пациентов, которые на протяжении многих лет не подавали признаков жизни, удалось обнаружить тот же типичный «рисунок» активности нейронов в ответ на тестовый стимул, т. е. с помощью фМРТ удалось доказать наличие работы сознания даже в вегетативном состоянии.

Социальный стресс, депрессия и тревожность

Магнитно-резонансная томография нашла применение и для анализа реакции людей на несправедливость в экономических отношениях. Результаты исследования показали интересную закономерность. Когда человеку кажется, что его вклад в совместную работу оценен несправедливо, меняется кровоток в полосатом теле²¹ (эта структура мозга отвечает за эмоции и мотивацию). Перед нами очевидная иллюстрация того, как социальные взаимодействия в современном обществе создают субъективный дискомфорт, при большей выраженности — стресс, а при продолжительном воздействии — хронический стресс.

Различные исследования, посвященные стрессу и его воздействию на когнитивные функции, неоднократно попадали в рейтинги Топ-10 журнала «Наука в мире». Например, давно известно, что гормоны стресса (кортикостероиды) негативно влияют на нейроны гиппокампа — структуры мозга, отвечающей за внимание, память и обучение. Авторы одной из работ исследовали динамику естественных циклов секреции кортикостероидов (ее максимум приходится на утро, когда организм готовится к стрессу нового дня). Результаты их работы позволили сделать вывод: если естественный цикл нарушить высокой концентрацией гормонов стресса в «неправильное» время, то «отупляющее» действие утренней дозы снима-

¹⁷ «Прозрачный и под давлением». Топ-10, «Наука в мире» №13 (2014), реферат на стр. 59. Оригинальная публикация: 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.

¹⁸ «Гены ума». Топ-10, «Наука в мире» №3 (2014), реферат на стр. 56. Оригинальная публикация: Common genetic variants associated with cognitive performance identified using the proxy-phenotype method. Cornelius A. Rietveld et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. E13790–E13794.

¹⁹ «Экстраординарные альтруисты». Топ-10, «Наука в мире» №7 (2014), реферат на стр. 55. Оригинальная публикация: Neural and cognitive characteristics of extraordinary altruists. Abigail A. Marsh, Sarah A. Stoycos, Kristin M. Brethel-Haurwitz, Paul Robinson, John W. VanMeter, Elise M. Cardinale. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15036–15041.

²⁰ «Что есть сознание?». Топ-10, «Наука в мире» №4 (2014), реферат на стр. 39. Оригинальная публикация: A common neural code for similar conscious experiences in different individuals. Lorina Naci, Rhodri Cusack, Mimma Anello, Adrian M. Owen. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14277–14282.

²¹ «Физиология несправедливости». Топ-10, «Наука в мире» №8 (2014), реферат на стр. 56. Оригинальная публикация: Equity theory and fair inequality: a neuroeconomic study. Alexander W. Cappelen, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15368–15372.

ется²². Другими словами, стресс от холодного душа может вернуть в рабочую форму организм даже плохо отдохнувшего человека.

Ученым давно известна связь между психологическим стрессом и состоянием иммунной системы. Оказалось, что иммунная система не только страдает при стрессе, но может сама усугублять его проявления. В одной из работ была доказана связь между чувствительностью к социальному стрессу и уровнем интерлейкина 6 в крови²³. В этом исследовании был продемонстрирован высокий уровень ИЛ-6 у людей, страдающих тяжелыми формами депрессии. Для подтверждения такой взаимозависимости на мышах провели серию причинно-следственных экспериментов. Мыши с высокой секрецией ИЛ-6, обусловленной генетически, показывали большую чувствительность к росту социальной напряженности (когда животных становится все больше на единицу площади). Генетическое удаление возможности вырабатывать ИЛ-6 делало мышей нечувствительными к стрессу, а введение сыворотки с антителами таким мышам приводило к коррекции поведения — мыши переставали избегать своих сородичей и вообще демонстрировали оптимизм.

Ожидаемо много работ посвящено молекулярным механизмам реализации тех или иных когнитивных функций. Например, в одной из публикаций было продемонстрировано, что один из альтернативных вариантов гистонов (белков, отвечающих за упаковку/распаковку ДНК в ядре) в клетках гиппокампа является ингибитором памяти — при его выключении мыши запоминали лучше²⁴.

В ряду исследований молекулярных механизмов работы мозга статья о роли бета-катенинов в Д2-нейронах прилежащих ядер стоит несколько особняком, настолько полная картина причинно-следственных связей была развернута и доказана. Бета-катенин в прилежащих ядрах оказался одним из самых верхних регуляторов устойчивости к социальному стрессу, т. е. именно он запускает либо тормозит большое количество других сигнальных путей. Обладатели такой физиологической функции мозга гораздо более устойчивы к стрессу и меньше подвержены депрессии²⁵. Львиная часть регуляторных взаимодействий бета-катенина осуществляется через биогенез маленьких РНК, поэтому не исключено, что РНК-препараты в ближайшее время станут новым трендом в стратегиях борьбы с депрессией.

Интересно, что такие традиционные способы справляться с депрессией и стрессом, как физические упражнения и физический труд на свежем воздухе, возможно, связаны с дей-

ствием гормона адипонектина, того самого, который отвечает за эффективное использование глюкозы мышцами и предотвращает накопление лишнего веса²⁶. Иными словами, проблемы современного общества — депрессия, тревожность и ожирение, порождаемые высоким уровнем социального стресса, могут быть решены простым возвращением к природе: переходу на грубую и низкокалорийную пищу, снижением уровня комфорта и бытовых удобств, включением в свой распорядок дня интенсивных физических нагрузок.

Управление поведением

Во все времена люди искали способы управлять поведением масс. Рейтинги Топ-10 журнала «Наука в мире» показывают, что мировая наука вплотную приблизилась к реализации этой идеи. По крайней мере, результаты произвольной активации тех или иных групп нервных клеток с помощью искусственно встраиваемых светочувствительных ионных каналов дают принципиальную возможность управления поведением в модельных организмах.

В нейроны мухи ученые встроили светочувствительный белок бактерий — родопсин — соединенный с белком ионного канала²⁷. В итоге поведением мух стало возможно управлять, облучая их светом определенной длины волны. В зависимости от конкретных нейронов, в которые встраивали «выключатель», одних мух удавалось иммобилизовать, у других вызвать простой рефлекс, а у третьих даже запустить такой сложный процесс, как ритуал ухаживания. Правда, этот ритуал принуждаемые светом самцы исполняли в обратной последовательности.

Аналогичный подход реализовали на мышах. В данном случае исследованию подверглись структуры мозга, отвечающие за врожденное восприятие запахов — кортикальные ядра миндалевидного тела²⁸. Если модифицированные ионные каналы активировали при предъявлении врожденно-неприятного запаха, то дальше мыши в ответ на кодовый свет демонстрировали поведение, характерное для реакции на отвратительный запах. Если же первым запахом был врожденно-привлекательный аромат, то поведение мышей было прямо противоположным.

*Д. С. Андрюк,
руководитель аналитической группы РАСН*

²² «Механизм депрессии». Топ-10, «Наука в мире» №13 (2014), реферат на стр. 35. Оригинальная публикация: β -catenin mediates stress resilience through Dicer1/microRNA regulation. Caroline Dias, et al. Nature. Vol. 516. No 7529. P. 51–55.

²³ «Гормон трудотерапии». Топ-10, «Наука в мире» №9 (2014), реферат на стр. 41. Оригинальная публикация: Physical exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects are mediated by the adipocyte hormone adiponectin. Suk Yu Yau, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15810–15815.

²⁴ «Мухи-зомби». Топ-10, «Наука в мире» №3 (2014), реферат на стр. 61. Оригинальная публикация: Channelrhodopsin-2-XXL, a powerful optogenetic tool for low-light applications. Alexej Dawydw, Ronnie Gueta, Dmitriy Ljaschenko, Sybille Ullrich, Moritz Hermann, Nadine Ehmann, Shiqiang Gao, André Fiala, Tobias Langenhan, Georg Nagel, Robert J. Kittel. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13972–13977.

²⁵ «Инстинкты и запахи». Топ-10, «Наука в мире» №10 (2014), реферат на стр. 36. Оригинальная публикация: The participation of cortical amygdala in innate, odour-driven behavior. Cory M. Root, et al. Nature. 2014 Vol. 515. No 7526. P. 269–273.

²² «Стресс отупляет?». Топ-10, «Наука в мире» №4 (2014), реферат на стр. 23. Оригинальная публикация: Ultradian corticosterone pulses balance glutamatergic transmission and synaptic plasticity. Ratna Angela Sarabdjitsingh, Julie Jezequel, Natasha Pasricha, Lenka Mikasova, Amber Kerkhofs, Henk Karst, Laurent Groc, Marian Joëls. PNAS. Vol. 111. No 39. P. 14265–14270.

²³ «Депрессия, стресс и иммунитет». Топ-10, «Наука в мире» №10 (2014), реферат на стр. 42. Оригинальная публикация: Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress. Georgia E. Hodes, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 45. P. 16136–16141.

²⁴ «Ингибитор памяти». Топ-10, «Наука в мире» №12 (2014), реферат на стр. 31. Оригинальная публикация: Histone H2A.Z subunit exchange controls consolidation of recent and remote memory. Iva B. Zovkic, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7528. P. 582–586.

Машина для складывания ДНК-оригами

Ученым удалось объединить инженерные концепции проектирования механизмов и принципы ДНК-оригами

ДНК-оригами — новая технология направленной сборки молекул ДНК в заранее рассчитанные и смоделированные объекты. Она также используется для точного проектирования и изготовления самоорганизующихся наноустройств. Такие конструкции могут быть как плоскими, так и объемными — сложными трехмерными структурами. Процесс сборки ДНК-оригами разработан недавно, но уже показал огромный потенциал для использования в технических и медицинских наноприложениях. Процесс самосборки молекул ДНК в направлении снизу вверх представляется особенно перспективным направлением, но реализация сложного движения сборочных машин на наноуровне остается проблемой. До настоящего времени усилия ученых были сосредоточены в основном на разработке статических объектов или структур при малых перемещениях и/или незадаанных траекториях движения узлов механизма.

Аспиранты и студенты Университета штата Огайо под руководством Александра Марраса смогли объединить

инженерные концепции проектирования механизмов и принципы ДНК-оригами для создания наноразмерных механических узлов со сложным движением в одном, двух и трех направлениях. Молодые ученые не только разработали и описали, но и уже изготовили программируемую машину с гибкими сочленениями, способными совершать как линейные, так и вращательные движения. Все механизмы работают на наноуровне. В процессе ДНК-оригами эти механические узлы соединяют жесткие компоненты двухцепочечной ДНК и гибкие компоненты одноцепочечной ДНК. Продольное движение ограничено одной степенью свободы, но комбинация разных узлов позволяет совершать трехмерные перемещения с настраиваемой гибкостью и траекториями. Например, кривошипный механизм с ползунком способен совершать вращательные и линейные движения, механизм Беннетта перемещается между уплотненным пучками и каркасом по трехмерной траектории. Наконец, возможна трансформация ранее использованной конструкции благодаря распределенной активации сцепления исходных цепочек ДНК, причем такие обратимые конформационные изменения всей структуры происходят в кратчайшие сроки.

Источник: *Programmable motion of DNA origami mechanisms*. Alexander E. Marras, et al. PNAS doi: 10.1073/pnas.1408869112

Новый путь использования энергии водородных связей

Создание бифункционального катализатора реакций гидрирования-дегидрирования углеводов открывает новое направление в области сохранения энергии

Реакции гидрирования и дегидрирования занимают особое место в органической химии, поскольку используются в самых различных областях применения углеводов. В результате дегидрирования происходит отщепление водорода от молекулы органического соединения, при гидрировании, наоборот, присоединение. Обратимость каталитической реакции дегидрирования-гидрирования уже давно была желанной целью ученых в области гомогенного катализа. Только недавно использование энергии образующихся и разрушающихся водородных связей привлекло внимание ученых с точки зрения сохранения и накопления энергии. Хотя известны катализаторы, которые участвуют в обеих реакциях, их количество и условия применения достаточно часто различаются из-за разнообразия формируемых связей (C–H/O–H/N–H и C=O/C=N/H–N). Использование бифункционального катализатора смогло бы существенно упростить технологию процессов, связанных с хранением энергии.

Группе американских ученых, которую возглавлял Питер Бонитатибус-младший из Chemical & Environmental

Systems Organization, удалось подобрать такой катализатор. Металлоорганические комплексы железа и иридия способны действовать как единые обратимые катализаторы дегидрирования спиртов до карбонильных соединений. В ходе предложенной авторами реакции происходит обратимое безакцепторное дегидрирование вторичных спиртов и диолов на клещевидных комплексах железа и обратимое окислительное дегидрирование первичных спиртов/восстановления альдегидов с отдельной передачей протонов и электронов комплексам иридия. На основе такой схемы реакции можно разрабатывать обратимые электрокатализаторы для топливных элементов, в которых будет происходить парциальное окисление (дегидрирование) гидроксилсодержащего топлива.

Подобные возможности, как считают ученые, определяют сразу две стратегии, которые позволят получать химическую энергию из жидких углеводов. В применяемом топливе относительно высокое содержание водорода, а инфраструктура его добычи, переработки и распределения хорошо развита практически повсеместно. Экономически эффективные реакции гидрирования и дегидрирования способны помочь в решении растущей потребности в хранении энергии, генерируемой возобновляемыми источниками, такими как ветрогенераторы и солнечные батареи, эффективная работа которых существенно зависит от природных условий.

Источник: *Reversible catalytic dehydrogenation of alcohols for energy storage*. Peter J. Bonitatibus, et al. PNAS. doi: 10.1073/pnas.1420199112

Сразу две российские инновации в МРТ-диагностике

Минимум гелия для охлаждения и использование гиперполяризованных газов позволяют сильно расширить область приложения ядерно-магнитного резонанса в медицинской диагностике

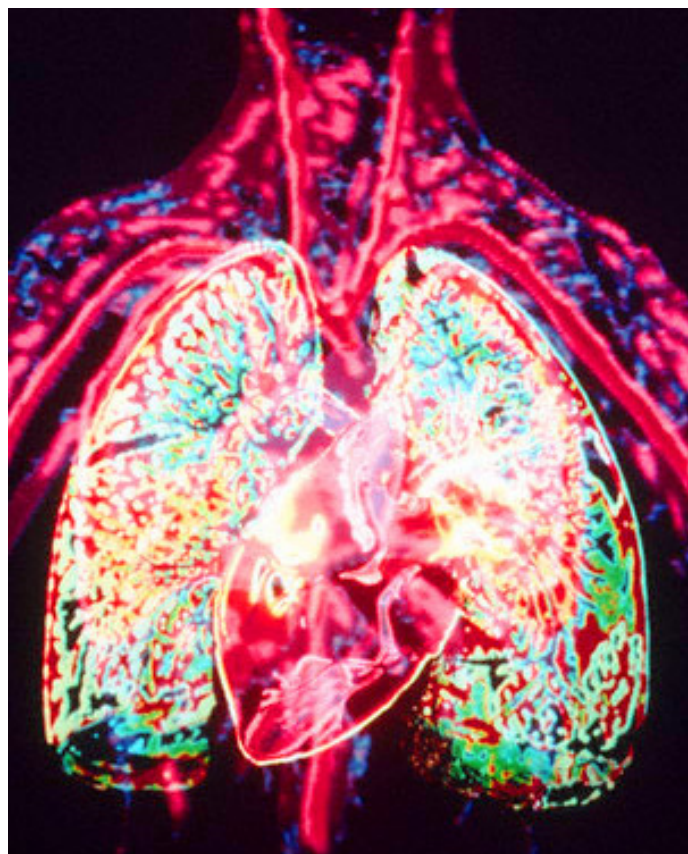
Феномен ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) используется в магнитно-резонансных томографах (МРТ) для точной и безопасной диагностики самых различных нарушений человеческого организма. Практически все МРТ-комплексы производятся за рубежом, они сложны для изготовления и, соответственно, стоят очень дорого. Помимо этого, перед всеми разработчиками стоит большая научная проблема — уменьшение использования жидкого гелия для охлаждения сверхпроводящего магнита при эксплуатации МРТ-комплексов.

Одна из наиболее перспективных альтернатив жидкому гелию — охладители особого типа, так называемые криогенные рефрижераторы (криорефрижераторы). Они представляют собой модификации обычных холодильников, в которых привычный нам фреон заменяется газообразным гелием. Если обычный холодильник может замораживать содержимое до минус 80 °С, то криорефрижераторы позволяют охладить свою «начинку» до температуры 4 К (около минус 270 °С). Такие «холодильники» подключаются к магниту — катушке из сверхпроводника — и промораживают всю конструкцию.

По сообщению Агентства информации «ФИАН-информ», три года назад группа ученых Физического института им. П. Н. Лебедева РАН (ФИАН) под руководством доктора физико-математических наук Евгения Демикова решила заполнить пустующую нишу на рынке медицинской аппаратуры и изготовила первый отечественный томограф ортопедического типа (пока в компактном варианте) с гелиевой системой охлаждения для визуализации и диагностики состояния конечностей и суставов. В его конструкции использован сверхпроводящий соленоид с получением магнитной индукции в рабочей зоне 1,5 Тл. Этот компактный томограф стал первым шагом на пути к полностью безгелиевой технологии, поскольку позволяет экономить до 400 л дорогостоящего гелия ежегодно.

При создании нового томографа российский ученый удалось достичь необычайной точности изображений — до 0,6 мм, благодаря чему появилась возможность различать мельчайшие детали человеческого организма, ранее не доступные для визуализации.

Рабочий вариант МРТ-комплекса будет изготовлен в соответствии с параметрами, привычными для врачей. Напряжение магнитного поля составит 1,5 Тл, диаметр туннеля для размещения пациента — 60 см (в несколько раз больше, чем у ортопедического томографа). Таким образом сделан большой шаг на пути к безгелиевой технологии производства МРТ.



МРТ легких

Второй прорыв в диагностике с помощью МРТ совершили новосибирские ученые. На этот раз областью приложения их инноваций стала диагностика легких — одного из «темных» мест для сегодняшней магнитно-резонансной томографии. Ограничением использования МРТ в пульмонологии является невозможность визуализировать бронхоальвеолярную ткань и ее диффузные изменения. Такое применение МРТ легких связано с недостаточной дифференциацией ячеистой структуры бронхоальвеолярной ткани. Эти ограничения объясняются тем, что в традиционных аппаратах использовался сигнал ЯМР протонов воды и жиров, присутствующих в живых тканях. Однако большая часть объема легких занята воздухом, и в этом случае чувствительность обычного МРТ очень низка.

В Новосибирске была успешно осуществлена МРТ-визуализация различных объектов, заполненных гиперполяризованными газами. Существенным продвижением стала разработка метода производства гиперполяризованных газов с помощью гетерогенного катализа и их применение в МРТ. Благодаря использованию нового метода на обычном клиническом томографе были получены трехмерные МРТ-изображения объектов, заполненных поляризованным пропаном, с очень высоким пространственным разрешением. Это достижение, не имеющее аналогов в мировой практике, свидетельствует о возможности МРТ-диагностики человеческого легкого, которая является намного более информативной, чем флюорография, к тому же лишена ее главного недостатка — облучения человеческого организма рентгеновскими лучами.

Источники: На пути к безгелиевому томографу. АНИ «ФИАН-информ»; «Такой чувствительный ЯМР». Наука из первых рук. 5 (59). 2014.

Темная материя хранит свои тайны



О темной материи и Вселенной — от ее происхождения до наблюдаемого сейчас расширения — рассказывает новый собеседник журнала «Наука в мире» — Алексей Александрович Старобинский, один из ведущих астрофизиков России и мира, автор инфляционной модели ранней Вселенной, академик РАН.

— Алексей Александрович, главная тема практически всех Ваших выступлений — это, конечно, теория инфляции. Но если рассмотреть другие направления Вашей работы, какое из них Вы считаете самым интересным и важным?

— Если не считать инфляционной модели Вселенной, то самой важной для меня темой является теория темной энергии. Точнее говоря, ее современная форма, которая по эффективной плотности энергии составляет более 70% нашей Вселенной. И хотя ее сущности мы не знаем до сих пор, некоторые свойства темной энергии установлены довольно неплохо. Речь, конечно, идет лишь о ключевых характеристиках — гравитации и структуре тензора энергии-импульса. Исследование этих свойств современной темной энергии — второе большое направление моей работы.

Простейшей моделью темной энергии является космологическая константа, впервые появившаяся еще в уравнениях Эйнштейна. И надо сказать, что пока отклонений от нее мы не наблюдаем: все ключевые физические свойства темной энергии соответствуют этой постоянной с точностью порядка 10%. Это не-

большое отклонение вполне допустимо в рамках современной наблюдательной астрономии. Однако в результате получается, что в понимании природы темной энергии мы со времен Эйнштейна не сильно продвинулись, и его константа до сих пор остается для нас стандартной моделью.

Интересно тут другое: множество теоретических работ показывает, что по своим ключевым физическим свойствам современная темная энергия качественно похожа на первичную темную энергию, ту, которая на ранних этапах существования Вселенной «расталкивала» ее, обеспечивая инфляцию. Однако эта первичная темная энергия была неустойчива и в конце концов «распалась», в этом мы сегодня абсолютно убеждены. Поэтому естественно предположить, что и нынешняя темная энергия также нестабильна, и это должно проявиться в ее отклонениях от той величины, которую предлагает космологическая постоянная.

Конечно, эти отклонения могут быть очень малы. Даже первичная темная энергия, насколько мы знаем, отличалась от точной космологической постоянной на весьма незначительную

величину. Однако отличия существовали — и с большой вероятностью можно сказать, что они имеются и сегодня. Поэтому поиск отклонений современной темной энергии от «вечной, неизменной и стабильной» космологической постоянной Эйнштейна сегодня является одной из актуальных задач наблюдательной астрономии. Мы же, как теоретики, ищем и предлагаем свойства, по которым эти отклонения можно искать с помощью наземных и космических инструментов.

Понятие темной энергии появилось для объяснения ускоренного расширения Вселенной в современную эпоху. Обладая отрицательным давлением, она «противодействует гравитации», однако какова ее природа — до сих пор неизвестно.

— Эти отклонения должны носить локальный или глобальный характер?

— Тут надо вспомнить одно из ключевых отличий темной энергии от темной материи, которая также пока что может наблюдаться лишь косвенно, по ее гра-

витационному воздействию на обычное, видимое вещество. Так вот, в отличие от темной материи, которая склонна «скупиваться», образуя весьма обширные и массивные сгустки, темная энергия распределена по Вселенной однородно.

Она присутствует и сейчас вокруг нас с вами, в этой комнате, просто в этом локальном участке плотность темной энергии совсем невелика на фоне плотности обычной материи. Однако в масштабах всего космоса она, даже «размазанная» по нему таким тонким слоем, куда более весома, чем и обычная и темная материя вместе взятые. Учитывая все сказанное, отклонения темной энергии от космологической константы, которые мы ожидаем найти, должны быть глобальны.

Можно сформулировать это и иначе. Под темной энергией мы понимаем именно ту часть энергии Вселенной, которая распределена в ней равномерно. Разные модели могут рассматривать ее по-разному: и как физическое поле, и как космологическую константу, и как форму гравитации. Но она обязательно равномерна и, соответственно, все ее изменения носят глобальный характер.

— *И все-таки, космологическая постоянная — это, по большому счету, чистая математическая абстракция. Существуют ли гипотезы о реальном физическом смысле темной энергии, чем бы она ни была?*

— Теорий на этот счет много, и поделиться между ними, скорее всего, помогут именно результаты измерений отклонения темной энергии от космологической константы. И в этом смысле вы совершенно правы: константа — лишь часть уравнения. Как говорят в высокой науке, «приписать» ее к какому-то определенному физическому феномену еще предстоит.

Замечу, что само по себе количество энергии, заключенной в ней, просто колоссально — оно больше энергии всех остальных известных видов материи вместе взятых. Другое дело, что не всякую энергию удастся использовать. Мы пока что умеем извлекать часть тепловой энергии, а вот то, что заключено в космологической постоянной, сегодня остается недоступным. Но это лишь сегодня — и как знать, как ситуация разовьется в будущем?..

— *В чем же конкретно состоят поиски долгожданного отклонения величины темной энергии от космологической*

константы? Это работы по дальнейшему уточнению постоянной Хаббла?

— Тут нужно уточнить, что современная постоянная Хаббла характеризует скорость расширения Вселенной именно сегодня. Если же говорить об этом процессе как изменяющемся со временем, то правильнее будет говорить о функции Хаббла. Именно эта функция интересует нас в рамках изучения темной энергии, и этим астрономы, конечно, активно занимаются, все тщательнее «измеряя» скорость расширения Вселенной на разных этапах ее существования.

Однако существует и второй путь для наблюдений, позволяющий проводить даже более чувствительные измерения. Дело в том, что если рассматривать видимую материю Вселенной на больших масштабах, мы можем заметить, что неоднородности в ее распределении со временем должны увеличиваться. Из этих неоднородностей произошли и галактики, и скопления, и звезды, и планеты и, в конце концов, мы с вами. Но если мы достаточно точно измерим скорость их роста как функцию от времени (или красного смещения), это позволит нам с помощью расчетов перейти к темной энергии.

— *Вы упомянули о качественном сходстве современной темной энергии с первичной, реликтовой. В чем состоит это сходство, а чем они отличаются?*

— Это сходство именно качественное, количественно же — по плотности эффективной энергии — современная темная энергия, конечно, гораздо «слабее». Просто потому что Вселенная с тех

Инфляционная модель Вселенной предполагает, что в первые мгновения своего существования она расширялась быстрее, чем это предполагается классической моделью Большого взрыва и «горячей Вселенной». При таком быстром расширении она, с одной стороны, сумела сохранить свою изотропность на больших масштабах, а с другой — имевшиеся в ней квантовые флуктуации «выросли», положив основу структурной иерархии организации Вселенной, от галактик до сверхскоплений. Инфлатон является гипотетической частицей инфляционного поля (или реликтовой темной энергии), которое и вызывало расширение.

пор заметно увеличилась, и эта энергия распределилась по ней. Сходство же их состоит именно в базовых свойствах: в отсутствии анизотропии, внутренней структуры, собственных частиц...

Отсюда, кстати, и следует, что многие из теоретических моделей, которые были разработаны нами для теории инфляции, можно применять и для описания темной энергии. Конечно, они нуждаются для этого в определенной модификации, в изменении коэффициентов и т. д. Но по своей математической структуре это будут те же уравнения и формулы.

В частности, одна из принятых сегодня моделей темной энергии, которая носит название «квинтэссенции», по своей математической сути — ни что иное, как знакомый нам уже не одно десятилетие инфлатон. Можно даже сказать, что «квинтэссенция — это инфлатон сегодня».

— *Раз уж мы перешли к инфляции, хотелось бы вспомнить одну из основных научных интриг 2014 года. Я имею в виду результаты наблюдений проекта WISEP2, которые поначалу были интерпретированы как подтверждение инфляционной теории, однако позднее оказались артефактом.*

— Еще весной, когда участники WISEP2 сообщили о своем открытии, я говорил, что такие выводы преждевременны. Ведь что было сделано в реальности? В поляризации древнейшего из доступных нам источников — реликтовом излучении — обнаружена определенная В-мода, которая, по расчетам, должна свидетельствовать о существовании первичных гравитационных волн — «следов» процесса инфляции.

Однако наблюдения WISEP2 были проведены лишь на одной длине волны. Этого недостаточно для того, чтобы ответственно утверждать о том, что мы видим проявления именно нашего эффекта. Аналогичные проявления могли возникнуть и в результате взаимодействия реликтового излучения с межзвездной пылью. Конечно, измерения проводились в направлении полюса нашей галактики, в котором, как ожидается, пыли практически нет (почти вся она концентрируется в плоскости галактического диска). Вклад этой пыли должен быть крайне мал.

Но мала и сама В-мода. Чтобы представить цифры, о которых идет речь, вспомним, что примерная температура самого

реликтового излучения составляет около 2,7 К. Неоднородности в ней имеют величину примерно 30 мкК. Достаточно ярко выраженная Е-мода поляризации меньше ее на порядок — несколько микрокельвин — ну а нужная для наших целей В-мода — еще на порядок.

Поэтому в работе, опубликованной учеными, работающими с космическим телескопом Planck в сентябре (Planck intermediate results. XXX. The angular power spectrum of polarized dust emission at intermediate and high Galactic latitudes. . Adam, et al. arXiv:1409.5738 — Red.), они сообщили о результатах аналогичных измерений В-моды в той же области неба, но на другой длине волн. Как раз в той, на который приходится максимум эффекта межзвездной пыли. И если аппроксимировать их данные на длину волны, использованную в VICEP2, то весь замеченный эффект можно отнести только за счет действия пыли.

Другое дело, что аппроксимация — это некоторое приближение, которое вполне может содержать ошибки. Поэтому данные VICEP2 могут быть связаны с пылью как целиком, так и лишь частично. Чтобы установить это, потребуются дополнительные наблюдения. Пока же мы, фактически, вернулись к тому, что знали и до VICEP2. Поэтому следующим этапом будет совместная работа команд VICEP2 и Planck, которые будут действовать уже не просто параллельно, а совместно. Мы, теоретики, готовы к разным вариантам развития событий.

Эту ситуацию можно сравнить с поисками бозона Хиггса. Теория предсказывала его существование, называла верхнюю и нижнюю возможные границы его массы, но не могла дать конкретную цифру, которая в итоге была установлена (125 ГэВ). Аналогично, и мы можем предсказать, что реликтовые гравитационные волны должны были существовать и иметь определенные пределы, но дальше — все зависит от конкретной теоретической модели.

В рамках этих исследований уже прорабатываются наблюдательные эксперименты нового поколения — и в США, и в Евросоюзе. Во втором, который реализуется той же командой, которая работала с телескопом Planck, участвую и я, и некоторые мои коллеги из России. Впрочем, это задача даже не на короткое время — реализации проекта вряд ли стоит ждать в ближайшие годы, и многое в нем будет зависеть от результатов, которые удастся получить на том же Planck, на

космическом рентгеновском телескопе INTEGRAL и других инструментах.

— *INTEGRAL — проект международный. «Международной» можно назвать и саму инфляционную модель, в разработке которой с Вами участвовали эмигрировавший из СССР в Америку Андрей Линде, и уже «настоящий» американец Алан Гут. Каков вклад каждой из сторон в эту теорию? И как вообще получилось, что Вы со своим одногруппником Андреем Линде вместе пришли к схожим идеям?*

— Отвечая на этот вопрос, я обычно говорю, что мы пришли к одной цели, двигаясь разными путями. Я шел дорогой «чистой» астрофизики и теории гравитации, а Линде отталкивался от физики частиц. Думаю, что такие космологические проблемы настолько фундаментальны, что к ним рано или поздно приходят все теоретики, независимо от конкретного направления их работы.

Но хотя и пришли мы разными путями, с тех пор нам удалось весьма плодотворно поработать вместе. Было опубликовано несколько цитируемых статей — в частности, с гипотезой о том, как распад поля инфлатонов мог приводить к появлению других, «обычных» частиц.

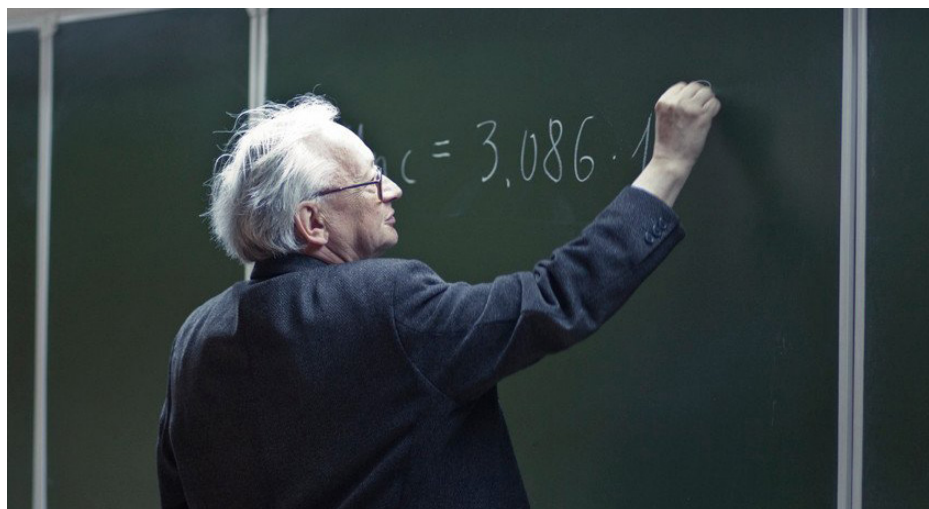
— *Получается, что инфлатон можно назвать «прародителем» всех частиц?*

— Да, и это справедливо в рамках всех существующих теорий инфляции. К концу этого периода во Вселенной вся энергия содержится в инфлатонах, и лишь после их распада появляются другие частицы. Разница в разных теоретических подходах затрагивает лишь детали этого процесса.

— *Насколько я знаю, сама идея об инфляции, как одной из ранних стадий развития Вселенной, прозвучала еще до ваших работ?*

— Действительно, сходную гипотезу высказал еще советский исследователь Эраст Глинер. Об этой идее слышали и такие великие ученые-космологи, как академики Зельдович и Сахаров, — но оба считали ее «непроходной», и их можно понять. Во-первых, Глинер не мог предложить внутренне последовательной модели появления и развития инфляции. Во-вторых, он не смог развить ее до той формы, которая позволяла бы провести хоть какие-то проверки с помощью наблюдений. Эти проблемы удалось решить лишь нам.

Беседовал Роман ФИШМАН

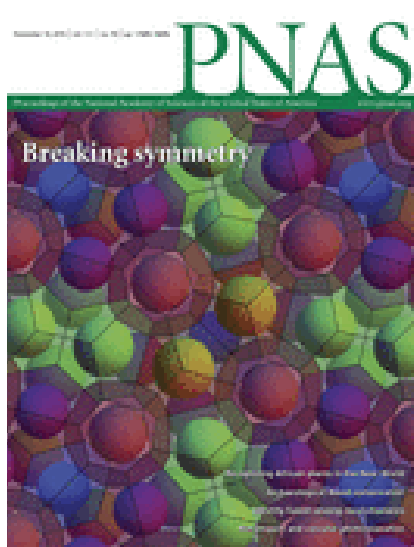


Алексей Александрович Старобинский — российский физик-теоретик, академик РАН, главный научный сотрудник Института теоретической физики им. Л. Д. Ландау РАН. Совместно с академиком Яковом Зельдовичем получил первые указания на существование в окрестностях вращающихся черных дыр явления, аналогичного позднее открытому излучению Хокинга, которое существует и для невращающихся черных дыр. Совместно с Аланом Гутом и Андреем Линде стал основоположником модели ранней Вселенной с инфляционной стадией. Лауреат медали Оскара Клейна Шведской Королевской академии наук, медали Амальди Итальянского гравитационного общества, премии Кавли и множества других наград. Член редколлегий ряда отечественных и зарубежных академических изданий, один из самых высокоцитируемых ученых России.

Vol. 516 No 7531.
18 декабря 2014 года



Vol. 111. No 50.
16 декабря 2014 года



Vol. 346. No 6216.
19 декабря 2014 года



Nature · PNAS · Science: рефераты статей

15 Естественные и точные науки

- 15 Физика и астрономия
- 17 Биологические науки
- 37 Математика
- 38 Науки о земле и смежные экологические науки

42 Медицинские науки и общественное здравоохранение

- 42 Фундаментальная медицина
- 48 Клиническая медицина

51 Гуманитарные науки

- 51 История и археология

52 Техника и технологии

- 52 Промышленные биотехнологии
- 54 Технологии материалов
- 55 Химические технологии
- 56 Экологические технологии

57 Социальные науки

- 57 Психологические науки
- 58 Социальная и экономическая география
- 59 Социологические науки
- 61 Экономика и бизнес

Сферичность и нарушение симметрии при формировании фаз Франка – Каспера в однокомпонентных материалах

Sphericity and symmetry breaking in the formation of Frank–Kasper phases from one component materials. Sangwoo Lee, Chris Leighton, Frank S. Bates. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 17723–17731.

Фазы Франка – Каспера – это структуры с тетраэдрической упаковкой, возникающие во многих материалах, вплоть до интерметаллидов и самособирающихся мягких материалов. Они демонстрируют сложные разнообразия ячеек Вигнера – Зейца с разногранными полиэдрами, формируя важное связующее звено между простыми плотно упакованными периодическими кристаллами с одной стороны и квазипериодическими кристаллами с другой. Недавно была обнаружена σ -фаза Франка – Каспера в 2- и 4-блочных полимерах. В связи с этим экспериментально исследовано таяние полиизопрен-*b*-лактиддиблоксополимера. Измерялись упорядоченное и неупорядоченное состояния, динамика упорядочивания, сверхохлажденное неупорядоченное состояние, процесс стеклования. Данные анализа рентгеновского рассеяния на малых углах и механической спектроскопии показывают ранее не обнаруженную конкуренцию между тенденцией к формированию самособирающихся частиц со сферической симметрией и необходимостью заполнения пространства с однородной плотностью в рамках, заданных решеткой (т. е. избегать термодинамически не выгодных пустот). Эта конкуренция ведет к фазовому переходу от объемно-центрированной кубической (пространственная группа $Im\bar{3}m$) к тетрагональной σ -фазе Франка – Каспера (группа $P4_2/mnm$). При этом выявлены неожиданные аналогии между нарушением симметрии посредством обмена массой в сополимерных цепях при фазовом переходе в диблоксополимерах с одной стороны и нарушением симметрии в некоторых металлах и сплавах (таких как марганец и уран) посредством обмена зарядом – с другой. Рассмотрены свойства обратной решетки в металлах и интерметаллидах. Описаны процессы фазовых переходов при охлаждении расплава Mn, заканчивающиеся основным состоянием α -Mn, характеризующимся нарушением симметрии из-за зависящего от спина перераспределения зарядов. Описана аналогичная ситуация для урана. Показаны параллели между зоной Джонса в обратной решетке для металлической фазы и ячейкой Вигнера – Зейца в реальном пространстве для блок-полимера. Таким образом, прослежены аналогичные связи для роли сферичности в реальном пространстве для полимерных систем и сферичности в обратном пространстве для формирования поверхности Ферми при ограничениях кристаллической решетки металлических систем, таких как интерметаллические соединения и сплавы. Это устанавливает новые связи между несопоставимыми ранее классами материалов и улучшает понимание сложной кристаллизации, опираясь на взаимодействие твердого и мягкого вещества. Одновременно возникает сомнение, что нарушение симметрии, ведущее к формированию структур с уменьшенной симметрией (возможно даже квазипериодических кристаллов) требует частиц с разными предопределенными формами и/или размерами.

А. В. Якименко

О происхождении внутренней области ранней Солнечной системы говорят аномалии изотопов серы в дифференцированных протопланетах

Early inner solar system origin for anomalous sulfur isotopes in differentiated protoplanets. Michael A. Antonelli, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 17749–17754.

Исследование посвящено изотопному составу серы в магматически дифференцированных метеоритах – древнейших образцах изверженных пород в Солнечной системе. Так называемые «магматические» железные метеориты предположительно связывают с ядрами магматически дифференцированных протопланетных тел, в то время как «немагматические» железные метеориты считают образцами локальных расплавов, возникших в результате импактных событий на поверхности недифференцированных (хондритовых) протопланетных родительских тел. Ахондритовые метеориты аномально обогащены ^{33}S по отношению к хондритовым, что связывают с фотохимическими процессами, имевшими место в околосолнечной туманности на ранних этапах развития Солнечной системы. Однако все, что говорилось о фотохимических реакциях в протопланетном облаке, было чисто умозрительным из-за отсутствия фактов, которые могли бы подтвердить первичный изотопный состав S в Солнечной системе. Не были обнаружены и материальные подтверждения аномально обедненных ^{33}S фаз. В работе показано, что дифференцированные железные метеориты (группа IIIIF) демонстрируют аномальное обеднение ^{33}S ($< -0,02\%$), в то время как для железных метеоритов других групп характерно обогащение ^{33}S . Этот факт, в совокупности с сопряженной изменчивостью ^{36}S и ^{33}S , хорошо объясняется в рамках фотохимической гипотезы (Лайман-альфа Солнца, вызывающее фотолиз газообразного H_2S в околосолнечной туманности), в соответствии с которой дифференцированные планетезимали унаследовали S, высвободившуюся в ходе фотохимических реакций из газового облака внутренней области ранней Солнечной системы ($< \sim 2$ а. е.). Полученное в результате исследования подтверждение обедненности раннепланетного облака ^{33}S позволяет предположить, что начальный состав внутренней области Солнечной системы был хондритовым, соответствовавшим составу Земли, Луны, Марса и немагматических железных метеоритов группы IAB. Дифференцированные же протопланеты, скорее всего, образовались в результате аккреции вещества в условиях УФ-излучения и высокой летучести S. Диапазон масс-независимых изотопных отношений S отражает пространственные и временные изменения, происходящие под влиянием фотохимических процессов. Относительная корреляция между $\Delta^{33}\text{S}$ и ^{182}Wf - ^{182}W возрастом сегрегации ядер протопланет предполагает, что оба процесса были обусловлены одними и теми же факторами, такими как местоположение планетезимали внутри околосолнечной туманности и состав летучих. Предполагается, что низколетучие материалы первыми агрегировались из протопланетного облака в силу их более высокой плотности. Судя по изотопным данным S, магматические железные и ахондритовые родительские тела формировались в ближайшей к Солнцу области, где высокие температуры и потоки фотонов обусловили возникновение в ходе фотолиза газовой фазы аномальных изотопных отношений S.

В. В. Стрекопытов

Свойство инвариантности волнового рассеяния на неупорядоченной среде

Invariance property of wave scattering through disordered media. Romain Pierrat, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 17765–17770.

Фундаментальной идеей теории диффузных случайных блужданий является понятие независимости средней длины траектории в конечной открытой системе от деталей процесса диффузии. Средняя длина траектории зависит только от геометрии границ системы и не связана со средней длиной свободного пробега. В работе в явном виде описано поведение волнового транспорта в разупорядоченной рассеивающей среде. Рассмотрено уравнение переноса излучения с учетом случайным образом распределенных в среде резонансных непоглощающих рассеивающих диполей. К дисперсионной форме уравнения переноса излучения, выведенной из уравнения Бете – Солпитера, применено преобразование Фурье. Таким образом, получено в компактной форме уравнение для времени пребывания траектории в среде. С применением метода Монте-Карло путем подстройки ширины резонансных линий диполей численно смоделированы как ситуация нерезонансной, так и резонансной среды. Результаты для нерезонансного случая показывают независимое от рассеивающих свойств среды среднее время. Показано, что эта инвариантность связана с балансом проходящего и отраженного света. В случае резонансной среды ситуация иная – есть существенная частотная зависимость времени пребывания траектории, а

следовательно и зависимость от рассеивающих свойств среды. При этом с введением энергетической скорости показано, что инвариант для резонансной среды имеется, но это не время, а расстояние. Более того, расстояние является инвариантом и для нерезонансного случая, при этом энергетическая скорость становится постоянной скоростью в стандартном формализме случайных блужданий. Показана обусловленность инвариантности длины балансом проходящего и отраженного света. Отмечено, что все изложенное выше опирается на уравнение переноса излучения, верное для длинного среднего пути (много больше длины волны). Для противоположного случая рассмотрена полная двумерная форма волнового уравнения для стационарного рассеяния света в терминах уравнения Гельмгольца. Время задержки стационарного рассеивающего собственного состояния системы получено численным моделированием для системы из двумерных круглых непересекающихся и непроницаемых рассеивателей. Рассмотрены предельные состояния – баллистической неупорядоченной системы и системы с локализацией Андерсона. Показана инвариантность характерного времени для этих состояний по отношению к внутренним свойствам среды. Таким образом, на основе теории рассеяния показано наличие инвариантов для волнового транспорта через неупорядоченную среду. Свойство инвариантности шире теории случайных блужданий и приложимо в очень удаленных друг от друга областях науки – от движения муравьев до теории ядерного рассеяния. Обсуждены потенциальные экспериментальные реализации с применением светового поля в разупорядоченной среде.

А. В. Якименко

Восстановление популяций крупных хищников в современных европейских ландшафтах, где доминирует человек

Recovery of large carnivores in Europe's modern human-dominated landscapes. Guillaume Chapron, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6216. P. 1517–1519.

Восстановление популяций крупных хищников в Европе — это серьезная задача, решаемая в рамках программ по восстановлению биоразнообразия. Столетиями крупные хищники вызывали у людей страх и враждебное отношение. Не удивительно, что численность их в густонаселенных районах постоянно снижалась. Сегодня задача восстановления популяций крупных хищников требует объединения усилий всех европейских стран, учитывая то, что они живут на больших территориях и не признают государственных границ. Авторы работы, огромный международный коллектив ученых, собрали сведения о прошлом и текущем состоянии популяций 4 видов крупных хищников, обитающих на территории современной Европы — это бурый медведь (*Ursus arctos*), евразийская рысь (*Lynx lynx*), серый волк (*Canis lupus*) и россомаха (*Gulo gulo*). Несмотря на две главные причины кризиса биоразнообразия — перенаселенность территорий человеком и сверхпотребление, — на 1/3 территории Европы до сих пор живут крупные хищники. Популяции некоторых из них и в XXI в. не только сохраняются, но и увеличиваются. Основные причины такого успеха — охранное законодательство европейских стран, поддерживающее общественное мнение, и наработанные практики сосуществования на единой территории людей и крупных хищников. Основная дискуссия разворачивается вокруг вопроса, какую принять концепцию сосуществования между человеком и крупными хищниками. Существует североамериканская модель разделения (люди живут отдельно, животные живут отдельно). Эта модель сегодня принята во многих странах Азии и Африки. В соответствии с моделью разделения крупные хищники должны жить только в пределах хорошо управляемых охраняемых территорий. Другая модель (модель сосуществования) предполагает возможность проживания людей и крупных животных на совместной территории. Эта модель тесно пересекается с концепцией сохранения природных ландшафтов. Таким образом, мы имеем дело с дихотомией глобальных моделей (разделения земель и совместного использования земель), рассматриваемых в контексте сохранения биоразнообразия. Главный вывод, который делают авторы по результатам исследования — крупные хищники могут сосуществовать рядом с человеком в современных ландшафтах Европы и даже успешно развиваться. В частности, такие виды, как бурый медведь и серый волк, обитают даже на территориях, где плотность населения очень велика. И волков на территории Европы в 2 раза больше, чем в США, в стране, где плотность населения в 2 раза ниже, а территория в 2 раза больше. Уже из этого следует, что модель сосуществования более эффективна с точки зрения сохранения биоразнообразия. Авторы считают опыт европейских стран по сохранению крупных животных успешным и предлагают распространить его на другие регионы.

В. В. Стрекопытов

Характерные черты летней спячки и миграции в сахельских популяциях малярийных комаров

Signatures of aestivation and migration in Sahelian malaria mosquito populations. A. Dao, et al. Nature. 2014. Vol. 516. No 7531. P. 387–390.

Сезон засухи (декабрь — май) в африканской саванне Сахель представляет угрозу вымирания для малярийных комаров, но уже в первые дни сезона дождей (июнь — ноябрь) эти переносчики инфекции появляются вновь. Каким образом они переносят длительную засуху, до сих пор не выяснено. Существуют две основных гипотезы — о летней спячке и о дальней миграции, — но ни для одной из них не найдено достаточно весомых доказательств. В данном исследовании было показано, что одни виды впадают в летнюю спячку, а другие — мигрируют. Авторы проанализировали сезонные циклы численности *Anopheles coluzzii*, *A. gambiae sensu stricto* (s. s.) и *A. arabiensis*. Для этого с сентября 2008 по август 2013 гг. в одной из деревень Сахеля в Мали было отобрано 40195 особей. Статистическая обработка данных показала, что влияние сезонных циклов стабильно, заметно и специфично для каждого вида. Вопреки ожиданиям, динамика циклов была наиболее ярко выражена в засушливый период. В течение этого сезона плотность *A. coluzzii* сильно колебалась и достигала пика. Рост популяций *A. coluzzii* возобновлялся с первыми дождями, что позволяет предположить у них летнюю спячку. Плотность *A. coluzzii* снижалась в октябре, за 4 недели до пересыхания последних водоемов, в которых комары откладывают яйца. Снижение плотности *A. coluzzii* в октябре, вероятно, связано с подготовкой комаров к засухе: в это время они перебираются в укрытия, что сопровождается изменениями в физиологии и поведении. *A. gambiae* s. s. в период засухи обнаружить не удавалось, *A. arabiensis* встречались крайне редко. Фаза роста популяций *A. gambiae* s. s. и *A. arabiensis* начиналась на 2 месяца позже, чем у *A. coluzzii*. В отличие от *A. coluzzii*, в октябре и ноябре они продолжали размножаться и, таким образом, доминировали в конце влажного сезона. Эти наблюдения позволяют предположить их дальнюю миграцию. Рисовые плантации в 150 км к северо-востоку от исследованной деревни — ближайшее влажное, пригодное для размножения место. Таким образом, дальняя миграция необходима *A. gambiae* s. s. и *A. arabiensis* для выживания. Выживание *A. coluzzii* без миграции позволяет им доминировать в изученной местности, поэтому именно они являются основными распространителями малярии. Эту тактику используют и некоторые *A. arabiensis*, вероятно, являющиеся гибридами с *A. coluzzii*. Результаты исследования говорят о значительной дивергенции *A. coluzzii* и *A. gambiae* s. s., которых некоторые исследователи относят к одному виду. Эти процессы дивергенции имеют место на поведенческом, физиологическом и молекулярном уровнях. Одним из важнейших факторов разделения этих видов является климат. Данные о спячке и миграции переносчиков необходимы для предсказания изменения ареала малярии вследствие глобальных климатических перемен и для уничтожения малярии в Африке. Так, даже профилактические меры, направленные исключительно против *A. coluzzii*, могут существенно подавить распространение малярии. Вероятно, наиболее эффективной стратегией является истребление *A. coluzzii*, переживающих засуху в укрытиях. Меры в начале влажного сезона также представляются продуктивными.

А. Л. Братцева

Глобальное расширение охраняемых территорий: компромисс с проектами землепользования и местными интересами

Global protected area expansion is compromised by projected land-use and parochialism. Federico Montesino Pouzols, et al. Nature. 2014. Vol. 516. No 7531. P. 383–386.

Создание охраняемых районов — один из главных инструментов борьбы с глобальным кризисом биоразнообразия, обусловленным фрагментацией и потерей среды обитания животными, а также другими факторами антропогенного давления на природную среду. В соответствии со статьей 11 «Мер по сохранению биоразнообразия», принятых в Айти (Япония) в рамках «Конвенции о биологическом разнообразии», к 2020 г. не менее 17% поверхности суши должны занимать охраняемые районы. Для эффективного сохранения видов важно правильно наметить территории для создания новых охраняемых районов и расширения старых. В работе показано, что у программы развития охраняемых регионов существует большой потенциал, но также существует и определенный риск неэффективного результата, связанный с изменениями в характере землепользования (интенсификация) и несоординированностью действий между странами. Авторы использовали данные о распространении 24757 видов позвоночных, занесенных Международным союзом охраны природы (IUCN) в так называемую «Красную книгу видов, находящихся под угрозой исчезновения», а также о 827 наземных экорегионах, в которых землепользование развито уже сейчас или начнет развиваться до 2040 г. На основе анализа этих данных разработана технология назначения приоритетов для выбора мест под новые охраняемые районы с целью создания глобальной сбалансированной системы сохранения биоразнообразия. Во-первых, показано, что если действительно достичь показателя 17%, при правильном размещении охраняемых районов, общий средний уровень охраны видов животных в мире может повыситься втрое как за счет расширения охраняемых территорий, так и за счет расширения списка охраняемых видов. Во-вторых, если к 2040 г. все проекты по землепользованию будут реализованы, то будет невозможно поддерживать даже сегодняшний уровень охраны биоразнообразия. При этом более 1000 находящихся под угрозой исчезновения видов сократятся в мировом масштабе более чем на 50%. В среднем же сокращение составит 12–16%, а более 2600 видов потеряют более 50% ареала своего обитания. В-третьих, показан разрыв между глобальными приоритетами сохранения биоразнообразия и национальными интересами отдельных стран. Становится очевидным, что неизбежно будет происходить снижение биоразнообразия, пока не будут приняты на международном уровне меры по нахождению баланса между проектами землепользования и сохранением видов животных. Предложенный подход может служить общей схемой регулярной количественной оценки эффективности действий по сохранению биоразнообразия, а также представляет интерес в смысле расширения глобальной сети охраняемых районов и оценки текущих и будущих проектов по использованию земель и природных ресурсов на глобальном, региональном и национальном уровне.

В. В. Стрекопытов

Контроль качества белков на внутренней мембране ядра

Protein quality control at the inner nuclear membrane. Anton Khmelinskii, et al. Nature. 2014. Vol. 516. No 7531. P. 410–413.

Оболочка ядра является двойной мембраной, которая отделяет нуклеоплазму от цитоплазмы. Внутренняя ядерная мембрана (INM) участвует в основных ядерных процессах, включая организацию хроматина и регулирование экспрессии генов. Наружная ядерная мембрана непосредственно переходит в мембрану эндоплазматического ретикулума (ER) и является местом синтеза мембранных белков. Гомеостаз белков в этом компартменте обеспечивается ассоциированными с ER путями деградации белков (ERAD), которые в дрожжах включают интегральные мембранные E3-убиквитинлигазы Hrd1 и Doa10, работающие с E2-убиквитинсвязывающими ферментами Ubc6 и Ubc7. Поры ядра функционируют в качестве барьера между цитоплазмой и нуклеоплазмой. Появляется все больше данных о том, что не только маленькие растворимые белки, но и интегральные мембранные белки с цитоплазматическими доменами размером до 60 кДа могут пассивно диффундировать через поры ядра. Авторы предположили, что Asi-убиквитинлигазы нацелены на деградацию таких случайных и потенциально вредных белков. Авторы описывают путь деградации белков на INM в дрожжах *Saccharomyces cerevisiae* при посредничестве Asi-комплекса, состоящего из RING доменов интегральных мембранных белков INM, Asi1 и Asi3. Вместе с белком Asi2, Asi-комплекс функционирует в Ssy1-Ptr3-Ssy5-пути зондирования аминокислот (SPS), где он участвует в деградации Stp1- и Stp2-факторов транскрипции. Показано, что Asi-комплекс работает вместе с убиквитинсопрягающими ферментами Ubc6, Ubc7 и Doa10, расположенными в ER и на INM. Авторы разработали метод бимолекулярной флуоресцентной комплементации (BiFC) и протестировали взаимодействие Asi1 и Asi3 со всеми E2-убиквитинсопрягающими ферментами, в том числе с целью выявления новых E3-убиквитинлигаз, взаимодействующих с Ubc6. Показано, что 10 из 54 ферментов E3, включая Doa10, Asi1 и Asi3, взаимодействуют с Ubc6. Взаимодействия между Ubc6 и Hrd1 не обнаружено. Достоверность результатов подтвердили в экспериментах по микротермофорезу с рекомбинантными белками. Для исследования субстратов Asi, Hrd1 и Doa10 убиквитинлигаз использовали тандем флуоресцентных таймерных белков (tandem fluorescent protein timer, tFT). Тандем tFT является тегом из двух флуоресцентных белков (mCherry и sfGFP) с разными скоростями образования флуорофора. Отношение интенсивностей mCherry/sfGFP служит мерой деградации белка, превышая по диапазону и чувствительности измерения с циклогексимидом. Авторы построили геномную библиотеку штаммов дрожжей, где в каждом штамме был экспрессирован разный tFT-меченый белок. Было успешно помечено 4044 белка и создана библиотека tFT, охватывающая 73% генома *S. cerevisiae*. С помощью генетических экспериментов показано, что Asi-убиквитинлигаза определяет путь, отличный от ERAD, но дополняющий его. Выявлено более 50 субстратов Asi, Hrd1 и Doa10 E3-убиквитинлигаз. Авторы показали, что Asi-убиквитинлигазы участвуют в деградации ошибочно расположенных интегральных мембранных белков, поддерживая и защищая идентичность INM.

С. К. Жармухамедов

Нуклеация микротрубочек вдали от centrosом может объяснять, как астеры охватывают большие клетки

Microtubule nucleation remote from centrosomes may explain how asters span large cells. Keisuke Ishihara, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 17715–17722.

Одной из значимых проблем клеточной биологии является вопрос о том, как молекулы нанометровых размеров могут организовываться в пространстве и времени клетки микрометровых размеров. Возможное решение во многих клетках животных – астера, радиальный массив микротрубочек, образующий ядро вокруг организующего центра и простирающийся по всей цитоплазме. Яйца лягушки (рассматривалась *Xenopus laevis*) имеют диаметр более 1 мм и делятся с образованием определенной геометрии раз в 30 мин. Так же как и меньшие клетки, они организованы с помощью астер, которые растут, взаимодействуют и двигаются, точно позиционируя плоскости дробления. Ранее не было ясно, обеспечивается ли рост астер в гигантской клетке теми же механизмами, что в клетках меньших размеров, или требуется некий специфический механизм роста астер. Был изучен процесс роста астер в бесклеточной системе, полученной из яиц лягушки, в которой астеры вырастали до сотен мкм в диаметре. Астеры выстраивались в среде экстракта яиц *X. laevis*. Также процесс наблюдался с помощью иммунофлуоресценции непосредственно в яйцах. Для измерения динамики микротрубочек в среде экстракта была применена флуоресцентная спекл-микроскопия и велосиметрия по маркерам (PIV). Велосиметрия показала, что микротрубочки могут выскальзывать наружу, но это не существенно для быстрого роста астер. Тредмиллинг полимеров не имел места. Измеряя количество и положение концов микротрубочек в зависимости от времени, было обнаружено, что нуклеация микротрубочек происходила вдали от centrosомы и что цитоплазма интерфазного ядра поддерживала спонтанную нуклеацию с временной задержкой. Были рассмотрены три потенциальных механизма предпочтительной нуклеации микротрубочек астер в интерфазе: независимая от наличия микротрубочек передача сигнала от centrosомы через цитоплазму, расщепление уже существующих в астере микротрубочек и нуклеация, стимулированная присутствием микротрубочек. Первый из этих механизмов маловероятен, так как был показан рост больших астер в клетках без centrosом при электростимуляции. Второй механизм не подтверждается как данными микроскопии, так и неактивностью в интерфазе катанина, отвечающего за расщепление микротрубочек. Вероятнее всего, астеры растут с помощью распространяющейся волны нуклеации микротрубочек, стимулированной присутствием уже существующих микротрубочек. Можно предполагать, что изначальный рост инициируется centrosомой, но при достаточной локальной плотности микротрубочек или при локальном падении фосфорилиции ниже определенного уровня происходит переход к новой фазе роста, в которой нуклеация микротрубочек ведет к расширению периферии астеры при сохранении имеющейся плотности микротрубочек.

А. В. Якименко

Наблюдение льдоподобных слоев воды на водной поверхности белка

Observation of ice-like water layers at an aqueous protein surface. Konrad Meister, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 17732–17736.

Идея, согласно которой вода является не пассивным, а активным участником динамических процессов, происходящих в биосистемах, получила подтверждение как в теории, так и на практике. В частности, считается, что гидрофобная гидратация играет ключевую роль во многих биологических процессах – от фолдинга белка до связывания с лигандами. В сфере взаимодействий типа белок – растворитель, особую роль играют антифризные белки (AFPs). Функция данных белков заключается в специфическом распознавании и последующем связывании избытка формирующихся кристаллов льда, содержащихся в воде; это свидетельствует о необходимости крайне высокой чувствительности белков к структурным различиям между двумя фазами воды. Несмотря на существующую проблему сложного молекулярного распознавания, успешность AFPs в качестве эффективной защиты от замерзания подтверждается их широким распространением среди психрофильных организмов – насекомых, рыб, растений и бактерий, обитающих в условиях пониженных температур. Считается, что все AFPs функционируют за счет механизма ингибирования адсорбции, по которому белки адсорбируются на поверхности кристаллов льда, предотвращая их макроскопический рост. При этом распознавание льда осуществляется на участке белка, известном как сайт связывания льда (ice-binding site; IBS) и имеющем тенденцию к значительной плоскости и гидрофобности. Осуществленные ранее многочисленные экспериментальные и вычислительные исследования позволили выявить данные участки белка. В рамках данного исследования изучаются AFPs типа III антарктического налима с помощью спектроскопии генерации суммарных колебательных частот (vibrational sum frequency generation spectroscopy; VSFG). VSFG-спектроскопия может использоваться для исследования структуры поверхностной воды в различных условиях, в том числе белковых монослоях и органических молекулах. AFPs типа III демонстрируют крайне сильную склонность к локализации поверхности раздела вода – воздух; это предоставляет уникальную возможность для изучения гидрофобных свойств IBS AFP типа III с помощью спектроскопии генерации суммарных колебательных частот. Авторами обнаружены четкие доказательства наличия слоев льдоподобной воды на поверхности IPS антифризных белков в водном растворе при температуре выше точки замерзания. Установлено, что снижение температуры белка до рабочей приводит к увеличению количества льдоподобной воды; при этом всего одна точечная мутация на IPS приводит к полному разрушению льдоподобной структуры воды и устранению антифризной активности. Авторы также показывают, что за распознавание и связывание льда отвечает не сам белок, а упорядоченные слои льдоподобной воды. Полученные результаты подкрепляют предложенный ранее механизм POB (preordering-binding) в качестве основного инструмента распознавания и последующего связывания льда. Предполагается, что в процессе связывания льдоподобные гидратные слои AFP типа III сливаются с плоскостью поверхности растущего кристалла льда. Следовательно, связывание будет происходить в основном за счет энтальпических взаимодействий между предупорядоченными льдоподобными гидратными слоями белка и OH-группами фронта образующегося льда.

Д. Р. Низин

Подвижность жгутиковых бактерий в растворах полимеров

Flagellated bacterial motility in polymer solutions. Vincent A. Martinez, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 17771–17776.

Исследование способа, с помощью которого микроорганизмы передвигаются в концентрированных растворах полимеров, имеет важное медико-биологическое значение, а также представляет интерес с точки зрения физики сложных неньютоновских жидкостей. Ранее было установлено, что различные возбудители способны проникать в слизистую оболочку кишечника млекопитающих. На данный момент стандартная схема проникновения бактерий, движение которых обеспечивается вращающимися спиральными жгутиками сквозь концентрированные растворы полимеров, предполагает наличие пор бактериального размера, что и обеспечивает сравнительно легкое прохождение сквозь раствор. Считается, что скорость движения многих жгутиковых бактерий описывается немонотонной функцией от концентрации линейного полимера с высокой молекулярной массой в водном растворе, графически представленной в виде кривой с выраженным пиком. Эксперименты с использованием высокопроизводительных методов, проведенные авторами данной работы, позволили буквально «перевернуть» эту стандартную модель. Была измерена скорость (v) и угловая частота вращения клеточного тела (Ω) подвижной кишечной палочки (*E. coli*) в зависимости от концентрации полимера в растворах линейного поливинилпирролидона (ПВП) и разветвленного Фикола (Ficoll) с различными молекулярными массами. Значения масс для ПВП составляли 10, 40, 160 и 360 кДа, а для Фикола — 70 и 400 кДа. Было выяснено, что, вопреки существующей теории, пики на кривых $v(C)$, как правило, возникают из-за присутствия в системе примесей низкомолекулярных соединений. После проведения очистки растворов посредством диализа, данные пики исчезли во всех случаях, кроме раствора ПВП с самой высокой молекулярной массой (360 кДа). Это позволяет соотношению $v(C)/\Omega(C)$ выступать в качестве чувствительного индикатора наличия неньютоновских эффектов. Расчеты показали, что подобный эффект связан с быстрым вращением бактериальных жгутиков, которое приводит к локальным снижениям вязкости раствора вблизи самого жгутика, что облегчает передвижение в растворе для последующих особей. Таким образом, бактериальные жгутики можно рассматривать в качестве наноразмерных реометров, позволяющих исследовать вязкость растворов на молекулярном уровне. Моторика кишечной палочки в полимерных растворах измерялась с помощью двух новейших высокоэффективных методов. Дифференциальная динамическая микроскопия (Differential dynamic microscopy, DDM), в которой используются преобразования Фурье, позволила точно определить среднюю скорость движения бактерий. При использовании темнопольной микроскопии (dark-field flicker microscopy, DFM) авторы усредняли полученные спектральные мощности изображений для отдельных микроорганизмов, чтобы затем получить среднюю угловую скорость. Полученные данные позволяют предположить, что передвижение кишечной палочки через высокомолекулярный раствор ДНК снижает вязкость, тем самым облегчая проникновение для многих бактерий. Это может иметь важные физиологические последствия: слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта и слизистая легких млекопитающих может содержать значительные количества внеклеточной ДНК. Углубленное исследование этих вопросов будет следующим шагом в поисках окончательного изучения подвижности жгутиковых бактерий в полимерных растворах.

К. С. Дотолева

Молекулярная основа устойчивости к осыпанию семян как причина глобального распространения сои

Molecular basis of a shattering resistance boosting global dissemination of soybean. Hideyuki Funatsuki, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. E5480–E5487.

Рассеивание семян является важным для многих видов дикорастущих растений, обеспечивая потомству достаточное пространство для роста и возможности для выживания в разных условиях окружающей среды. Одни виды используют внешних переносчиков для рассеивания семян (животных, ветер, воду), другие развили репродуктивные органы, позволяющие разбрасывать семена. В случае сельскохозяйственных культур осыпание семян приводит к потерям урожая. Устойчивость к осыпанию была одним из важнейших признаков в процессе окультуривания. У растений, имеющих плоды типа стручок, таких как бобовые и крестоцветные, расхождение стенок стручка является важным шагом в распространении семян. Стручок образует особые сбрасываемые слои на участках связывания его стенок (створок) и накапливает силу, чтобы раскрыть стенки стручка после высушивания и созревания. Когда сила вскрывания превышает прочность связи стенок стручка, стручок растрескивается и семена рассеиваются. У *Arabidopsis thaliana* изолированы несколько устойчивых к осыпанию мутантов и определены соответствующие гены и механизмы. У устойчивых к осыпанию мутантов формирование сбрасываемых слоев между створками и перегородкой, разделяющей две створки стручка, ингибируется двумя факторами. Это дефекты в транскрипции генов, регулирующих паттерн плода или образование вторичной клеточной стенки, а также отсутствие фермента полигалактуроназы (ПГУ). Фермент ПГУ разрушает пектин, клейкий полисахарид, связывающий стенки соседних клеток. Все эти гены устойчивости к осыпанию повышают силу связывания сбрасываемых слоев. В настоящее время все еще мало информации о молекулярных и генетических основах устойчивости к осыпанию в значимых сельскохозяйственных культурах. Ранее уже сообщалось об устойчивых к осыпанию мутантах. В статье авторы выявили ген, *Pdh1*, кодирующий белок, подобный белку суперсемейства Dirigent-белков (DIR), обозначенный как Pdh1. Показано, что ген *Pdh1* имеет высокий уровень экспрессии в богатой лигнином внутренней склеренхиме стенок стручка, особенно на стадии инициации осаждения лигнина. Установлено, что белок Pdh1 участвует в лигнификации, и это увеличивает вскрывающие силы за счет стимулирования скручивания высохших стенок стручка при низкой влажности. Предполагается, что такое регулирование геном *Pdh1* величины вскрывающей силы стручка может быть связано с воздействием на физические свойства внутренней склеренхимы. Авторы исключают предположение, что *Pdh1* просто способствует обезвоживанию стенок стручка, поскольку не выявлено никакой разницы в содержании влаги в стенках стручка между генотипами *Pdh1*. Анализ соевой зародышевой плазмы показал, что мутант *pdh1* часто обнаруживается в местных сортах полупустынных регионов и широко используются для разведения сои. Авторы полагают, что мутант *pdh1* сыграл решающую роль в глобальном распространении сои в качестве культивируемого растения. Ортологи мутанта *pdh1*, или генов с той же ролью, возможно, будут полезны для улучшения других видов бобовых и крестоцветных культур, а также для селекции сои.

С. К. Жармухамедов

Олигомерный белок FUS связывается с эухроматином и регулирует транскрипцию генов

Self-assembled FUS binds active chromatin and regulates gene transcription. Liuqing Yang, Jozsef Gal, Jing Chen, Haining Zhu. 2014. PNAS. Vol. 111. No 50. P. 17809–17814.

Белок FUS (Fused in sarcoma) является мультифункциональным ДНК/РНК-связывающим белком, мутации в котором являются причиной 15–20% случаев бокового амиотрофического склероза (ALS) — прогрессирующего нейродегенеративного заболевания. Большинство подобных мутаций локализовано в С-концевой части белка, отвечающей за его ядерную локализацию, что приводит к накоплению белка в цитоплазме в виде включений, напоминающих стресс гранулы. До сих пор неизвестно, что служит причиной ALS — токсичность FUS в цитоплазме или нарушение его функции в ядре. Не ясна также собственно физиологическая роль этого белка в ядре. Авторы установили, что в ядре почечных клеток человеческого эмбриона (HEC) большая часть FUS связана с хроматином. Мутации Arg-521Gly, а также Arg-495X (делеция 32 С-концевых аминокислотных остатков) приводят к накоплению FUS в цитоплазме и снижению доли хроматин-связанного белка в ядре. Причем FUS преимущественно связывается с активно транскрибируемым эухроматином, что может свидетельствовать о его роли в регуляции транскрипции генов. Анализ делеционных мутантов FUS показал, что для связывания с хроматином необходимо и достаточно присутствие разупорядоченного QGSY-насыщенного прионподобного участка (позиции 1–164, QGSY-FUS) белка. Изучение FUS 165–526 (Δ QGSY-FUS) показало, что связывание с ДНК необходимо для активации (модельных) генов, но не влияет на активность FUS в сплайсинге. Таким образом, связывание с хроматином, вероятно, необходимо для функции FUS именно в регуляции транскрипции генов. Авторы изучили клеточные белки, которые связываются с GST-QGSY-FUS, GST- Δ QGSY-FUS и GST-FUS. Выяснилось, что QGSY-FUS отвечает за гомо-олигомеризацию FUS, так как эндогенный FUS взаимодействовал только с GST-QGSY-FUS и GST-FUS, но не связывался с GST- Δ QGSY-FUS. Авторы установили, что гомо-олигомеризация FUS необходима для связывания белка с хроматином. Действительно, при электрофорезе в неденатурирующих условиях эндогенный FUS из хроматин-связанной фракции мигрировал значительно медленнее, чем FUS из растворимой ядерной фракции. Обработка лизатов РНКазой А перед фракционированием приводила к уменьшению фракции хроматин-связанного FUS вплоть до полного отсутствия связывания с хроматином. Также оказалось, что для олигомеризации FUS необходима РНК. Таким образом, в клеточном ядре FUS играет роль регулятора транскрипции. Для этого белок должен образовать гомо-олигомер посредством своего N-концевого QGSY-насыщенного участка при участии РНК.

А. П. Корепанов

Сайт-специфичное высвобождение катиона способствует разрыву филамента кофилином

Site-specific cation release drives actin filament severing by vertebrate cofilin. Hyeran Kang, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 17821–17826.

Полимеризация актина обеспечивает подвижность эукариотических клеток и некоторых патогенных бактерий. Сборка актина играет важную роль в процессах эндоцитоза, цитокинеза и установлении полярности клеток. Состояние постоянного движения нуждается в быстрой разборке филаментов и обновлении составляющих их субъединиц. Кофилин является белком, осуществляющим регуляцию актина и разрывы филаментов. Он ускоряет перестройку сети филаментов путем увеличения концентрации концов филаментов, доступных для элонгации и обмена субъединиц. Однако молекулярные основы связывания кофилина и фрагментации филаментов, обладающих высокой прочностью, остаются невыясненными. В настоящей работе авторы протестировали влияние катионов на способность кофилина позвоночных изменять структурные и механические свойства филаментов. В качестве модельного объекта был выбран актин дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, в котором в положении 167 отсутствует остаток глутаминовой аминокислоты (Glu167 в субдомене 3), необходимой для образования так называемого «сайта прочности», и поэтому актиновые филаменты демонстрируют прочность, на которую не влияют катионы. В то же время, катионы строго влияют на прочность актиновых филаментов дрожжей, в «сайт прочности» которых был встроен остаток глутаминовой кислоты Glu167 в результате произведенной замены A167E. Авторы с помощью метода электронной криомикроскопии получили структуры актиновых филаментов дрожжей с заменой A167E при низких и высоких концентрациях ионов Mg^{2+} . Сравнение карт плотности выявило катион-зависимые структурные различия, которые отражают сдвиг в сторону более жесткой конформации при высоких концентрациях ионов Mg^{2+} . При низком уровне ионов Mg^{2+} основной контакт между D-петлей и близлежащей субъединицей происходит недалеко от оси филамента. Филаменты со связанным кофилином обладают пониженной прочностью структуры и более подвержены сгибанию и скручиванию, чем филаменты, свободные от кофилина. Предположено, что деформации формы филаментов приводят к их разрывам в участках или вблизи их, где имеется топологическая и механическая прерывистость, как например в случае границ между свободными сегментами и сегментами, связанными с кофилином. Также показано, что разрывы кофилином молекул актина в филаментах клетки позвоночных происходят в результате диссоциации сайт-специфичного катиона, контролирующего структуру и механические свойства филамента. Результаты свидетельствуют в пользу утверждения, что осуществление разрывов филаментов является естественной функцией кофилина в клетках. В целом, в настоящей работе показано, что определенные специфические взаимодействия с катионами играют ключевую роль в регуляции структуры и механических свойств актиновых филаментов и способности кофилина вызывать разрывы этих филаментов. Таким образом, катионы, ассоциированные с филаментами, выполняют роль кофакторов, регулирующих динамику актинового цитоскелета клетки.

И. М. Мохосоев

Изучение стехиометрии и сборки комплексов mTOR при помощи пуллдауна одиночной молекулы

Stoichiometry and assembly of mTOR complexes revealed by single-molecule pulldown. Ankur Jain, Edwin Arauz, Vasudha Aggarwal, Nikita Ikon, Jie Chen, Taekjip Ha. 2014. PNAS. Vol. 111. No 50. P. 17833–17838.

Киназа «мишень рапамицина у млекопитающих» (mTOR) регулирует рост, метаболизм и дифференцировку клеток. Нарушение сигнальных путей с участием mTOR связано с рядом заболеваний человека, в частности, с диабетом и раком. Известно, что mTOR является частью мультисубъединичных комплексов mTORC1 и mTORC2. Работа посвящена изучению стехиометрии комплексов mTORC авторским методом «пуллдаун одиночной молекулы» (single-molecule pulldown, SiMPull), который совмещает принципы обычного пуллдаун-эксперимента и флуоресцентной микроскопии одиночной молекулы. Была создана клеточная линия, экспрессирующая химерный белок YFP-mTOR. YFP-mTOR был способен ассоциировать с эндогенными белками raptor и rictor и сохранял свою активность в сигналинге. Когда лизаты клеток этой линии вносили в камеру для визуализации одиночных молекул, покрытую антителами к raptor, можно было четко различить флуоресцирующие пятна YFP-mTOR, что показывает специфичность пуллдауна mTOR в комплексе с raptor (т. е. mTORC1). Данный метод оказался более чем на порядок чувствительнее в сравнении с вестерн-блоттингом и стандартным пуллдауном. Наблюдаемые пятна YFP-mTOR обесцвечивались в один (36%) или два (60%) этапа, при этом «двухэтапные» молекулы были приблизительно вдвое ярче «одноэтапных». Таким образом, mTORC1 содержит две молекулы mTOR. Одноэтапные же молекулы содержат незрелый YFP, так как их содержание коррелирует со степенью созревания YFP в препарате. В дальнейших экспериментах авторы использовали комбинации YFP-, mCherry-, Flag- и HA-производных белков. Было показано, что mTORC1 содержит две копии raptor; ингибиторы mTORC1 (PRAS40 и DEPTOR) также присутствуют в двух копиях. Комплекс mTORC2 состоит из mTOR, rictor, mSin и mLST8. Как и mTORC1, mTORC2 содержит две молекулы mTOR, а также две молекулы rictor и одну либо две молекулы DEPTOR. Кроме того, с помощью SiMPull впервые было показано, что mTORC1 и mTORC2 могут связываться друг с другом. Это соответствует опубликованным данным о функциональном взаимодействии двух комплексов. Стехиометрия комплексов mTORC в клетках не меняется под действием сигналов, ингибирующих их активность (голодание, истощение ростовых факторов и др.). Под действием рапамицина от mTORC1 диссоциирует одна или две молекулы mTOR (или комплексов mTOR-raptor). Вероятно, это и объясняет ингибирование mTORC1 рапамицином. Рапамицин не влияет на стехиометрию mTORC2. Вероятно, он ограничивает количество свободного mTOR, и, таким образом, со временем затрудняет сборку mTORC2.

А. П. Корепанов

Структура полноразмерной мономерной гистидиновой киназы раскрывает механизм сенсорной регуляции

Full-length structure of a monomeric histidine kinase reveals basis for sensory regulation. Giomar Rivera-Cancel, et al. 2014. PNAS. Vol. 111. No 50. P. 17839–17844.

Гистидиновые киназы прокариот (ГК) являются важными сенсорами внешних стимулов. ГК автофосфорилируется по консервативному гистидину в ответ на специфический сигнал и переносит фосфат с гистидина на белок-субстрат. ГК состоит из сенсорного домена и киназного ядра, включающего в себя димеризующий/гистидин-фосфотрансферный (DHp) и каталитический/АТФазный (CA) домены. В настоящее время неизвестно, как сенсорные домены ГК контролируют их ферментативную активность. Работа посвящена изучению структуры и функции активируемой голубым светом ГК EL346 из *Erythrobacter litoralis*. EL346 содержит свето-активируемый LOV-домен (light-oxygen-voltage). Несмотря на наличие DHp-домена, EL346 является мономером в растворе и автофосфорилирование His142, таким образом, происходит *in cis*. Кристаллографическая структура полноразмерного EL346 была определена с разрешением 2,92 Å. Согласно ей, LOV- и CA-домены примыкают с противоположных сторон к двум α -спиралям ($\alpha 1$ и $\alpha 2$), которые напоминают DHp-домен димеризующихся ГК. Таким образом, DHp-подобный (DHpL) домен EL346 не участвует в димеризации, так как LOV-домен закрывает необходимую для этого поверхность. Хотя окружающая хромофор область N-концевого LOV-домена имеет характерную укладку α/β , EL346 связывает не FMN или FAD (как подобные ГК), а рибофлавин, который образует ковалентную связь с консервативным цистеином. По-видимому, это происходит из-за отсутствия положительно заряженного остатка 72, который взаимодействует с FMN/FAD. DHpL домен контактирует с гидрофобной областью β -листа LOV-домена. Дополнительно образуются H-связи Glu80 и Glu82 LOV-домена с His142 спирали $\alpha 1$ домена DHpL. Площадь контакта DHpL/CA составляет 910 Å², причем нуклеотид-связывающий сайт находится на расстоянии >27 Å от His142, что, вероятно, соответствует неактивной конформации. При помощи ЯМР удалось выяснить, что связывание AMP-PNP стабилизирует контакт DHpL/CA. Спектр существенно отличается на свету и в темноте. Очевидно, третичная структура белка изменяется в зависимости от освещения. Освещение делает белок доступным для протеолиза в районе остатка 174 в домене DHpL, который в кристаллической (неактивной) структуре закрыт доменом CA. Причем, для изменения доступности необходим связанный в LOV домене рибофлавин. В темноте междоменные взаимодействия в EL346 держат домен CA в неактивном состоянии. Индуцированные светом изменения в структуре LOV-домена через LOV/DHpL интерфейс ослабляют контакт DHpL/CA, что и приводит к активации киназы.

А. П. Корепанов

Искусственно увеличенная мощность трансдукции актиновых нитей в присутствии внешнего воздействия

Power transduction of actin filaments ratcheting *in vitro* against a load. Damien Démoulin, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 17845–17850.

Белок актин образует в организме сигнальную систему, состоящую из нитей, которые претерпевают постоянную структурную перестройку путем направленных процессов сборки и разборки. Актиновый цитоскелет обладает уникальной способностью производить движущую силу без использования молекулярных моторов за счет непрерывной полимеризации филаментов. Как именно происходит этот процесс до сих пор остается не ясно. Были предложены разнообразные молекулярные механизмы, в том числе и модель броуновского храповика, но их экспериментальная проверка является проблемой, по большей части из-за неудобных исследования масштабов длины нитей и влияния ряда регуляторных белков, постоянно изменяющих механические свойства полимеризации. Авторы данной работы провели эксперимент, который позволяет непосредственно исследовать механизм образования движущей силы в системе, где число актиновых нитей увеличивается с возрастанием напряжения, приложенного с помощью магнитных микрочастиц. Предполагалось, что нити актина способны полимеризоваться и создавать движущую силу вопреки приложенной извне нагрузке за счет тепловых колебаний. Одной из основных задач исследователей было минимизировать число параметров, влияющих на рост актиновых филаментов, чтобы сфокусироваться на механизме генерации силы. Нити связывались в жесткие пучки с белком фасцином; при такой геометрии системы возможно непосредственно измерить скорость удлинения нитей и ее зависимость от приложенной силы. Было введено 3 основных допущения: нахождение нитей в связанном пучке оказывает незначительное влияние на кинетику полимеризации; волокна являются несжимаемыми и волокна имеют начальную колеблющуюся длину. Экспериментальные данные, полученные в результате использования численного моделирования, прекрасно соответствуют расчетным данным на основе модели броуновского храповика. Кроме того, авторы демонстрируют существование силового режима в диапазоне значительно ниже предела разрыва, где нити испытывают максимальную нагрузку. Доказано, что важным параметром производства силы путем полимеризации нитей является квадратный корень из числа нитей, умноженный на величину характерной силы броуновского храповика. Из вышесказанного можно сделать два ключевых вывода. Во-первых, кинетические параметры и механические свойства актинового цитоскелета играют лишь второстепенную роль в процессе движения клеток, подталкиваемых силой полимеризации. Во-вторых, эта сила трансдукции не может быть увеличена до масштабов, превышающих несколько десятков пН. Данное исследование достаточно подробно характеризует механизм генерации силы со стороны нитей, полимеризация которых ограничена присутствием приложенной извне нагрузки. Также экспериментально подтверждено, что когда процесс полимеризации проходит без присутствия внешнего воздействия, изменяется его механизм.

К. С. Дотолева

Захват АТФ в связанном состоянии позволяет детально изучить механизм действия F_1 -АТФазы

Trapping the ATP binding state leads to a detailed understanding of the F_1 -ATPase mechanism. Kwangho Nam, Jingzhi Pu, Martin Karplus. PNAS. Vol. 111. No 50. P. 17851–17856.

Ротационный фермент АТФ-синтетаза использует проходящие через мембрану протоны для синтеза АТФ из АДФ и P_i ($H_2PO_4^-$) в условиях, благоприятствующих реакции с высоким коэффициентом. Молекулярный «мотор» фермента состоит из двух крупных компонентов: трансмембранного домена (F_0), вращение которого индуцируется градиентом протонов и сферического каталитического фрагмента (F_1), который синтезирует и расщепляет АТФ. F_1 -АТФаза является двигательным белком, который состоит из 9 субъединиц и преобразует свободную энергию связывания АТФ и продуктов его гидролиза в механическую силу для вращения γ -субъединицы в направлении синтеза. Способность управлять равновесием реакции путем использования внешней силы отличает его от обычных ферментов, которые увеличивают скорость реакции без сдвига равновесия. Реакция гидролиза происходит в области каталитического фрагмента F_1 , структура которого известна из кристаллографических исследований. Существует два метастабильных состояния вдоль каждой оси вращения γ -субъединицы: одно связано с гидролизом АТФ, а другое — со связыванием АТФ. Применяемые в работе молекулярные моделирования позволили изучить второе метастабильное состояние. На атомном уровне была разработана модель, связывающая гидролиз АТФ и вращение γ -субъединицы. Использование методов молекулярной динамики позволило условно захватить вторую конформацию, которая поворачивается на 40° относительно фактора сопряжения F_1 . Используя оба ферментативных компонента, авторы наглядно демонстрируют, что дигидрофосфатионы не высвобождаются сразу же после гидролиза АТФ, а делают это только после последующего вращения вдоль оси симметрии третьего порядка на 120° , как показали эксперименты. Согласованные конформационные изменения в $\alpha_3\beta_3$ -субъединицах указывают, что γ -субъединица поворачивается на 40° только тогда, когда β_E является пустой. Это происходит потому, что в то время когда ионы $H_2PO_4^-$ связаны, β_E служит своего рода защелкой, которая предотвращает вращение γ -субъединицы. При этом наблюдается отрицательная корреляция между единицей α_E и С-концевым доменом β_E , которая значительно увеличивается после высвобождения дигидрофосфатионов. Этот факт указывает на то, что две субъединицы в системе двигаются согласованно, но в противоположных направлениях. Описанные в работе динамические замки были предложены некоторыми авторами и для цинк-пальцевых белков и С-концевых фрагментов Src-семейства киназ. Представленные в работе результаты помогают довольно подробно представить себе то, как F_1 -АТФаза обеспечивает связь между небольшими изменениями в активном сайте β - и вращением γ -субъединиц. Предложенные способы проверки предполагаемых структур и возможные методы улавливания доступной конформации с помощью кристаллографии с большой вероятностью должны стимулировать дальнейшие экспериментальные исследования. Понимание устройства подобного белкового «мотора» на молекулярном уровне будет способствовать его использованию в наноразмерных устройствах, при лечении рака и многих других заболеваний.

К. С. Дотолева

Ферментативный оборот макромолекул способствует продолжительным перемещениям системы белок – вода за пределами стационарного состояния реакции

Enzymatic turnover of macromolecules generates long-lasting protein–water-coupled motions beyond reaction steady state. Jessica Dielmann-Gessner, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 17857–17862.

В классическом описании ферментативных реакций вкладом растворителя в процесс катализа почти полностью пренебрегают, несмотря на его важную посредническую роль во взаимодействиях фермент – субстрат. Важно отметить, что растворитель принимает активное участие в различных белковых реакциях в качестве промежуточного звена при молекулярном распознавании или своего рода «клея», облегчающего связывание с субстратом. Данное исследование, в котором успешно применялся комплекс инструментов рентгеновской и терагерцовой спектроскопии с высоким временным разрешением, было направлено на изучение динамики молекулярной системы белок – вода во время протеолиза коллагеновых субстратов на матрице металлопротеиназы. Ученые обнаружили, что динамика сольватации не соответствует традиционной ферментативной кинетической теории Михаэлиса – Ментен, а представляет собой протяженные во времени перемещения гидратированных комплексов белок – вода, которые являются субстрат-специфичными. Было изучено равновесие структурных кинетических переходов в миллисекундном масштабе во время распада двух модельных субстратов коллагена и желатина, которые обладают различными супервторичными структурами и гибкостью. В результате описано беспрецедентное явление, в котором изменения в динамике структуры белок – вода, возникающие в процессе протеолиза, сохраняются далеко за пределами одного каталитического цикла в процессе взаимодействия между металлоферментом и сложными коллагеноподобными субстратами. Таким образом, изменения в динамике равновесия гидратации по координатной прямой реакции, полученные после локальных конформационных переходов фермента и субстрата, а также внутренние механизмы релаксации воды были детально изучены благодаря интегрированному анализу. Наблюдаемое динамическое взаимодействие молекул воды с участниками ферментативной реакции способствует повышению эффективности взаимодействия, которое распространяется далеко за пределы одиночного каталитического цикла. Кроме того, моделирование молекулярной динамики показало присутствие субстрат-специфичного замедления динамики водородной связи в непосредственной близости от активного сайта. Ранее уже было показано, что этот механизм имеет решающее значение при образовании классического комплекса Михаэлиса. Можно сказать, что чем больше гидратационная «воронка», образующаяся между ферментом и тройной спиралью субстрата, тем больше эффективность последующего образования комплекса с одноцепочным субстратом. Этим механизмом также можно объяснить, почему обнаруженное связывание компонентов с тройной спиралью с ионами цинка является довольно эффективным, несмотря на низкую аффинность. В целом, последовательная оптимизация сложной молекулярной архитектуры производных коллагена имеет решающее значение для эффективного ферментативного связывания в водной среде, что может рассматриваться как общее явление молекулярного распознавания. Описанная в работе зависимость динамики воды от сложности строения субстратов показывает, что роль сольватации в биологии намного сложнее, чем это считалось первоначально и непременно должно учитываться при изучении молекулярных взаимодействий в биологических системах.

К.С. Дотолева

Сайты связывания ионов металлов и лигандов в интегрине $\alpha_5\beta_1$

Metal ion and ligand binding of integrin $\alpha_5\beta_1$. Wei Xia, Timothy A. Springer. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 17863–17868.

Интегрины являются мембранными рецепторами, которые осуществляют передачу сигналов через плазматическую мембрану и участвуют в процессах клеточной адгезии. Интегрин $\alpha_5\beta_1$ является одним из наиболее известных представителей этого семейства белков. Он связывается с белком внеклеточного матрикса фибронектином. Исследование механизма взаимодействия этих белков привело к обнаружению в молекуле фибронектина, состоящей примерно из 2000 аминокислотных остатков, короткой аминокислотной последовательности из 3 остатков: Arg–Gly–Asp (RGD), которая специфически распознается интегрином $\alpha_5\beta_1$. К настоящему моменту показано, что 8 из 24 $\alpha\beta$ -гетеродимеров интегрин распознают мотив последовательности RGD в белковых лигандах. Кроме того, были синтезированы циклические пептидные антагонисты RGD, которые обладали большим сродством и специфичностью по отношению к интегринам $\alpha_5\beta_1$, однако до сих пор их действие не было наглядно продемонстрировано на структуре молекулы интегрин. В настоящей работе представлены результаты рентгеноструктурного анализа при высоком разрешении кристаллов головного фрагмента молекулы интегрин $\alpha_5\beta_1$, состоящего из 4 доменов. Проанализированы кристаллические структуры этого фрагмента белка без RGD-пептидов и в комплексе с пептидами, погруженными в кристаллы белка. Показано, что головной фрагмент кристаллизуется в закрытой конформации, идентичной конформации, наблюдаемой при связывании интегрин $\alpha_5\beta_1$ с Fab, который аллостерически ингибирует связывание лиганда путем стабилизации закрытой конформации. Также показано, что связывание циклических RGD-пептидов, которое происходит со сродством, в 20 раз превышающим связывание линейного RGD пептида, индуцирует изменение конформации в домене β_1 субъединицы β_1 с образованием конформации, промежуточной между закрытой (низкоаффинной) и открытой (высокоаффинной). В то же время, связывание линейного RGD-пептида не вызывало конформационных изменений. Авторы показали, что линейный пептид также может вызывать конформационные изменения в молекуле интегрин при условии удаления иона Ca^{2+} из молекулы белка. Ионы Ca^{2+} , связанные с сайтом адгезии, зависимым от иона металла (ADMIDAS) на локусе изменения конформации, сдвигаются и удаляются с места их расположения, что коррелирует с возрастанием сродства фрагмента интегрин к RGD-пептиду. Авторы получили прямое подтверждение, что связывание иона Ca^{2+} с ADMIDAS приводит к стабилизации интегрин в низкоаффинной закрытой конформации. Проведенное сравнение аффинности головных фрагментов интегрин, состоящих из 4 и 6 доменов, позволило предположить, что гибкие домены интегрин также вносят вклад в поддержание равновесия между конформациями белка. На полученных авторами изображениях высокого разрешения интерфейса гибридного домена, содержащего домен PSI (plexin–semaphorin–integrin), выполненных в различных проекциях, было показано, что боковая цепь остатка аргинина, расположенного в гибридном домене, располагается во впадине внутри PSI-домена, высланной карбонильными атомами кислорода. В целом, в настоящей работе авторы получили информацию фундаментального характера, облегчающую понимание процессов, происходящих в молекулах интегрин, осуществляющих процесс сборки молекул фибронектина в фибриллы.

И.М. Мохосев

Заряженный линкерный участок молекулярного шаперона Hsp90 модулирует контакты между доменами и биологическую функцию белка

The charged linker of the molecular chaperone Hsp90 modulates domain contacts and biological function. Markus Jahn, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 17881–17886.

Многие белки состоят из доменов, которые соединены между собой гибкими линкерными участками. Ввиду подвижности эти участки, как правило, не выявляются при проведении рентгеноструктурного анализа и не показаны на кристаллических структурах белков. Белок теплового шока Hsp90 (heat shock protein 90) является димерным молекулярным шапероном, участвующим во многих процессах внутри клетки, например в сворачивании, созревании и активации примерно 10% всех белков дрожжей. К белкам-субстратам Hsp90 относятся белки, различающиеся по структуре и функциям, от теломераз до киназ и факторов транскрипции. Сворачивание этих белков шапероном Hsp90 происходит за счет энергии АТФ и сопровождается большими конформационными изменениями в молекуле шаперона. Каждый мономер Hsp90 состоит из 3 доменов (N, M, C). N-концевой домен содержит сайт связывания с нуклеотидами, а M-домен задействован в связывании различных субстратов. C-концевой домен, в основном, ответственен за димеризацию белка. Длинный заряженный линкерный участок (CL-charged linker), включающий у дрожжей аминокислотные остатки 211–272, соединяет N- и M-домены. Недавно была получена кристаллическая структура Hsp90 дрожжей, которая не содержала CL-участка и показывала закрытую, компактную конформацию в присутствии АМРРNP [аденозин-5'-(β,γ -имидо)трифосфат] и Sba1/p23. В связи с этим было предположено, что CL-участок трудно картировать из-за его неупорядоченности и гибкости, и что благодаря этой гибкости линкерного участка обеспечивается возможность конформационных изменений всей молекулы Hsp90. В настоящей работе авторы использовали интегрированный подход, сочетающий технику «одной молекулы» (single-molecule techniques) и биохимические методы исследования для выявления структуры и функции линкерного участка в молекуле Hsp90. Проведены измерения свободной энергии и тепловой энергии и впервые получена структурная информация о линкере, соединяющем N- и M-домены в Hsp90. Было показано, что заряженный линкер облегчает изменения расположения доменов внутри молекулы шаперона, происходящие в тысячные доли секунды, а именно переход из состояния, при котором N-домен стабилизирован относительно M-домена, в состояние, при котором N-домен более легко изменяет свое положение, что может приводить к образованию межмолекулярных контактов N-доменов. Первое состояние (docked) стабилизируется энергией в 2,7 кДж/моль через транзиторное связывание заряженного линкерного участка с N-доменом. Было также показано, что CL-участок в Hsp90 не всегда находится в неупорядоченном состоянии и может образовывать вторичную структуру. Связывание и высвобождение CL-участка, равновесие между двумя состояниями молекулы шаперона оказывают влияние на межмолекулярные движения доменов и шапероновый цикл Hsp90, управляя процессами активации субстратного белка, жизнеспособности клеток и их устойчивости к стрессу.

И. М. Мохосоев

Вариация в нуклеосомном промоторе генерирует шумы экспрессии гена

Nucleosomal promoter variation generates gene expression noise. Christopher R. Brown, Hinrich Boeger. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 17893–17898.

Анализ генной экспрессии на уровне одной клетки выявил, что количество продуктов экспрессии гена может сильно варьировать и изменяться с течением времени в одном и том же типе клеток даже в идентичных условиях. Для описания этого явления, называемого «шумами» экспрессии генов, может использоваться теория вероятности, так как оно основано на детерминированных ожиданиях. Более того, теория вероятности исходит из допущения, что неиндуцированные гены также обладают некоторым уровнем экспрессии (так называемой остаточной экспрессией). Возникновение таких «шумов» играет важную роль в передаче внутрь клетки сигнала, лежащего в основе клеточного ответа на стресс и процессов развития организма. Измерение уровня «шума» может быть использовано в механистических моделях регуляции экспрессии генов. Вариации в генной экспрессии могут быть результатом влияния различных внешних, внеклеточных факторов (внешние шумы) или наследственно определяемым стохастическим поведением генов (внутренние шумы). При этом, внутренние шумы, вызывающие вариации в экспрессии одного гена, могут стать внешними факторами, вызывающими вариации в экспрессии других генов. На уровне промотора существует два механизма генерирования внешних шумов. Первый включает изменения концентрации молекул в среде, таких как факторы транскрипции, которые могут вызвать изменения двух репортерных генов, пространственно удаленных друг от друга. Второй — конформационные изменения промоторного участка ДНК в нуклеосоме, вызывающие ремоделинг хроматина и, тем самым, инициацию или ингибирование транскрипции. В настоящей работе авторы с использованием электронной микроскопии проанализировали конфигурацию нуклеосом двух физически связанных друг с другом копий промотора гена *PHO5*. Показано, что у *S. Cerevisiae* промотор индуцированного гена *PHO5* демонстрирует набор конфигураций, стохастически принимаемых нуклеосомами при постоянных условиях, — от полностью сформированных нуклеосом до их полного отсутствия. Теоретически, эти вариации могут быть объяснены случайными переходами между альтернативными конфигурациями, соответствующими транскрипционно активным или неактивным состояниям. Показано, что вариации конфигурации нуклеосом не могут быть объяснены изменениями концентрации других молекул в окружении гена, а стохастически присущи гену. Они являются, скорее, причиной шумов в генной экспрессии, чем их следствием, таким образом, определяя возникновение внутренних, а не внешних шумов в генной экспрессии. В связи с тем, что нуклеосомы могут формироваться в любой молекуле ДНК, авторы сделали заключение о том, что полученные данные могут быть применены также и в отношении экспрессии генов эукариот.

И. М. Мохосоев

Взаимодействие ооцитов и соматических клеток регулирует производство летучих феромонов у *Caenorhabditis elegans*

Communication between oocytes and somatic cells regulates volatile pheromone production in *Caenorhabditis elegans*. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 17905–17910.

Способность к самооплодотворению и короткому времени генерации (быстрой смене поколений) в совокупности с обширной библиотекой мутантов делает *Caenorhabditis elegans* идеальной системой для изучения репродуктивных событий. Время генерации у *C. elegans* не превышает 3 дней; при этом одиночный червь-гермафродит может использовать собственную сперму для оплодотворения своих яиц без необходимости спаривания. *C. elegans* и родственные нематоды обладают надежным механизмом регулирования семявыводящих путей, что ограничивает бесплодные созревание ооцитов и овуляцию. Секретция как собственной, так и несобственной спермы осуществляется белковыми лигандами, известными как MSPs (major sperm proteins). Они активируют пути передачи сигналов в неоплодотворенных яйцеклетках, что приводит к активации митоген-активируемой протеинкиназы (МПК-1) и соматических гонад с участием транскрипционного фактора CEN-18. Результатом данной сигнализации становится выпуск ооцитов, арестованных на профазе I и овуляции неарестованных ооцитов в матку. Ранее на основании моделей поведения нескольких женских и гермафродитных особей нематод продемонстрирована корреляция как с наличием спермы, так и с давностью спаривания. Гермафродитные особи *C. elegans*, исчерпавшие запасы собственной спермы, вероятнее всего, вызывают половую реакцию с самцами своего вида. Мутантные гермафродитные особи *C. elegans*, развивающиеся без собственной спермы, также вызывают больше попыток спаривания; данной повышение привлекательности исчезает после успешного оплодотворения. У раздельнополых видов *C. brenneri* и *C. remanei*, привлечение мужских особей осуществляется с помощью летучего феромона, вырабатываемого только у женских особей, не спаривавшихся в последнее время. Несмотря на то, что в данный эффект вовлечено небольшое количество генов, по-прежнему неясен вызывающий его механизм. В контексте битвы полов также остается неизвестно, чьим интересам отвечает данный эффект — мужским или гермафродитным особям. Феромоны имеются у нескольких десятков видов нематода и были идентифицированы у некоторых из них — в том числе у *C. elegans*. Хотя исследования, проведенные с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии, позволили идентифицировать более 140 феромонов и связанных с ними метаболитов у *C. elegans*, по-прежнему крайне мало известно о регуляции производства данных феромонов. Установлено, что при успешном контакте между зрелой спермой и яйцеклеткой в гонадах *C. elegans* в начале оплодотворения ооцит посылает сигнал в соматические клетки материнского организма, вызывая эффект снижения привлекательности для мужских особей. Изменения в привлекательности гермафродитов связаны, прежде всего, с производством летучего феромона — первого феромона, описанного у *C. elegans*. Приведенное подробное описание регуляции производства феромонов позволит достичь более глубокого понимания коммуникации нематод с помощью химических сигналов.

А. В. Мусеев

Трофическая когерентность определяет устойчивость пищевых сетей

Trophic coherence determines food-web stability. Samuel Johnson, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 17923–17928.

Еще в начале 1970-х гг. Роберт Мэй высказал гипотезу о том, что чем больше размер экосистемы и чем сложнее внутри нее структура двойных связей, построенных по принципу «хищник — добыча», тем сложнее поддерживать стабильность пищевой сети такой системы. Как теоретические выкладки, сделанные на основе математических построений, так и существовавшие до сих пор имитационные модели предсказывали неизбежное наступление момента нестабильности в экосистемах по мере их увеличения и усложнения, т. к. крупные пищевые сети обладают повышенной чувствительностью к флуктуациям численности отдельных видов. Тот факт, что крупные сложные экосистемы не только продолжают существовать, но и являются особо устойчивыми, свидетельствует о наличии у них какого-то особого, невыясненного пока, свойства структурного характера, защищающего их от распада. Авторы показывают, что это свойство проявляется на уровне пищевых сетей (совокупность внутренних связей, описывающих кто кого поедает в экосистеме). Авторы назвали это свойство трофической когерентностью (trophic coherence, TC). Каждая связь в пищевой сети характеризуется так называемой трофической дистанцией, определяемой как разность между трофическими уровнями хищника и добычи. Например, растения занимают базовый трофический уровень в пищевой сети (уровень 1). Чисто травоядные виды занимают уровень 2. Трофическая дистанция между растениями и травоядными животными равна 1. В отличие от математической дистанции, трофическая дистанция может иметь и отрицательное значение. Кроме того, для многих видов это величина дробная. Средняя трофическая дистанция в пищевой сети всегда будет примерно равна 1, а вот гомогенность распределения равных трофических дистанций внутри сети и есть TC. Чем ближе TC к 1 (максимальная TC), тем четче животные и растительные виды внутри экосистемы распределены по определенным трофическим уровням. Было обнаружено, что высокая TC придает пищевой сети высокую линейную стабильность, значительно выше той, которая возникает при наличии простых случайных взаимоотношений типа «хищник — добыча» между видами внутри экосистемы. TC является значительно более информативным качеством оценки стабильности экосистемы, чем ее размер или уровень структурной сложности. Несложная модель, построенная авторами для объяснения этого качества с привлечением данных 46 пищевых сетей, показывает, что в действительности стабильность пищевых сетей возрастает по мере их укрупнения и внутреннего усложнения, а обладающие максимальной TC = 1 пищевые сети с постоянной силой внутренних взаимодействий всегда будут линейно стабильными. Этот вывод можно считать ключом к разгадке парадокса Мэя. Новый подход открывает широкий спектр возможностей в решении проблем сохранения видового разнообразия. Хотя новая модель построена на примере природных пищевых сетей, заложенные в ней принципы оценки устойчивости можно распространить и на другие системы сложных связей, построенные на многоуровневой передаче энергии, материалов, информации, капитала и т. п. от продуцентов к консументам верхнего уровня.

В. В. Стрекопытов

Нейромолекулярные ответы на социальный вызов: общие механизмы у мышей, колюшек и пчел

Neuromolecular responses to social challenge: Common mechanisms across mouse, stickleback fish, and honey bee. C. C. Rittschof, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 17929–17934.

Известно, что в процессе биологической эволюции некоторые сложные фенотипические признаки многократно возникают у различных видов вследствие эволюционных процессов консервации (conservation) и конвергенции. Во многих исследуемых случаях, как например в системе пространственной организации тела в ходе эмбриогенеза (developmental body patterning), накапливается все больше данных, свидетельствующих, что сходные фенотипические проявления определяются сходными молекулярно-генетическими механизмами. Эти механизмы включают высоко консервативные гены и сети регуляции экспрессии генов, которые могут лишь до некоторой степени модифицироваться в результате мутаций в той или иной эволюционной ветви. Однако существование высоко консервативных механизмов социального поведения до сих пор не было показано. Авторы использовали молекулярно-генетические и статистические методы сравнительной геномики для идентификации общих нейромолекулярных механизмов, лежащих в основе поведенческого ответа на вторжение соперника на охраняемую особью территорию, у филогенетически весьма далеких друг от друга видов животных: домашней мыши (*Mus musculus*), трехглазой колюшки (*Gasterosteus aculeatus*) и медоносной пчелы (*Apis mellifera*). Оказалось, что у каждого из этих видов вторжение соперника вызывает сходные процессы в нервной системе, в т. ч. связанные с опосредованным гормонами преобразованием (трансдукцией) сигнала и с онтогенетическим развитием нервной системы (neurodevelopment, neural development). Исследование показало, что механизм поведенческого ответа на вторжение включает сущностные, высоко консервативные процессы: изменения в организации хромосом и в энергетическом метаболизме. Авторы также обнаружили, что у всех трех исследованных видов модулировались несколько гомологичных транскрипционных факторов, обычно связанных с онтогенетическим развитием нервной системы. Это позволяет предположить, что общие нейрональные эффекты включают каскады усиления транскрипции эволюционно консервативных генов. В случае мышей иммунохимический анализ этой группы транскрипционных факторов показал модуляцию энергетического метаболизма в процессе поведенческого ответа. Полученные результаты подтверждают гипотезу о консервативном генетическом «наборе инструментов», используемом в эволюции поведенческих ответов на социальные вызовы, происходящей независимо в различных таксонах. Более того, авторам удалось определить конкретный состав этого набора, общий для трех исследованных видов. Дальнейшие исследования должны уточнить состав и связи этой консервативной сети регуляции, а также ответить на вопросы о ее наличии и степени консервативности у других видов животных.

А. Б. Образцов

Эволюция в постоянно изменяющейся окружающей среде: модификаторы мутирования, рекомбинации и миграции

Evolution in changing environments: Modifiers of mutation, recombination, and migration. O. Carja, U. Liberman, and M.W. Feldman. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 17935–17940.

Вопросы о возникновении и поддержании генетического и фенотипического разнообразия при неустойчивом, флуктуирующем во времени отборе (temporally fluctuating selection) и о влиянии конкретных параметров изменений окружающей среды в паттернах этих флуктуаций на изменчивость генотипов и фенотипов в настоящее время являются «горячей темой» популяционной генетики. С одной стороны, периоды постоянного отбора смещают генетику популяций в направлении локальных оптимумов приспособленности. С другой стороны, чтобы справиться с изменениями в режиме отбора, популяции могут в ходе эволюции выработать и закрепить механизмы, обеспечивающие разнообразие генотипов. Тонкой настройкой скоростей основных процессов, продуцирующих изменчивость — таких как рекомбинация, мутирование или миграция — популяции могут увеличивать свою приспособляемость (adaptability, способность к адаптациям) в долгосрочной перспективе. Используя разработанные ими математические и компьютерные теоретические модели, авторы определили, какие скорости трех перечисленных эволюционных сил устанавливаются в условиях флуктуирующего отбора при разных параметрах флуктуаций. Сопоставление характера эволюции рекомбинации, мутирования и миграции в используемых моделях при сходных паттернах изменений окружающей среды показало, что эти три источника генотипической и фенотипической изменчивости дают удивительно сходные ответы на меняющийся отбор: все три процесса интенсифицируются, вызывая увеличение генетического и фенотипического разнообразия. Авторы определили, какое действие различные статистические параметры флуктуаций окружающей среды — частота, форма, размер, дисперсия (варианса, variance) и асимметрия — оказывают на эволюционную динамику. Таким образом, полученные результаты теоретически подтверждают гипотезу об увеличении скоростей трех основных процессов, создающих генетическую и фенотипическую изменчивость — мутирования, рекомбинации и миграции — при интенсификации флуктуирующего отбора, и дают теоретические предсказания о форме зависимостей каждой из этих скоростей от нескольких важнейших параметров флуктуаций меняющейся окружающей среды. Дальнейшие полевые и экспериментальные исследования должны показать, насколько эти выводы применимы к реальным популяциям различных живых организмов, и определить эмпирические зависимости, которые исследовались авторами теоретически.

А. Б. Образцов

Эволюционные пределы кооперации в сообществах микроорганизмов

Evolutionary limits to cooperation in microbial communities. N. M. Oliveira, R. Niehus, and K. R. Foster. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 17941–17946.

Установлено, что микроорганизмы продуцируют множество соединений, синтез и выделение которых дорого обходится клетке-производителю, но которые увеличивают выживание и воспроизводство соседних клеток. Это наблюдение позволяет предположить, что бактериальные штаммы и виды должны в широких пределах кооперироваться, обмениваясь продуцируемыми веществами. Однако при такой кооперации крайне выгодной становится позиция «мошенника», который сам не тратится на дорогостоящее производство и секрецию ценных веществ, но пользуется продуктами других. Штаммы-«мошенники» будут размножаться гораздо успешнее «честных кооператоров», секретирующих ценные вещества на благо сообщества. По мере неизбежного увеличения доли «мошенников» в сообществе кооперация должна становиться все менее выгодной и в конце концов прекратиться. Теоретическому и экспериментальному исследованию этого парадокса в последние годы посвящено значительное число исследований. Однако до сих пор использовались упрощенные и далекие от реальности эколого-эволюционные (есоеволюционные) математические модели. В настоящей работе представлена модель, в которой микроорганизмы могут, как в реальности, выделять многочисленные вещества и менять объем секреции каждого из них в зависимости от внешних условий, с реалистичными параметрами и зависимостями, основанная на двух недавних экспериментальных исследованиях, в которых были тщательно эмпирически определены различные параметры реальных бактериальных сообществ с кооперативным обменом. Структурно модель представляет собой систему обыкновенных дифференциальных уравнений, связывающих численность (плотность) особей каждого из нескольких вариантов генотипа, производящих и секретирующих ценные вещества (и пользующиеся веществами, секретируемыми другими штаммами), и интенсивности секреции каждого из этих веществ. Расчеты показали, что в процессе эволюции кооперация между различными генотипами, входящими в сообщество, возникает лишь при весьма специфических демографических режимах, характеризующихся промежуточным генетическим перемешиванием (intermediate genetic mixing). Ключевым ограничением на кооперативный обмен (cooperative exchanges) продукцией оказалась потеря автономности: штаммы начинали полагаться на комплементарные генотипы, с которыми могли никогда не встретиться. Основной вывод, сделанный авторами, состоит в том, что кооперативный обмен, эволюционируя, снижает продуктивность сообщества по сравнению с автономным штаммом, который производит все необходимое для себя. Это предсказание находит подтверждение в недавних экспериментальных работах, в которых исследовалась продуктивность синтезирующих бактериальных сообществ. Настоящая работа свидетельствует, что естественный отбор должен часто ставить предел кооперативному обмену в сообществах микроорганизмов и что в тех случаях, когда такой обмен все-таки происходит, он может быть невыгодным для группы в целом.

А. Б. Образцов

«Безметочное» получение изображений миелинизации шванновских клеток с помощью микроскопии, основанной на генерации третьей оптической гармоники

Label-free imaging of Schwann cell myelination by third harmonic generation microscopy. Hyungsik Lim, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 18025–18030.

Миелин – многослойная мембранная оболочка, окружающая аксон. В миелиновых нервах проводимость потенциала действия чрезвычайно высока и ее скорость сильно зависит от структуры миелина. Исходя из этого можно предположить, что структурная целостность должна быть жестко регулирована для корректного пропускания нервных импульсов, однако основы аксон-глиальных взаимодействий, позволяющие судить об этом, еще не очень хорошо изучены на данном этапе. Основным моментом, тормозящим современные исследования в данной области, является отсутствие подходящих методов визуализации биохимических процессов, происходящих в этих клеточных структурах. Со времён Рамон-и-Кахала световая микроскопия широко используется для получения морфологических изображений миелина, разнообразные флуоресцентные зонды, специфически связывающиеся с компонентами миелина, позволяют исследовать взаимодействия между молекулами. Тем не менее, большинство таких методов маркировки не подходит для изучения динамики миелинизации *in vivo*, потому что целостность клеточных мембран может нарушиться во время их окрашивания, особенно при иммуногистохимии. Также стоит отметить, что эти действия требуют большего количества времени по сравнению с длительностью исследуемых процессов. Таким образом, большой интерес сейчас проявляется к методам визуализации, свободным от необходимости маркировки образцов. Недавно были продемонстрированы изображения миелина *in vivo*, полученные с помощью спектральной отражающей конфокальной микроскопии, также для изображения живой ткани в глубине образцов может использоваться ряд методов нелинейной оптической микроскопии, таких как микроскопия согласованного антистоксовского комбинационного рассеяния (МСАКР) и микроскопия, основывающаяся на генерации третьей оптической гармоники (МГТОГ). В данный момент более распространенной является МСАКР, которая по ряду параметров немного превосходит МГТОГ, однако авторы данной работы считают такое положение дел ошибочным и в качестве доказательства используют МГТОГ для подробного изучения процессов миелинизации живой культуры шванновских клеток *in vivo* и *in vitro*. В результате работы получено большое количество экспериментальных данных, позволяющих сделать ряд выводов относительно эффективности применения МГТОГ в данной области биологической морфологии. Во-первых, установлено, что применение МГТОГ значительно упрощает изучение периферических нервов за счет отсутствия необходимости проведения фиксации или маркировки в исследуемых образцах. Во-вторых, принципиальное уменьшение внешнего деструктивного воздействия позволяет изучать естественную динамику миелинизации, происходящую в живых клетках. В-третьих, многообразие и корректность данных, получаемых с помощью ГТОГ, а также их качественный и количественный анализ могут помочь в разработке новой метрики, способной отразить всю внутриклеточную сложность миелина.

В. Н. Раков

Влияние отвлекающих изображений лиц на селективное визуальное внимание обезьян

Effect of distracting faces on visual selective attention in the monkey. Rogier Landman, Jitendra Sharma, Mriganka Sur, Robert Desimone. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 18037–18042.

Визуальные стимулы социального и эмоционального содержания всегда привлекали внимание приматов. В первую очередь это касается «лиц» их сородичей. Наблюдение за лицами, выражающими определенные эмоции, активирует эмоциональный контур головного мозга даже в отсутствие живого контакта с носителями выражения лица (наблюдение изображений). Отсюда возникла гипотеза о том, что лица сами по себе обладают способностью притягивать внимание. Внимание может захватываться в результате быстрого автоматического подкоркового процесса обработки визуальной информации, а может — в результате более медленного произвольного коркового процесса. В ходе исследования определялось, насколько изображения «лиц» обезьян, выражающих различные эмоции, могут переключать внимание макак во время выполнения теста на внимание. В ходе теста 3 макаки (*Macaca mulatta*) наблюдали за изменениями цвета разметки периферической части LCD-экрана. В это время в других частях экрана спонтанно возникали фотографии лиц обезьян, выражающих определенные эмоции. Интервалы и места появления изображений постоянно менялись. Суть эксперимента заключалась в соревновании за ресурсы внимания между тестовым заданием и визуальными стимулами, изображающими эмоции. Если макакам удавалось удержать внимание на цветной разметке, они получали вознаграждение (воду или сок). Двух макак из трех уже предварительно натренировали на подобном тесте. При очень краткосрочном появлении лиц на экране отвращения почти не наблюдалось. Перекрытие двух источников начиналось тогда, когда показывались долго (более 200 мс). Уровень эмоций на изображении влиял на скорость саккад и зрачковый рефлекс. Влияние было особенно сильным в случае выражения угрозы на изображении, которое приводило к расширению зрачков. Сделано заключение о том, что изображения лиц и эмоций действительно отвлекает внимание обезьян от других заданий, но не мгновенно. На привлечение внимания требуется время. В случае с обезьянами это было достаточно длительное время, необходимое для обработки визуальной информации. Возможно, процесс обработки включал взаимодействие между корковой и подкорковой зонами головного мозга. Наблюдения говорят о медленной модуляции внимания у резусных обезьян при возникновении посторонних эмоциональных раздражителей и о том, что в обработке визуальных стимулов, задействованы окситоцин-генерирующие контуры головного мозга. Интраназальное введение гормона окситоцина уменьшало эффект интерференции двух видов визуальных стимулов, снижая отвлекающее действие фотографий. Это говорит о том, что окситоцин-генерирующие контуры головного мозга и контуры, отвечающие за эмоции, скорее всего, связаны между собой. Результаты подтверждают гипотезу о том, что сила эмоционального воздействия визуальных стимулов на головной мозг зависит от концентрации внимания на них.

В. В. Стрекопытов

Вклад сигналов визуального ориентирования зависит от проверки их надежности в теменной области коры головного мозга

Reliability-dependent contributions of visual orientation cues in parietal cortex. Ari Rosenberg, Dora E. Angelaki. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 18043–18048.

Создание точного трехмерного (3D) представления об окружающем мире на основе двумерных (2D) проекций на сетчатке глаза — это фундаментальная задача зрительной системы головного мозга. Объемная модель мира, позволяющая нам ориентироваться в пространстве, распознавать предметы, оценивать их размеры и расстояния до них, брать их в руки и т. д., строится уже у нас в голове посредством сложных взаимодействий нашего мозга с окружающим пространством. Теоретически, устойчивые 3D-представления могут создаваться в результате сочетания множества визуальных сигналов (знаков), обладающих разной степенью надежности, зависящей от ориентации объектов и расстояния до них. Эксперименты по изучению зрительного восприятия человека показали, что двумя главными визуальными знаками, составляющими основу визуального ориентирования человека, являются текстура поверхности объектов и их бинокулярное несоответствие. В то же время, надежность этих знаков зависит главным образом от параметров зрительной геометрии, прежде всего от того, насколько видимые объекты наклонены по отношению к зрителю. В частности, надежность параметра текстуры мозг оценивает с помощью критерия продольного наклона (наклона вдоль зрительной оси). И эта закономерность наблюдается как у человека, так и у макак. Но, как и на каком этапе обработки зрительной информации мозгом происходит эта сверка, неизвестно. Чтобы ответить на этот вопрос, авторы изучили нейронную корреляцию этих параметров в задней межтеменной зоне (СІР-зоне) головного мозга макак. Действие на мозг макак основных визуальных знаков — монокулярного видения текстуры и бинокулярного несоответствия — изучалось на клеточном уровне. Предыдущие исследования уже показали, что нейроны в СІР-зоне головного мозга макак распознают наклон объекта, если он происходит одновременно по двум осям. Авторы предположили, что главным параметром визуального ориентирования является продольный наклон, т. к. именно он влияет на распознавание текстуры. Для проверки этой гипотезы были измерены кривые нейронов, возникающие при продольном наклоне, как в случае одновременного действия двух визуальных сигналов (текстура + бинокулярное несоответствие), так и в случае действия каждого из этих сигналов отдельно. Сравнение настроечных кривых показало, что ответная реакция СІР-нейронов на сигналы о текстуре и бинокулярном несоответствии определяется тем, насколько надежность этих сигналов подтверждается продольным наклоном объектов. Результаты исследования предполагают, что устойчивое 3D-представление об окружающем мире строится в теменной области коры головного мозга, где комбинируются многочисленные визуальные сигналы (прежде всего, текстура и бинокулярное несоответствие), на основе которых в голове формируется статистическая картина трехмерного мира. Прежде чем интегрироваться в общую 3D-картину, визуальные сигналы проходят своеобразную проверку на надежность.

В. В. Стрекопытов

Дендриты не всегда участвуют в развитии основных функций мотонейронов, но необходимы для тонкой регуляции поведения

Dendrites are dispensable for basic motoneuron function but essential for fine tuning of behavior. Stefanie Ryglewski, et al. PNAS. 2014. No 50. P. 18049–18054.

Дендриты обладают сложной пространственной структурой, определяющей морфологию нейронов и их способность к передаче сигнала. Нарушения этой структуры наблюдаются при различных заболеваниях мозга. Однако неизвестно, как именно эти дефекты влияют на функции нейронов и поведение. Авторы данного исследования селективно уничтожали дендриты в мотонейронах крыльев дрозофилы с помощью РНК-интерференции гена молекулы адгезии *Dscam1* так, что эти операции не влияли на другие свойства нейронов. В 60% случаев использованный метод позволяет уничтожить более 90% дендритов, в 40% – в 2 раза уменьшить их длину и количество ответвлений. Вопреки ожиданиям, даже при утрате 90% дендритов мотонейроны соединялись с нужными синаптическими партнерами, и частота движений крыльев при полете и брачном пении сохранялась. Их аксоны нормально контактировали со спинной продольной мышцей, опускающей крылья. Иннервация всех 6 ее волокон, скорость формирования потенциала действия, синаптическая передача от периферического вставочного нейрона к аксону мотонейрона 5 и передача сигнала от нейронов к мышце сохранялись в норме. Количественные характеристики ионных токов также совпадали с контрольными. В использованной генетической системе экспрессия гена *Dscam1* была подавлена также в некоторых нейронах в головном мозге. Тем не менее, у животных сохранялись положительный фототаксис, отрицательный геотаксис и нормальная скорость карабканья. При нокадауне гена *Dscam1* первичный нейрит мотонейрона 5 в крыле образовывал структуры, подобные ламеллиподиям. Окрашивание антителами по белку активной зоны *Vgr* показало, что многие активные зоны неизвестных пресинаптических терминалей располагались на концах этих структур, тогда как вне «ламеллиподий» *Vgr* отсутствовал. Это позволяет предположить, что именно подобные ламеллиподиям структуры осуществляют контакт дефектных мотонейронов и пресинаптических нейронов. Введение никотина и ГАМК в нейропилль, образованный дефектными мотонейронами, позволило установить, что эти нейроны реагируют на импульсы возбуждения и торможения нормальным формированием потенциала действия. Однако генетические манипуляции привели к нарушениям в таких аспектах поведения, как регулирование высоты полета и переключение между различными элементами в песнях ухаживания (также выполняемое с помощью крыльев), причем степень изменения поведения коррелировала с тяжестью дефектов дендритов. В течение 20 мин брачного пения самцы с дефектными мотонейронами переставали удерживать внимание самок. Даже если им удавалось привлечь самку, им требовалось для этого больше времени, чем дикому типу. Таким образом, в данном исследовании изучены не известные ранее особенности влияния архитектуры дендритов на детали основных эволюционно консервативных программ поведения, необходимых для успешного спаривания и выживания. Полученные результаты позволяют предположить, что структура дендритов находится под жестким контролем отбора. Вероятно, степень ее нарушения коррелирует со стадией развития и тяжестью прогрессирующих заболеваний нервной системы.

А. Л. Братцева

Карлактон преобразуется в карлактоновую кислоту ферментом MAX1 в *Arabidopsis*, а ее метиловый эфир может непосредственно взаимодействовать с белком AtD14 *in vitro*

Carlactone is converted to carlactonoic acid by MAX1 in *Arabidopsis* and its methyl ester can directly interact with AtD14 *in vitro*. Satoko Abe, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 18084–18089.

Стриголактоны (SLs) являются аллелохимическими веществами, выделяемыми из корней растений. Эти агенты стимулируют прорастание семян корневых паразитных растений, *Striga spp.*, *Orobancha spp.* и *Phelipanche spp.* Гифальные ветвления биотрофных эндомикоризных (AM) грибов также индуцируются стриголактонами в непосредственной близости от корней хозяина, обеспечивая симбиоз с растениями-хозяевами. Существование новых гормоноподобных сигналов, участвующих в ингибировании ветвления побегов растений, было предложено после выделения и анализа целого ряда мутантов с повышенным ветвлением побегов. Эти мутанты были идентифицированы как SL-дефицитные или нечувствительные мутанты, доказывая, что SLs функционируют в качестве гормонов ингибирующих ветвление побегов. Дальнейшая характеристика этих мутантов показала, что SLs влияют на рост и развитие корней, форму листьев и старение, удлинение междоузлий, вторичный рост, а также стрессовые реакции на засуху и засоление. До настоящего времени было показано только то, что стриголактоны являются производными каротиноидов, и образуются в процессе биосинтеза из их предшественника карлактона (CL). Карлактон синтезируется в результате последовательных реакций, осуществляемых ферментом DWARF27 (D27), и двумя расщепляющими каротиноиды диоксигеназами CCD7 и CCD8. В предыдущих работах авторы выявили чрезвычайно высокое накопление CL в мутанте (*the more axillary growth1, max1*) растения *Arabidopsis*, который имеет повышенное количество боковых соцветий из-за дефицита SL. Эти данные послужили указанием на то, что CL является вероятным субстратом фермента MAX1 (CYP711A1), цитохром-P450-монооксигеназы. Манипулирование уровнями SL потенциально улучшает урожай сельскохозяйственных культур. Для достижения этой цели путь биосинтеза SLs должен быть полностью понят. Хотя уже установлено, что стриголактоны синтезируются из их предшественника, карлактона (CL), который является производным каротиноида, дальнейшие ступени этого пути биосинтеза CL не выяснены. Для того, чтобы выяснить ферментативную функцию белка MAX1 в биосинтеза SLs, авторы инкубировали CL с рекомбинантным белком MAX1, экспрессированным в микросомах дрожжей. Фермент MAX1 катализировал последовательное окисление CL в позиции C-19, преобразовывая метильную группу при углероде C-19 в карбоксильную кислоту, 9-десметил-9-карбокси-CL (CLA). Авторы также идентифицировали эндогенную CLA и ее метиловый эфир (MeCLA) в растениях *Arabidopsis* с помощью метода LC-MS/MS. Показано, что экзогенное применение либо CLA либо MeCLA подавляет рост боковых соцветий у мутанта *max1*, и только MeCLA, но не CLA, взаимодействует с белком DWARF14 (AtD14) в *Arabidopsis thaliana* предполагаемым рецептором SL. Это показано с помощью дифференциальной сканирующей флуориметрии и тестами на гидролизующую активность. Результаты показывают, что не только известный стриголактон, но и метилкарлактоноат обладает способностью взаимодействовать с SL-рецептором и подавлять ветвление побегов в *Arabidopsis*.

С. К. Жармухамедов

Инфракрасное зрение человека инициируется двухфотонной изомеризацией хромофора

Human infrared vision is triggered by two-photon chromophore isomerization. Grazyna Palczewska, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. E5445–E5454.

Зрение человека основано на фотоактивации зрительных пигментов в палочках и колбочках клеток фоторецепторов сетчатки глаза. Границы нашего зрительного восприятия определяются особенностями структуры человеческого глаза и спектром поглощения зрительных пигментов (видимая часть спектра лежит в диапазоне 400–720 нм). В работе поднимается давний вопрос о возможностях человека воспринимать излучение в диапазоне, близком к инфракрасному (ИК) участку спектра, а также описывается механизм самого процесса ИК-зрения человека. В своем предыдущем исследовании авторы показали, что человек может воспринимать излучение ИК-лазера (1060 нм) как видимый свет бледно-зеленого цвета. Также было показано, что фоторецепторы млекопитающих могут напрямую активироваться ИК-светом с длиной волны более 900 нм. Эту парадоксальная способность, доказанную в ходе психофизических экспериментов, можно было объясняться двумя оптическими явлениями — генерацией второй гармоники или двухфотонным поглощением. Чтобы определить, какое из явлений отвечает за распознавание ИК-излучения, исследователи подвергали неповрежденную радужку мыши воздействию ИК-лазера. Реакция радужки на ИК-излучение не представляла собой линейную функцию, что позволяло исключить из рассмотрения механизм, связанный с генерацией второй гармоники. Также было обнаружено, что ИК-излучение инициировало изомеризацию хромофора, входящего в состав кристаллического родопсина. Это наблюдение, наряду с результатами компьютерного моделирования одно- и двухфотонного поглощения, позволило сделать вывод о том, что распознавание инфракрасного излучения протекает по механизму поглощения двух фотонов. Суть заключается в том, что ИК-свет активирует фоторецепторы в ходе нелинейного оптического процесса, в ходе которого происходит поглощение двух фотонов и активация светочувствительного белка родопсина (основного зрительного пигмента), а также изомеризация входящего в его состав хромофора. Эти наблюдения согласуются с квантово-механической энергетической моделью двухфотонной активации родопсина, предложенной ранее авторами исследования. Проведенные в ходе исследования биохимические эксперименты с родопсином, зрительными пигментами колбочек и типовым хромофором 11-цис-ретинилпропиламином, основанием Шиффа, подтверждают реализуемость на практике механизма прямой изомеризации зрительного хромофора в процессе двухфотонной активации родопсина. В данной работе приводятся результаты комплексных исследований — оптических, электрофизиологических, биохимических, — которые в совокупности с результатами предшествовавших психофизических экспериментов подтверждают, что человек действительно может видеть излучение ближней части ИК диапазона спектра благодаря механизму двухфотонного поглощения и прямой фотоизомеризации хромофоров в молекулах зрительных пигментов колбочек и палочек клеток фоторецепторов.

В. В. Стрекопытов

Структурные взаимодействия токсина сенсора напряжения с липидными мембранами

Structural interactions of a voltage sensor toxin with lipid membranes. Mihaela Mihailescu, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. E5463–E5470.

Белковые токсины ядовитых организмов широко используются для изучения белков, образующих ионные каналы, и являющихся мишенями для этих токсинов. Во многих случаях взаимодействия токсинов и ионных каналов являются высокоспецифичными, что предоставляет возможность их использования в качестве мишеней для разработки лекарств. Токсины тарантула представляют интересный класс белковых токсинов, способных взаимодействовать с различными семействами ионных каналов. Эти токсины принадлежат к ИСК-семейству (inhibitor cystine knot) белковых токсинов, для которых характерно образование в ядре молекулы белка трех дисульфидных связей. Как правило, токсины тарантула содержат от 30 до 40 аминокислотных остатков. Они изменяют активность различных белков — ионных каналов, включая катионные каналы, активируемые различными внешними факторами: напряжением, растяжением и лигандами. Общей чертой всех токсинов тарантула является способность оказывать влияние на ионные каналы путем изменения пропускных свойств. Наиболее хорошо изучены токсины, мишенями которых выступают активируемые напряжением катионные каналы. Для них было показано, что токсины связываются с S3b–S4 мотивом (спираль — поворот — спираль) внутри чувствительных к напряжению доменов S1–S4, которые осуществляют движение в ответ на изменения в напряжении мембраны. Связывание токсинов с S3b–S4-мотивами может влиять на активацию сенсора напряжения, открытие или закрытие поры или процесс инактивации канала. Предполагается, что белковые токсины тарантула взаимодействуют с белками, образующими ионные каналы в липидном бислое, и мембраны играют важную роль в осуществлении активности этих токсинов. Однако структурные основы взаимодействия токсинов с липидными мембранами до сих пор остаются невыясненными. В настоящей работе авторы использовали методы ядерно-магнитного резонанса и дифракции нейтронов для изучения взаимодействий между токсином, нацеленным на сенсор напряжения (VSTx, voltage sensor toxin), и липидными мембранами с целью определения положения токсина в мембране и определения его влияния на структуру мембраны. Было показано, что токсин локализуется в районе расположения гидрофильных групп молекул фосфолипидов и вызывает утончение липидного бислоя. При этом токсин ориентирован в мембране таким образом, чтобы многие основные аминокислотные остатки располагались в водной фазе, все три остатка триптофана занимали позиции на интерфейсе и несколько гидрофобных остатков были погружены в мембрану. Одной из особенностей этой ориентации молекулы токсина является то, что поверхность молекулы токсина, которая обеспечивает связывание с сенсорами напряжения, располагается в липидном бислое таким образом, чтобы максимально облегчить образование комплекса токсина и сенсора напряжения. Таким образом, в настоящей работе авторы показали, что токсины тарантула влияют на структуру и динамику липидного бислоя, и токсин располагается в мембране таким образом, чтобы облегчить образование комплексов с ионным каналом. Полученные результаты важны для понимания механизмов действия токсина на ионные каналы и взаимодействия белков с мембранами.

И. М. Мохосоев

Бимодальное регулирование уровней белка ICR1 генерирует самоорганизующееся распределение ауксина

Bimodal regulation of ICR1 levels generates self-organizing auxin distribution. Ora Hazak, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. E5471–E5479.

В природе формирование структур происходит путем самоорганизующихся механизмов, которые включают распределение компонентов, называемых морфогенами. Во многих случаях молекулярные механизмы, которые лежат в основе распределения морфогена в живых организмах, не достаточно изучены. В растениях небольшая молекула, называемая ауксин, служит морфогеном, который регулирует различные процессы развития. Способность клеток транспортировать или накапливать ауксин определяет его распределение. Распределение ауксина в растениях стала важной модельной системой для изучения связи между клеточной полярностью и формированием структуры. Полярный транспорт ауксина, максимумы и градиенты регулируют инициацию, позиционирование, форму и размер новых органов. Ауксин синтезируется в различных частях растения, в первую очередь — в молодых листьях, откуда он транспортируется к корню и локальный максимум ауксина образуется рядом с кончиком корня. Направленный транспорт ауксина зависит от полярной мембранной локализации PIN-транспортёров оттока ауксина, от активирующих их AGCVIII-киназа, а также от расположенного близко к кончику корня транспортёра AUX1 притока ауксина. Распределение ауксина регулируется контуром ауксинзависимой положительной обратной связи, которая не достаточно изучена на молекулярном уровне. В статье авторы представляют экспериментальные данные и результаты теоретического моделирования, показывающие, что концентрация ауксина регулирует уровни белка ICR1 (INTERACTOR of CONSTITUTIVELY active RHO of Plants 1), который необходим для транспортировки ауксина. Авторы установили, что бимодальное регулирование уровня белка ICR1 ауксином имеет важное значение для управления формированием локальных максимумов и градиентов ауксина. Уровни белка ICR1 увеличиваются одновременно с увеличением концентрации ауксина в боковых корневых примордиях, верхушках семядолей и прососудистых тканях. В гипофизе эмбриона и в корневой меристеме, где концентрация ауксина превышает критические уровни, белок ICR1 быстро дестабилизируется с помощью особого зависимого от ауксина сигнального механизма. Кроме того, эктопическая экспрессия белка ICR1 в гипофизе зародыша приводит к снижению накопления ауксина и сопутствующей остановке роста корней. Белок ICR1 исчезает в процессе регенерации корня и боковых корней одновременно с формированием локального максимума ауксина в ответ на внешние обработки ауксином и временно после гравитропической стимуляции. Дестабилизация белка ICR1 ослабляется после ингибирования транспортировки и сигналинга ауксина, функции протеасом и синтеза белка. Экспрессия белка ICR1 индуцируется ауксином, но посттранскрипционно репрессируется на участке максимального формирования ауксина. Уровни клеточного ауксина регулируют стабильность белка ICR1. Когда уровень ауксина превышает критическую концентрацию, белок ICR1, участвующий в переносе ауксина, быстро разлагается. Это приводит к локальному накоплению ауксина. Таким образом, ауксин регулирует свое распределение с помощью двухмодульного регулирования белка ICR1.

С. К. Жармухамедов

Эволюция семейства специфических для растений медьтранспортирующих шаперонов, обеспечивающих гомеостаз меди в хлоропластах

Evolution of a plant-specific copper chaperone family for chloroplast copper homeostasis. Crysten E. Blaby-Haas, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. E5480–E5487.

Для использования меди (Cu^+) в качестве каталитического кофактора потребовалась эволюция специфических белков, необходимых для транспортировки и доставки этого катиона. В эукариотах существуют пути транспортировки Cu^+ , с помощью которых осуществляется челночная доставка Cu^+ от плазматической мембраны к местам назначения в цитозоле. Из-за наличия разных органелл, использующих Cu , растения имеют довольно сложную сеть распределения Cu . Катионы Cu^+ необходимо доставлять во многочисленные внутриклеточные компартменты: митохондрии и пузырьки в составе транссет аппарата Гольджи; внутрь хлоропластов к пластоцианину (этот Cu -содержащий белок, участвующий в переносе электронов при фотосинтезе, есть у всех зеленых водорослей и наземных растений); к Cu/Zn -супероксиддисмутазам (СОД, есть у многих зеленых водорослей и наземных растений), а также к другим специфическим ферментам, таким как полифенолоксидазы в *Populus trichophora*. В случае Cu/Zn -СОД Cu^+ часто доставляется к транспортёру P1B подгруппы P-типа АТФаз (P1B тип АТФаз), который катализирует АТФ-зависимый транспорт находящегося в цитозоле катиона Cu^+ через мембраны. В хлоропластах локализованы 2 АТФ-азы P1B типа: P-type ATPase in *Arabidopsis* 1 (PAA1) и P-type ATPase in *Arabidopsis* 2 (PAA2). В мутантах *Arabidopsis thaliana*, лишенных PAA1, наблюдается уменьшение концентрации Cu^+ в хлоропластах, подавление функции стромальных Cu/Zn -СОД и пластоцианина. В мутантах, лишенных PAA2, содержания Cu^+ в хлоропластах почти не изменяется, но подавляется активность пластоцианина. Это свидетельствует о том, что PAA1 и PAA2 функционируют в тандеме; PAA1 импортирует Cu^+ из цитозоля в строму, а PAA2 импортирует Cu^+ в просвет тилакоида. Центральными компонентами путей транспортировки Cu^+ являются небольшие растворимые белки, называемые Cu^+ -шаперонами, которые связывают катион Cu^+ с высоким сродством и доставляют его за счет специфических белок-белковых взаимодействий от точки его поступления в плазматическую мембрану к соответствующим апопротеинам и компартментам. Несмотря на значительный интерес, шаперон, который доставляет Cu , оставался недостающим звеном в существующей до сих пор модели доставки этого кофактора в пластиды. В статье авторы используя сравнительный анализ геномов целого ряда наземных растений и результаты биохимических исследований выявили недостающий, специфический для растений Cu^+ -шаперон. Авторы описывают ранее неопознанное семейство Cu^+ -шаперонов, которое является консервативным в *S. reinhardtii* и наземных растениях. Авторы представили доказательства того, что в *A. thaliana* этот шаперон, который они назвали пластидным шапероном 1 (plastid chaperone 1, PCH1), доставляет Cu^+ с высокой специфичностью к PAA1. Авторы выявили взаимодействие между Cu/Zn -СОД (CCS), PAA2 и Cu^+ -шапероном. Это подчеркивает сложность Cu^+ -распределительных сетей. Широкое распространение Cu^+ -шаперона предполагает консерватизм этого механизма доставки Cu^+ и предоставляет возможность проследить эволюцию путей распределения Cu^+ . Представлена модель доставки Cu^+ в хлоропласт.

С. К. Жармухамедов

Уровень межклеточных метаболитов определяет характер изотопного фракционирования серы при сульфатном дыхании у микробов

Intracellular metabolite levels shape sulfur isotope fractionation during microbial sulfate respiration. Boswell A. Wing, Itay Halevy. PNAS. 2014. Vol. 111. No 51. P. 18116–18125.

Диссимиляционная сульфатредукция — это процесс дыхания некоторых бактерий и археев (сульфатредукторов), за счет которого они способны получать энергию в анаэробных условиях, используя в качестве конечного акцептора электронов водный сульфат. В ходе этого процесса происходит окисление органического углерода и водорода и образование водного сульфида. Также происходит фракционирование изотопов S, которое тем интенсивнее, чем ниже темпы восстановления сульфата и чем выше концентрации внеклеточной S. Микробы могут различать между собой метаболиты, отличающиеся только изотопным составом. Фракционирование же обусловлено изменениями внешних условий, таких как концентрации межклеточных метаболитов, а также физиологическими условиями, такими как темпы клеточного метаболизма. Предполагается также связь этого процесса с внеклеточными концентрациями сульфата и сульфида, а также с темпами восстановления межклеточного сульфата. Эти взаимосвязи подтверждаются наблюдениями за сульфатредуцирующими бактериями как в лабораторных, так и в природных условиях. На основе большой базы данных результатов экспериментального фракционирования изотопов S при диссимиляционном дыхании сульфатредукторов показано, что состав стабильных изотопов S является их фенологическим признаком. В работе представлена количественная модель фракционирования стабильных изотопов S, сопровождающего диссимиляционное сульфатное дыхание сульфатредукторов. Модель воспроизводит результаты изотопных анализов S при измерениях с 3 свободными параметрами: 1) избирательностью S-изотопного поглощения цитоплазмой; 2) отношением доли восстановленных к окисленным носителям электронов, участвующих в процессе дыхания; 3) отношением *in vitro* к *in vivo* уровней энзимной активности при дыхании. Делается вывод, что фракционирование изотопов S происходит на всех этапах диссимиляционного процесса, а это значит, что уровень сульфатов и сульфидов в окружающей среде влияет на изотопное фракционирование через межклеточные метаболиты. Хотя изотопное фракционирование является фенотипической характеристикой определенных штаммов, определяет всё характер термодинамики (низкие темпы межклеточной сульфатредукции $\ll 1$ фмоль/день в расчете на одну клетку). Заложенный в модели подход позволяет разложить S-изотопные фенотипы на 3 составляющие: физиологические, энзимные и факторы внешней среды. Все заложенные в модель данные были получены экспериментальным путем, но, используя предложенный подход, можно оценить действие этих трех факторов и в природных микробиологических сообществах, как в современных, так и в древних. Интерпретация изотопного состава S в ископаемых фоссилиях поможет реконструировать условия среды их обитания.

В. В. Стрекопытов

Поверхностные сигналы регулируют дифференцировку плюрипотентных стволовых клеток человека через гликозаминогликаны и интегрины

Signals from the surface modulate differentiation of human pluripotent stem cells through glycosaminoglycans and integrins. Paul J. Wrighton, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 51. P. 18126–18131.

Направления дифференцировки плюрипотентных стволовых клеток определяются как растворимыми, так и нерастворимыми факторами микроокружения. Многие методы направленной дифференцировки предполагают использование белковой смеси Matrigel — сложного субстрата, содержащего рецепторы адгезии и передачи сигналов. В данном исследовании был определен вклад различных сигнальных путей субстрата в дифференцировку клеток. При индукции формирования эктодермы анализ экспрессии генов эмбриональных стволовых клеток, культивированных как на Matrigel, так и на поверхности, содержащей связывающий гликозаминогликаны пептид GBP, выявил постепенное повышение уровней экспрессии генов маркеров эктодермы *PAX6*, *OTX2* и *OTX1*. Иммуногистохимическое окрашивание подтвердило формирование эктодермы: на 6 день культивирования маркер плюрипотентности Oct4 уже отсутствовал, но начиная с 10 дня в клетках выявлялся Sox1 — маркер ранней эктодермальной дифференцировки. Окрашивание клеток по маркерам нейронов Mar2 и мотонейронов Isl1 показало, что при ингибировании путей SMAD, Notch и FGF комплексные субстраты позволяют направлять дифференцировку по пути мотонейронов так же эффективно, как и Matrigel. Примечательно, что группированию и адгезии клеток способствовали только комплексные субстраты, связывающие как гликозаминогликаны, так и интегрины. На остальных субстратах адгезия не превышала 50%. Повышенный уровень экспрессии генов субъединиц интегринов $\alpha_5\beta_1$ и α_v -содержащих, а также фибронектина, витронектина, тенасцина-С, ламинина и коллагена говорит о ключевой роли этих компонентов в адгезии клеток. При культивировании в дифференцирующей среде с активинном А на GBP-содержащих субстратах в клетках более резко и значительно раньше, чем при использовании Matrigel, начали экспрессироваться гены развития эндодермы *CXCR4*, *CER1*, *SOX17* и *FOXA2*. Таким образом, субстраты, взаимодействующие только с гликозаминогликанами, стимулируют дифференцировку в направлении эндодермы и мезодермы. Отслеживание уровня фосфорилирования киназы фокальной адгезии FAK показало, что комплексные субстраты стимулируют передачу сигналов через интегрины. Аналогичный анализ Akt показал, что обработка активинном А активирует Akt, причем более эффективно в клетках на Matrigel и витронектине, чем в клетках на субстрате только с GBP. В присутствии активина А клетки на субстрате с GBP переставали пролиферировать, тогда как на интегринсвязывающих субстратах они пролиферировали активно. При ингибировании интегринсвязанной киназы ILK уровень фосфорилирования Akt был снижен, а при подавлении ILK путем РНК-интерференции клетки на Matrigel и витронектине более активно реагировали на индукцию эндодермальной дифференцировки. Описанные наблюдения позволяют предположить, что субстраты, активирующие интегрины, запускают сигнальный путь Akt через ILK, препятствующую дифференцировке в эндодерму. Регуляция ответов клеток в зависимости от их специфических взаимодействий с субстратом открывает новые возможности контроля направленной дифференцировки клеток.

А. Л. Братцева

Раннее социальное поведение у диких шимпанзе: матери сыновей более общительны, чем матери дочерей

Early social exposure in wild chimpanzees: Mothers with sons are more gregarious than mothers with daughters. Carson M. Murray, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 51. P.18189–18194.

У многих млекопитающих ранний социальный опыт имеет важнейшее значение для развития свойственного виду взрослого поведения. Важнейшую роль в развитии раннего социального опыта имеет взаимодействие между матерью и ребенком, особенно в первые месяцы его жизни, хотя, несомненно, и окружение также оказывает влияние на ребенка. Достаточно хорошо изучен процесс раннего формирования социальных ролей у животных, живущих в связанных группах, где детеныши с первых дней своей жизни погружены в жизнь сообщества. Матери в этом случае играют в основном ограничительную или защитную роли. Значительно меньше изучены в этом плане динамические социальные сообщества, к которым относятся многие приматы и человек. На ранней стадии развития ребенка закладываются базовые социальные навыки, необходимые во взрослой жизни. Эти навыки различны для особей разного пола. Так, у шимпанзе (*Pan troglodytes*) самцы значительно более общительны и агрессивны, чем самки. Это им помогает не только наладить связи в подгруппах, но и привлекать к себе внимание особей женского пола, являясь конкурентным преимуществом перед другими самцами. Самцы также кооперируют друг с другом с целью установления влияния в группе, организации совместной защиты или охоты. Некоторые связи между самцами поддерживаются годами. Задачей проведенного исследования было выявить, зависят ли паттерны поведения матерей-шимпанзе в процессе их общения с детьми от пола ребенка. Наблюдения проводились в течение 37 лет в национальном парке Гомбе (Танзания). В анализе общительности матерей-шимпанзе учитывались 3 параметра: 1) время, проведенное с другими взрослыми особями, не являющимися членами семьи; 2) средний размер и гендерный состав групп общения; 3) соотношение времени, проведенного в смешанных и в чисто женских группах. Было выявлено, что матери, имеющие сыновей, были существенно более общительными, чем матери дочерей. Это проявлялось не только в семье, но и в других социальных ролях. Так, матери сыновей проводили значительно больше времени в группах, где присутствовали самцы, и общались больше с самцами. Матери, имеющие дочерей, были более замкнутыми и менее агрессивными, редко участвовали в подгруппах, больше уединялись. Эти паттерны начинали проявляться уже в первые 6 мес жизни ребенка, когда он сам еще не участвовал в общении и не мог влиять на поведение матери. Авторы считают, что своим поведением мать закладывала основы будущего социального поведения ребенка, как бы обучая его на примере. В результате с годами детеныши шимпанзе мужского пола имели намного больше друзей, чем их сверстницы женского пола, они раньше отделялись от матери (в возрасте 30–36 мес) и начинали жить социальной жизнью. Возможно, что подобные интересные примеры обучения «гендерному поведению», развившиеся в ходе эволюционной истории, есть и у человека.

В. В. Стрекопытов

Крепкие «дружеские» связи между самцами диких макак помогают перенести социальный и экологический стресс

Responses to social and environmental stress are attenuated by strong male bonds in wild macaques. Christopher Young, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 51. P. 18195–18200.

В жестко социализированных сообществах человека и животных индивидуумы со слабыми социальными связями в результате каждодневных стрессов испытывают негативное воздействие на свое здоровье и общее состояние. Повышенный в течение длительного времени уровень вырабатываемых глюкокортикоидов (гормонов стресса) увеличивает риск развития многих опасных заболеваний и даже смерти. Гипотеза социальной буферизации предполагает, что наличие близких социальных партнеров (связей) помогает смягчить психологические последствия стрессовых ситуаций. Авторы проверили эту гипотезу на самцах диких макак магот (*Macaca sylvanus*) в Марокко. В повседневной жизни самцы демонстрируют агрессивность и враждебность по отношению друг к другу, что связано, прежде всего, с борьбой за самок. Однако в определенных экстремальных ситуациях самцы могут устанавливать между собой сильные устойчивые аффилиативные отношения, похожие на человеческую дружбу. В ходе эксперимента самцы макак подвергались воздействию социального (направленная агрессия) и экологического (низкие температуры окружающей среды) стрессов. Такие разновидности каждодневных стрессов вполне могут вызывать длительный подъем уровня глюкокортикоидов. Уровень стресса нарастал ежедневно. Параллельно анализировалась связь между проявлениями «дружбы» среди самцов макак и уровнем глюкокортикоидного метаболита (GCM) в их фекалиях как функции силы стресса. Эффект ослабления стресса благодаря наличию социальных связей возрастал как с повышением уровня агрессии по отношению к группе макак со стороны одного из их сородичей, так и с постепенным понижением температуры. Было обнаружено, что самцы макак использовали для смягчения последствий стресса стратегию поведения «заботиться и быть другом» (tend-and-befriend), больше характерную для особей женского пола (выражается прежде всего в усиленной заботе о потомстве) и для «семейных» пар парных животных. У самцов же обычно реализуется стратегия поведения «бороться или бежать» (fight-or-flight). Использование самцами макак стратегии «заботиться и быть другом» свидетельствует о том, что гипотезу социальной буферизации можно распространить и на чисто мужские сообщества, т. е. она является общей и универсальной стратегией поведения в стрессовых ситуациях. Таким образом, как у млекопитающих, так и у человека наличие устойчивых отношений, выстроенных на принципах дружбы и поддержки, является лучшей защитой от стресса. Это находит свое подтверждение на физиологическом уровне, т. к. при этом активизируется ось гипоталамус — гипофиз — надпочечники (HPA-ось), отвечающая за регуляторную функцию. Слабо социализированные индивидуумы особенно сильно подвержены действиям стрессов, в том числе вследствие снижения у них регуляторной функции HPA-оси. Как следствие, риск развития у них связанных со стрессом заболеваний значительно выше. Хотя уровень переживания одиночества, конечно, сильно зависит от темперамента человека.

В. В. Стрекопытов

Мониторинг в реальном времени с помощью сканирующей электрохимической микроскопии ощущения кворума у созданных 3D-принтером бактериальных агрегатов

Real-time monitoring of quorum sensing in 3D-printed bacterial aggregates using scanning electrochemical microscopy. Jodi L. Connell, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 51. P. 18255–18260.

Микробы в природе существуют в виде небольших, плотно упакованных агрегатов, состоящих из 10^1 – 10^5 клеток. Эти агрегаты не только представляют собой разные фенотипы с разной устойчивостью к антибиотикам, но также и служат строительными блоками для более крупных биопленочных сообществ как первичных форм распространения патогенных микробов. Агрегаты внутри этих сообществ пространственно организованы в конкретном порядке, определяющем живучесть сообщества. Последние исследования говорят о том, что химические взаимодействия между агрегатами внутри бактериальных сообществ определяют их устойчивость к антибиотикам, поэтому важно понять характер этих взаимодействий. Изучение как отдельных агрегатов, так и пространственно организованных сообществ до сих пор является непростой задачей из-за технических сложностей работы с малыми формами. Авторы в своем исследовании совместили технологии микро-3D-печати и сканирующей электронной микроскопии (SECM) для того, чтобы определить, как чувство кворума управляет коммуникацией бактерий *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка), и количественно оценить химические взаимодействия между агрегатами бактериальных комплексов в реальном времени. Микро-3D-печать – это литографическая техника, позволяющая создавать бактериальные агрегаты *in situ* на основе протеиновых стен, возводимых 3D-принтером вокруг отдельных клеток или небольших популяций. Технология 3D-печати позволяет создавать по-разному организованные сложные бактериальные постройки, чтобы затем наблюдать, как пространственная структура и параметры окружающей среды влияют на социальное поведение бактерий. Чувство кворума в своем простейшем выражении – это коммуникативная стратегия, позволяющая бактериям эффективно следить за плотностью популяции посредством секреторных процессов и с помощью внеклеточных сигналов. Когда популяция достигает определенной плотности, чувство кворума активирует каскад регуляторных событий, приводящих к усиленной транскрипции определенного набора генов. Эти гены контролируют различные свойства микробов, в частности, вирулентность оппортунистического патогена *Pseudomonas aeruginosa*. Результаты исследования показали, что поведение, определяемое чувством кворума, возникало в небольших агрегатах, содержащих порядка 500 клеток, в то время как для активирования более крупных комплексов, содержащих более 2000 бактерий, нужно было стимулировать чувство кворума в соседних с ними агрегатах, расположенных на расстоянии до 8 мкм. Проведенное исследование закладывает мощную базу для анализа влияния пространственной организации и размера агрегатов на поведение микробов, а также дает новую информацию о коммуникационных процессах между соседними агрегатами бактериальных комплексов.

В. В. Стрекопытов

Анаэробное окисление метана, совмещенное с денитрификацией, является доминирующим процессом осаждения метана в глубоком озере

Anaerobic methane oxidation coupled to denitrification is the dominant methane sink in a deep lake. Joerg S. Deutzmann, Peter Stief, Josephin Brandes, Bernhard Schink. PNAS. 2014. Vol. 111. No 51. P. 18273–18278.

Экосистемы пресноводных озер являются крупнейшими производителями метана, важного парникового газа. Однако большая часть метана, образующегося в глубинных бескислородных зонах озер, так и не достигает поверхности, окисляясь в слоях донных осадков. Долгое время считали, что за процесс окисления метана в пресноводных водоемах отвечают исключительно аэробные бактерии. Процесс анаэробного окисления метана, совмещенный с денитрификацией, также известный как «нитрат/нитритнозависимое анаэробное окисление метана» (n-damo) был открыт только в 2006 г. Процесс долго не могли идентифицировать из-за крайней схожести аэробного и анаэробного механизмов бактериальной активности. С тех пор лишь в нескольких работах упоминалось об идентификации этого процесса и участвующих в нем микроорганизмов в природной среде. Возможно, что в седиментационных отложениях водных бассейнов из-за близости зон потребления кислорода и поглощения нитратов процесс n-damo часто выглядит как процесс аэробного окисления метана. Авторы изучили вертикальное распределение и масштаб представленности денитрифицирующих метанотрофов типа *Candidatus Methyloirabilis oxyfera* в отложениях озера Констанц. Также при анализе микросенсорных профилей высокого разрешения, построенных по ядру ненарушенных осадков озера, были выделены вертикальные границы зон окисления метана и потребления нитрата. В литоральных (мелководных) отложениях бактерии типа *M. oxyfera* практически полностью отсутствовали, но были обильно представлены в глубоководных осадках озера. В глубинных отложениях вертикальное распределение *M. oxyfera* имело отчетливый пик в бескислородных слоях, совпадающих с зоной окисления метана и нитратопотребления, что является четким свидетельством имевшего здесь место n-damo-процесса, обусловленного жизнедеятельностью *M. oxyfera*. Потенциал n-damo-процесса оценивался на основе анализа клеточной плотности бактерий (660 – 4890 мкмоль/м² в день) и на основе данных, полученных из микросенсорных профилей (31 – 437 мкмоль/м² в день). Таким образом, одного этого процесса достаточно для предотвращения высвобождения метана из глубинных седиментационных отложений. Кроме того, в тех участках профилей, где к отложениям бескислородных слоев добавляется нитрат, зоны n-damo расположены существенно ниже поверхности осадков, что делает полностью невозможным высвобождение метана. Результаты исследования показывают, что n-damo-процесс был доминирующим процессом осаждения метана в стабильной пресноводной среде озера Констанц. Скорее всего, большая часть метана и в других глубоких пресноводных озерах окисляется именно в процессе анаэробной активности, а не аэробной, как думали раньше, и участвуют в этом процессе совсем другие организмы. Важнейшим условием при этом является присутствие нитрата в бескислородной зоне.

В. В. Стрекопытов

Высвобождение эндогенных каннабиноидов внутри префронтального лимбического пути оказывает влияние на консолидацию памяти при обучении, связанном с эмоциональным статусом

Endogenous cannabinoid release within prefrontal limbic pathways affects memory consolidation of emotional training. Maria Morena, et al. PNAS. Vol. 111. No 51. P. 18333–18338.

Согласно современным представлениям, ключевую роль в консолидации памяти выполняют структуры базолатерального комплекса амигдалы (BLA), гиппокампа и медиальной префронтальной коры (mPFC). При этом для полноценной консолидации необходима координированная нейронная активность данных систем мозга, и ключевым координирующим компонентом является каннабиноидная система. Эндоканнабиноиды – это эндогенно синтезирующиеся лиганды, главными из которых являются N-арахноидитэтаноламин (анандамид) и 2-арахноидитглицерин (2-AG). Эндоканнабиноиды выделяются из постсинаптической мембраны и осуществляют обратную связь ретроградного характера, что модулирует пресинаптическую терминаль в сторону подавления либо возбуждения, либо торможения функции внутри специфических нейрональных путей. При этом экзогенные каннабиноиды также модулируют процессинг памяти, связанной с эмоциями. Например, было показано, что синтетический каннабиноидный агонист WIN55,212-2, введенный в BLA сразу же после проведения теста пассивного избегания, увеличивает консолидацию долговременной памяти. Ингибирование же каннабиноидной системы в BLA путем введения анта-

гониста каннабиноидных рецепторов первого типа AM251 сразу после тестирования животного нарушало формирование памяти после обучения. Также было выявлено, что уровень эмоционального возбуждения животного также оказывает большое влияние на проявление консолидирующего эффекта каннабиноидной системы на долговременную память. Например, действие WIN55,212-2 имело существенный эффект, если животное находилось в состоянии сильного эмоционального возбуждения, в противном случае достоверного результата усиления памятного следа достигнуть не удавалось. Более того, изучалось повышение уровня анандамида и 2-AG в структурах амигдалы, гиппокампа и mPFC. Для этого животных помещали в установку пассивного избегания, в которой крысы либо получали удары током двух интенсивностей: сильный удар (0,45 mA) или слабый удар (0,35 mA), либо находились в установке, но не подвергались стрессорному воздействию. Для измерения уровня эндоканнабиноидов животные умерщвлялись спустя 10, 30 или 60 мин после тренинга. Было показано, что наиболее стрессорный вариант эксперимента повышал уровень АЕА, но не 2-AG во всех 3 исследуемых регионах мозга. Двусторонний дисперсионный анализ амигдалы показал, что уровень АЕА зависит от силы ударов током, так как более мощный удар значительно увеличивал продукцию АЕА, но не зависит от времени умерщвления животного в сравнении как с контрольной группой, так и с животными, которые не подвергались ударам тока. Сходные данные были получены при исследовании гиппокампа и mPFC. Данное исследование проливает свет на функционирование каннабиноидной системы, что имеет большое значение для раскрытия механизмов памяти и разработки способов коррекции ее нарушений.

А. Ю. Ольховик

Устойчивое спектральное разложение методом наименьших квадратов с итеративным пересчетом весов

Robust spectrotemporal decomposition by iteratively reweighted least squares. Demba Ba, et al. PNAS. Vol. 111. No 50. P. E5336–E5345.

Классический непараметрический спектральный анализ использует метод скользящих окон, чтобы захватить динамический характер большинства реальных временных рядов. Этот повсеместно принятый подход не может использовать непрерывность данных во времени и плохо подходит для сигналов с высокоструктурированным частотно-временным представлением. Для временных рядов, где изменяющаяся по времени средняя является суперпозицией небольшого числа колебательных компонент, непараметрический пакетный спектральный анализ был переформулирован как задача байесовского оценивания. Введены априорные распределения в частотно-временной плоскости, дающие максимальные апостериорные спектральные оценки, непрерывные во времени, но разреженные по частоте. Предложенная процедура спектрального разложения, названная «спектрально-временным преследованием», может быть рассчитана с помощью метода наименьших квадратов с итеративным пересчетом весов и хорошо масштабируется в типичном диапазоне данных. Показано, что спектрально-временное преследование работает с помощью применения к временным рядам набора полученных из данных фильтров. Используя связь между моделями Гауссовых смесей, l_1 -минимизацией и алгоритмом ожидания-максимизации, доказано,

что спектрально-временное преследование сходится к глобальной максимальной апостериорной оценке. Работа метода продемонстрирована на симулированных и реальных данных человеческой электроэнцефалограммы, а также на данных нейронной спайковой активности, полученных для мозга при общем наркозе с помощью пропофола. Контролировался процесс потери сознания и связанные с ним изменения электрической активности мозга. Для энцефалограммы индикатором бессознательного состояния является появление α -ритма кроме низкочастотного и δ -ритмов. Метод дает спектральные оценки с пониженным уровнем шума и существенно лучшим разрешением по времени и частоте, чем мультиконическая спектральная оценка (как с заданным разрешением по времени, так и по частоте). Для нейронных спайков параллельно регистрировались последовательности спайков и локальный ответ. Проанализированы координация по времени локального ответа с последовательностями спайков и характер модуляции последовательностей спайков. Получено новое спектральное представление скорости возбуждения нейронов. Спектрально-временное преследование предлагает устойчивую систему для спектрального разложения, являющуюся принципиальной альтернативой существующим методам разложения временных рядов на малое количество гладких колебательных компонент. В продолжение проделанной работы предполагается применение к разработанному методу алгоритмов фильтрации расширение метода за пределы представления Фурье, а также применение динамического подхода, что позволит избежать необходимости задавать статически и в явном виде ширину окна.

А. В. Якименко

Явление застоя в глубинной части Южной Атлантики в период последнего межледникового

A stagnation event in the deep South Atlantic during the last interglacial period. Christopher T. Hayes, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6216. P. 1514–1517.

Циркуляция и биологическая продуктивность Южного океана влияет на содержание CO_2 в атмосфере в масштабе тысячелетних и ледниковых – межледниковых циклов. В работе приводятся свидетельства быстрых изменений циркуляции Южного океана в последний межледниковый период, сопоставимых по масштабам и значимости с современным глобальным потеплением. В течение последнего межледникового глобальные температуры были примерно на 2°C теплее, чем сейчас, а уровень океана был на 6–8 м выше. В ходе бурения в юж. части Атлантики в рамках «Программы бурения в океане» (ODP) в скважине 1094 в седиментационных отложениях, относящихся к последнему межледниковому периоду (127 тыс. лет назад), были обнаружены аномально высокие содержания аутигенного урана (aU). Такая находка может говорить о том, что в период последнего межледникового толща Антарктической донной воды (АДВ) была крайне обеднена кислородом и здесь установилась восстановительная среда, т. к. aU является элементом-индикатором среды. Выявленный факт является неожиданным, т. к. восстановительные условия в глубинных частях Южной Атлантики обычно наблюдаются для ледниковых периодов, когда снижается объем стока от таяния ледников Антарктиды и ослабевает вентиляция глубинной части Южного океана, от которой напрямую зависит содержание кислорода в воде. Необычный факт подтверждается и тем, что рост aU сопровождался накоплением в осадках восстановленного органического углерода, что говорит о том, что поступление кислорода в донные воды в этот период достигло минимума. В отличие от восстановительных условий ледниковых периодов, обнаруженное явление межледникового застоя АДВ не связано с глобальными циклами Мирового океана, а, скорее всего, является результатом прибрежного опреснения океанских вод в связи с таянием антарктического ледникового покрова. В течение ледниковых периодов в целом, и особенно в холодные антарктические интервалы, предшествующие событиям Хайнриха, отмечается снижение антарктической продуктивности, высокое потребление азота экосистемой океана и низкий уровень атмосферного CO_2 . Все это вместе предполагает сокращение вентиляции АДВ и, как следствие, накопление восстановленного углерода в глубинах океана. Кратковременное же, быстрое (в течение 3–4 тыс. лет) накопление aU в последний межледниковый период проще всего объяснить возникновением восстановительной среды в Южной Атлантике в результате возникновения застоя АДВ. По данным другой скважины (P32561-2), пробуренной в абиссальной части котловины Агульяс, период последнего межледникового характеризуется минимумом накопленных илистых отложений, что также говорит об ослаблении потока АДВ. Интересным является тот факт, что ослабление АДВ совпадает по времени с периодами усиления движения Североатлантической глубинной воды (САГВ) и, наоборот, постепенное нарастание АДВ совпадает с ослаблением роли САГВ в Атлантике. При этом циклы смены совпадают с глобальными ледниковыми – межледниковыми циклами.

В. В. Стрекопытов

Вклад докембрийской континентальной литосферы в глобальное производство водорода

The contribution of the Precambrian continental lithosphere to global H_2 production. Barbara Sherwood Lollar, et al. Nature. 2014. Vol. 516. No 7531. P. 379–382.

Микробиологическим экосистемам для поддержания жизни необходим газообразный водород (H_2), вырабатываемый в ходе взаимодействия воды и горных пород как на поверхности земли, так и в океане, в зоне глубоководных гидротермальных жерл (так называемых «черных курильщиков»). Оказалось, что соленые растворы древних разломов континентального основания, собиравших грунтовую воду на протяжении миллионов и даже миллиардов лет, также являются неучтенным ранее источником H_2 для подземной биосферы континентов. Современная оценка глобального производства H_2 морской литосферой, происходящего в ходе реакции гидратации при взаимодействии воды и горных пород, составляет около 10^{11} моль/год. Недавнее исследование солевых растворов из разломов докембрийского континентального основания, вскрытых в шахтах золоторудного бассейна Витватерсранд (ЮАР), выявили в этих зонах среду, обогащенную H_2 , похожую по условиям на среду зон спрединга морского дна, где расположены глубоководные гидротермальные жерла. Авторы исследования высказали гипотезу о связи растворенного H_2 с процессом радиолитической диссоциации воды. Глобальная экстраполяция регионального потока H_2 , зафиксированного в шахтах, говорит о том, что, скорее всего, докембрийская континентальная литосфера является серьезным глобальным поставщиком H_2 . Раньше ее роль считалась незначительной и оценивалась не более чем в $0,009 \times 10^{11}$ моль/год. В работе представлена компиляция мировых публикаций по содержаниям H_2 в континентальном докембрийском основании, а также результаты собственных исследований, проведенных авторами в пределах докембрийских щитов Канады и Южной Африки, показывающие, что потенциал докембрийской литосферы как поставщика H_2 был недооценен. Это было следствием, в том числе, недостаточного учета роли вторичных H_2 -образующих процессов, таких как серпентинизация, а также отсутствием процедуры масштабирования при пересчете вклада докембрийских пород в глобальный баланс H_2 , учитывая тот факт, что докембрийское основание занимает более 70% площади современных континентов. Если принимать во внимание продукты обеих реакций образования H_2 (радиолиз и гидролиз мафических и ультрамафических пород), вклад докембрийской континентальной литосферы в глобальное производство H_2 можно оценить в $0,36–2,27 \times 10^{11}$ моль/год, что сопоставимо с выработкой H_2 в морских системах. Расчеты подобного типа делаются впервые. Многочисленные данные из других регионов мира (Канадский и Фенноскандинавский докембрийские щиты, протерозойские офиолитовые пояса) подтверждают высказанную гипотезу, а содержания H_2 (>30 об. %) в газовых скважинах в шт. Канзас (США), вскрывающих кимберлиты, даже выше, чем в Витватерсранде. Повышенный фон газообразного H_2 является глобальной характеристической чертой всех без исключения областей докембрийского основания материков.

В. В. Стрекопытов

Энергетика метастудтита и его участие в преобразовании ядерных отходов

Energetics of metastudtite and implications for nuclear waste alteration. Xiaofeng Guo, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P17737–17742.

Метастудтит $(\text{UO}_2)_2(\text{H}_2\text{O})_2$ и студтит $(\text{UO}_2)_2(\text{H}_2\text{O})_4$ – два из известных на настоящий момент природных минералов, содержащих пероксидную группу. В природе встречается в основном метастудтит, т. к. дегидратация студтита и его преобразование в метастудтит носят необратимый характер. Оба минерала могут образовываться преобразованием UO_2 -содержащих продуктов ядерного топлива в геологических хранилищах ядерных отходов или продуктов коррозии ядерного топлива в окружающей среде при авариях на ядерных реакторах. В частности, обе эти минеральные фазы были обнаружены в морской воде после аварии на АЭС «Фукусима Дайичи» в Японии. Поэтому очень важно понимать характер взаимодействия ядерных отходов с водой. Действие альфа-излучения на грунтовые воды внутри хранилища ядерных отходов может привести к образованию H_2O_2 , что, в свою очередь, может спровоцировать образование студтита и метастудтита даже в восстановительных условиях. В работе приводятся результаты детальных структурного и термохимического анализов процесса разложения метастудтита с целью определения границ его термодинамической стабильности. При высокотемпературном плавлении методом капельной калориметрии растворения было получено значение его стандартной энтальпии образования, составляющее $-1779,6 \pm 1,9$ кДж/моль. Процесс разложения синтетического метастудтита изучался методами термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) в совокупности с рентгеноструктурным анализом *ex situ*. Было зафиксировано 4 стадии разложения метастудтита в кислородной среде в диапазоне температур от комнатной до 1000 °С: 1) потеря воды при температуре около 220 °С, сопровождаемая эндотермическим эффектом и аморфизацией; 2) еще одна стадия потери воды при температуре от 400 до 530 °С; 3) потеря кислорода аморфным UO_3 и кристаллизация орторомбического $\alpha\text{-UO}_2,9$; 4) восстановление до кристаллического U_3O_8 . В виде формулы эти преобразования можно написать так: 1) $(\text{UO}_2)_2(\text{H}_2\text{O})_2 \rightarrow \text{am-UO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$; 2) $\text{am-UO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{am-UO}_3$; 3) $\text{am-UO}_3 \rightarrow \alpha\text{-UO}_2,9$; 4) $\alpha\text{-UO}_2,9 \rightarrow \text{U}_3\text{O}_8$. Такое детальное описание процесса разложения позволило также вычислить энтальпию образования метастудтита с помощью методов ДСК и капельной калориметрии транспонированных температур (ТТД-калориметрия). Оба значения совпали со значением, полученным ранее по результатам анализа, проведенного методом капельной калориметрии растворения. Результаты исследования подтверждают необратимость преобразования студтита в метастудтит, являющийся главным продуктом коррозии UO_2 -содержащих продуктов в поверхностных условиях. Описываются условия формирования метастудтита и его важная роль в окислении, коррозии и разложении ядерного топлива в контакте с водой. Высокая способность метастудтита к растворению выдвигает более строгие требования к герметизации хранилищ ядерных отходов с целью минимизации утечек из них растворенного урана.

В. В. Стрекопытов

Скрытый углерод внутреннего ядра Земли выявлен по сдвигово-волновому размягчению плотного Fe_7C_3

Hidden carbon in Earth's inner core revealed by shear softening in dense Fe_7C_3 . Bin Chen, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 17755–17758.

Считается, что внутреннее ядро Земли состоит из кристаллического Fe, сплавленного с небольшим количеством Ni и более легких элементов. Однако сейсмические исследования показывают, что поперечные волны (волны сдвига или S-волны) распространяются во внутреннем ядре с аномально низкой скоростью, что ставит под сомнение гипотезу о твердости внутреннего ядра. Скорости S-волн для твердого ядра, состоящего из сплавов Fe, при таких давлениях должны быть вдвое выше. Было выдвинуто предположение, что в составе внутреннего ядра присутствует значительное количество легких элементов (S, C, Si, O, H). Но авторы предлагают другое объяснение. Соединения C и Fe могут при определенных условиях проявлять анизотропию и аномальные свойства в отношении скорости прохождения S-волн. Карбид железа Fe_7C_3 сегодня признается главным кандидатом в составляющие внутреннего ядра, т. к. он первым переходит в твердую фазу при отверждении железистых расплавов с небольшим содержанием углерода в условиях сверхвысокого давления. Плотность Fe_7C_3 также находится в соответствии с предполагаемой плотностью внутреннего ядра. Для анализа использовался метод ядерно-резонансного рентгеновского рассеяния. Вещество помещалось в панорамную алмазную наковальню, где создавалось давление 154 ГПа и температура 300 К. Обнаружилось, что скорость прохождения через карбид железа S-волн резко снижается в конце низкоспинового перехода, зафиксированного в интервалах давления между 10 и 53 ГПа. Далее скорости звуковых волн по мере увеличения плотности растут, но крайне медленно. Т. о. зафиксировано сдвигово-волновое замедление S-волн («размягчение» Fe_7C_3) в их низкоспиновой и немагнитной фазе. Экстраполируя данные эксперимента на условия внутреннего ядра и учитывая высокотемпературный эффект, наблюдаемую картину прохождения поперечных волн вполне можно объяснить присутствием во внутреннем ядре низкоспинового Fe_7C_3 , и для объяснения не нужно привлекать гипотезу частичного плавления вещества в ядре. При этом Ni может составлять, так же как и в современных моделях, около 5,5% массы вещества в ядре, т. к. это не сильно влияет на скорости прохождения S-волн. Если это так, то внутреннее ядро Земли является огромным резервуаром скрытого углерода. По предварительным оценкам это количество может составить 60×10^{20} кг, что существенно больше предполагаемых запасов углерода в мантии ($0,8 - 12,5 \times 10^{20}$ кг). А это позволяет снять еще одно фундаментальное противоречие – ограниченность углерода в балансе вещества Земли, учитывая, что 2/3 запасов углерода планеты могут быть скрыты в ее центральной части. Такое взгляд на состав внутреннего ядра в корне меняет и наше представление о ранних этапах развития нашей планеты – аккреции и первичной дифференциации вещества.

В. В. Стрекопытов

Полная фиксация заражений двустворчатых моллюсков голоцена трематодами и влияние климатических изменений на распространенность паразитов

A complete Holocene record of trematode–bivalve infection and implications for the response of parasitism to climate change. John Warren Huntley, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 51. P. 18150–18155.

Рост глобальных температур и подъем уровня моря вызывают озабоченность относительно того, как эти климатические изменения скажутся на распространенности паразитов сложного жизненного цикла, для многих из которых в качестве окончательного хозяина может выступать и человек. Действительно, изменения условий окружающей среды влияют на инвазивную способность и репродуктивность многих болезнетворных организмов. Дигенетические сосальщики (трематоды) являются паразитами сложного жизненного цикла из класса плоских червей. В роли промежуточных хозяев у таких паразитов выступают беспозвоночные (моллюски), а в качестве окончательных хозяев — позвоночные организмы. Климатические изменения могут повлиять как на популяции хозяев, так и на распространенность паразитов. При этом результат является труднопредсказуемым. Тем более известно, что увеличение распространенности плоских червей с ростом температур носит нелинейный характер. Оценить связь антропогенных изменений климата на планете с распространенностью паразитов является жизненно важной для здоровья человечества задачей. Эта задача решается как с помощью экспериментальных наблюдений, так и с помощью стратиграфических и палеобиологических исследований — по информации, запечатленной в ископаемых остатках животных. Данное исследование построено на историческом изучении следов присутствия гимнофаллид в раковинах двустворчатых моллюсков дельты Жемчужной реки (Китай) на протяжении всей голоценовой эпохи (9600 лет). Результаты показывают, что распространенность паразитов была существенно выше в начале стадий повышения уровня моря и существенно ниже в периоды максимальной трансгрессии. Эти вариации не были связаны с изменениями солености воды или с численностью организмов промежуточных хозяев (двустворок). В остальные периоды промежуточного уровня моря и в периоды размывания дельты не было отмечено статистически значимых аномалий распространенности трематод. Связь температуры и продуктивности червей в данной работе количественно не оценивалась. Данное исследование является единственной пока работой по изучению долгосрочной реакции популяций патогенов на климатические изменения. Его результаты хорошо согласуются с данными, полученными по ископаемым и современным моллюскам из других морских бассейнов, и являются несомненно полезными для предсказания последствий антропогенных климатических изменений. Авторы предполагают, что вместе с глобальным ростом температур и морской трансгрессией будет расти распространенность паразитов сложного жизненного цикла, оказывая негативное влияние на макробентос эстуариев, морские рыбные ресурсы и здоровье человечества. Также в связи с глобальным потеплением возможно предположить расширение географического распространения паразитов в высокие широты.

В. В. Стрекопытов

Влияние смешанных антарктических облаков на климат

Impact of Antarctic mixed-phase clouds on climate. R. Paul Lawson, Andrew Gettelman. PNAS. 2014. Vol. 111. No 51. P. 18156–18161.

Полярные регионы находятся сейчас в фокусе внимания ученых в связи с проблемами климатических изменений, глобального потепления, дистанционных методов поисков и роли облаков в радиационном балансе планеты. До последнего времени практически ничего не было известно о составе низкоуровневых приповерхностных облаков, расположенных над антарктическим плато, и их влиянии на глобальный климат. Ученые считали, что эти облака, расположенные над самым холодным и сухим местом в мире, в основной своей массе состоят из кристаллов льда. Проведенные в ходе исследований на Южном полюсе с помощью уникального привязного аэростата, оснащенного системой фотографирования частиц облаков CPI высокого разрешения (размер пикселя 2,3 мкм), и наземной LIDAR-системы (метеорологический лазерный локатор ИК-диапазона) *in situ* измерения выявили значительно большую, чем предполагалось, зону развития низкоуровневых смешанных облаков, состоящих из жидких капель переохлажденной воды и кристаллов льда. Исследования показали, что в период южного лета эти облака при температуре -20°C почти на 50% состоят из переохлажденной воды, что и определяет их особую роль в радиационном эффекте над Антарктидой. Экстраполяция данных LIDAR-системы, полученных методом обратного рассеяния, позволяют предполагать, что облака над антарктическим плато в течение примерно 11 мес в году находятся в смешанном состоянии, не замерзая даже тогда, когда температура поверхности составляет -54°C , и только в течение примерно 1 мес в году состоят целиком из кристаллов льда. Температура замерзания облаков оценивается в -32°C . Широкое распространение смешанных облаков над Антарктидой не учитывалось в современных глобальных климатических моделях (ГКМ). Авторы модифицировали модель Национального центра атмосферных исследований США (NCAR) под названием Community Earth System Model (CESM) с учетом того, что точка замерзания воды в облаках была опущена ниже -20°C , что отразилось на резко возросшем по данным модели эффекте радиации не только над всем антарктическим континентом, но и над омывающим его Южным океаном. По предварительным оценкам, радиационный эффект облаков над Антарктикой вырос на $+7,4 \text{ В/м}^2$. Этого было достаточно, чтобы знак радиационного эффекта поменялся и вместо охлаждающего стал согревающим. Хотя и это значительное увеличение, эффект существенно вырастет, если распространить физику модели за пределы антарктического континента. Имитационные построения показывают значительный рост радиационного эффекта смешанных облаков над маршрутами штормов Южного океана, где недавние измерения также зафиксировали значительный регион распространения переохлажденной жидкости в атмосфере. Это подтверждает гипотезу о том, что радиационный эффект Южного океана крайне чувствителен к смешанным облакам с температурой ниже -20°C . Исследование показало необходимость пересмотреть ГКМ с учетом новых данных о распространении смешанных облаков над Антарктидой.

В. В. Стрекопытов

Прямые замеры выбросов метана в заброшенных нефтяных и газовых скважинах в Пенсильвании

Direct measurements of methane emissions from abandoned oil and gas wells in Pennsylvania. Mary Kang, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 51. P. 18173–18177.

Метан является парниковым газом, а при его окислении образуется озон (O_3), разрушающий атмосферу, что негативно сказывается на здоровье человека, урожайности сельского хозяйства и продуктивности экосистем. Заброшенные нефтяные и газовые скважины могут служить каналами поступления к поверхности метана с последующей его эмиссией в атмосферу. По оценкам Агентства по защите окружающей среде США, заброшенные скважины являются вторым по величине источником выбросов метана в атмосферу, однако он не внесен ни в один из официальных списков источников загрязнения окружающей среды. Нет и документов, регулирующих мониторинг отработанных скважин. О потоках метана из более чем 3 млн заброшенных скважин на территории США практически ничего не известно, неизвестно и точное количество этих скважин. Данное исследование является первой работой подобного рода. В работе приведены результаты прямых замеров потока метана из 19 заброшенных скважин в шт. Пенсильвания. Измерения проводились с использованием статических камер в период с июля 2013 г. по январь 2014 г. Всего было сделано 42 замера в скважинах и 52 «контрольных» замера на окружающих территориях (леса, болота, луга, реки). Средний (среднеарифметический) поток метана из 1 скважины составил 0,27 кг/день. Средний поток метана для станций замера на «контрольных» территориях был около $4,5 \times 10^{-6}$ кг/день. Из 19 скважин, в которых делались замеры, 3 оказались высокоэмиссионными. Поток метана в них был на 3 порядка выше среднего значения, составившего $1,3 \times 10^{-3}$ кг/день. Интересно, что среди 19 обследованных скважин 5 были закупоренными, однако уровень эмиссии метана из этих скважин ничем не отличался от незакупоренных. А одна из закупоренных скважин даже попала в число трех высокоэмиссионных. Распространив полученные результаты на все заброшенные скважины штата, авторы пришли к заключению, что старые скважины могут давать 4–7% от всего антропогенного метана в Пенсильвании. Учитывая то, что метан в скважинах сопровождается этаном, пропаном и н-бутаном, скорее всего, он имеет термогенное происхождение, что подтверждается и изотопным составом метана (обогащенность ^{13}C). А это значит, что суммарные выбросы метана из заброшенных скважин могут быть значительными. И за время, прошедшее после завершения добычи (50–100 лет), из этих скважин могло выделиться метана намного больше, чем за кратковременный период самой добычи. Необходимо провести подобные исследования для оценки эмиссии метана в масштабах всей страны, а заброшенные скважины внести в список источников парниковых газов. Соответственно, стратегии по снижению выбросов парниковых газов нужно будет дополнить новыми пунктами, а усилия в районах сосредоточения старых скважин должны быть направлены, прежде всего, на выявление высокоэмиссионных объектов.

В. В. Стрекопытов

Связь пожаров с климатическими изменениями и антропогенным воздействием в Северной Патагонии (41–43° ю. ш.) в постледниковый период

Fire responses to postglacial climate change and human impact in northern Patagonia (41–43°S). Virginia Iglesias, Cathy Whitlock. PNAS. 2014. Vol. 111. No 51. P. E5545–E5554.

Пожары являются одним из сильнейших факторов нарушения природных экосистем. Режим пожаров (частота, интенсивность и площадь распространения) является отражением взаимодействий в системе климат – растительность – человек. Изменение статистики пожаров свидетельствует о глубоких системных сдвигах в экосистемах, поэтому изучение эволюции режима пожаров важно как для понимания палеоэкологии регионов, так и для прогнозирования устойчивости их природных систем в будущем. В качестве объекта изучения была выбрана переходная зона между лесной и степной биотомами, расположенная между 41 и 43° ю. ш. в Северной Патагонии. Патагонский экотон, протянувшийся вдоль в. фланга Анд, – одна из наиболее четких переходных зон в мире. Сегодня, при все возрастающем населении, этот регион страдает от беспрецедентных пожаров, нехватки воды и продовольствия. Под угрозой находится не только биологическое разнообразие, но и экономическая стабильность региона. Экотон представляет собой очень динамичную экосистему, крайне уязвимую и восприимчивую к климатическим изменениям и воздействию человеческого фактора (землепользование). Авторы изучили эволюцию режима пожаров в зоне Патагонского экотона, чтобы выяснить, в какой степени реагировала экосистема на изменения климата и человеческую активность в прошлом. Задачами исследования было: 1) изучить режимы пожаров в региональном масштабе для всего постледникового периода (последние 18 тыс. лет) до начала колонизации Ю. Америки европейцами; 2) определить эволюцию связей в системе климат – растительность – пожары; 3) оценить роль человека в изменении ландшафта и режима пожаров в доколониальный период. Приводятся результаты регионального изучения состава пыльцы и древесного угля из цепочки озер, расположенных на границе лесной и степной зон, в которых зафиксированы 7 событий, связанных с региональными пожарами. Полученные выводы сопоставлялись с палеоклиматическими, археологическими и палеоэкологическими данными. В качестве инструмента для анализа данных авторы использовали обобщенную аддитивную модель. Результаты анализа пыльцы и древесного угля говорят о том, что интенсивность пожаров была низкой в теплую и сухую эпоху в переходный период между последним оледенением и ранним голоценом, когда в регионе доминировал степной ландшафт. Пример 10 тыс. лет назад сухие климатические условия сменились более влажными, что способствовало широкому распространению лесов. Именно с этим периодом связаны все крупные пожары. Таким образом, режим пожаров в постледниковый период обусловлен не столько климатическими условиями, сколько наличием материала для пожаров (топлива). Нет также связи между пожарами и плотностью индейского населения в регионе и его активностью. Очевидно, что до появления здесь европейцев влияние человека на систему климат – растительность – пожары было минимальным и проявлялось только на локальном уровне. Приход европейцев изменил ситуацию, сделав антропогенное влияние фактором регионального уровня.

В. В. Стрекопытов

Использование эмбриональных стволовых клеток для моделирования детских глиом с гистонной мутацией H3.3K27M

Use of human embryonic stem cells to model pediatric gliomas with H3.3K27M histone mutation. Kosuke Funato, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6216. P. 1529–1534.

Более 70% диффузных детских глиом — агрессивных опухолей мозга — несут гетерозиготные мутации, приводящие к замене K27M в гистоне H3.3. Наличие этой мутации коррелирует с неблагоприятным прогнозом, но ее роль в образовании опухолей окончательно не выяснена. В данном исследовании развитие диффузной глиомы ствола мозга было воспроизведено и изучено на эмбриональных стволовых клетках человека. Для этого путем двойного ингибирования сигнального пути SMAD из них получили предшественники нейронов. Затем полученные клетки трансдуцировали лентивирусами трех типов, кодирующих следующие последовательности: постоянно активную форму рецептора фактора роста PDGFRA с заменой D842V; короткую шпилечную РНК противопухолевого супрессора p53, маркированную красным флуоресцентным белком RFP; гистон H3.3 с мутацией K27M или гистон дикого типа с гемагглютининовым тэгом. Известно, что эти онкогены часто мутируют и экспрессируются в диффузных глиомах. Иммуногистохимическое окрашивание и вестерн-блоттинг показали, что проявление мутации H3.3K27M препятствует триметилированию остатка 27 в гистоне H3. При этом в клетках повышается содержание маркера пролиферации Ki-67, и число клеток быстро увеличивается. Избыточная экспрессия мутантного PDGFRA и нокдаун p53 также усилили пролиферацию предшественников нейронов. Примечательно, что эффект этой мутации специфичен для рассмотренного типа клеток: в эмбриональных стволовых клетках, полученных из них астроцитах или других дифференцированных соматических клетках, интенсивность пролиферации не изменяется, и в некоторых случаях запускаются процессы старения. При культивировании в условиях низкой плотности клеток большинство полученных линий проявляло низкую выживаемость. Только клетки с мутацией H3.3K27M в сочетании с нокдауном p53, а также клетки со всеми тремя модификациями образовывали крупные колонии и достигали конfluence. В отсутствие ростовых факторов клетки с мутацией H3.3K27M проявляли большую предрасположенность к апоптозу, чем дикый тип. Вероятно, усиленный апоптоз в этих клетках направлен на нейтрализацию эффекта мутации, стимулирующей пролиферацию. Замена H3.3K27M также повысила способность клеток к миграции и инвазии *in vitro*, а в сочетании с нокдауном p53 высокий уровень пролиферации сохранялся даже при облучении. Таким образом, совместное действие мутации H3.3K27M, подавления p53 и активации PDGFRA приводит к неопластической трансформации. Эти наблюдения подтверждаются иммуногистохимическим окрашиванием мозга иммунодефицитных мышей после введения им трансдуцированных клеток. Полногеномный анализ по методу ChIP-seq выявил перестройку трансформировавшихся предшественников в состояние наиболее примитивных стволовых клеток, что отражалось в триметилировании остатка лизина 27 в гистоне H3 в области важнейших регуляторных генов, участвующих в дифференцировке клеток. Скрининг терапевтических препаратов показал, что как *in vitro*, так и *in vivo* наиболее эффективно рост опухоли подавляется ингибитором менина, действующим в субмикромольных концентрациях.

А. Л. Братцева

Модель эмбрионального развития и заболеваний человека на искусственном желудке, полученном из плюрипотентных стволовых клеток

Modelling human development and disease in pluripotent stem-cell-derived gastric organoids. Kyle W. McCracken, et al. Nature. 2014. Vol. 516. No 7531. P. 400–404.

Желудочные заболевания поражают 10% мирового населения. Их распространенной причиной является хроническая инфекция *Helicobacter pylori*. Межвидовые различия в строении желудка взрослых особей затрудняют изучение этих заболеваний человека на животных. В данном исследовании предложен способ получения трехмерной желудочной ткани человека *de novo* путем направленной дифференцировки плюрипотентных стволовых клеток человека *in vitro*. Для получения желудочного органоида оказались достаточными два условия: трехмерный рост и манипуляция рядом факторов. В первую очередь, из плюрипотентных стволовых клеток была получена дефинитивная эндодерма, затем с помощью факторов WNT и FGF были получены трубчатые структуры — предшественники переднего отдела пищеварительной системы. Для этого был использован NOG — антагонист фактора BMP, инициирующего формирование заднего отдела с участием WNT и FGF. Таким образом, было обнаружено эпистатическое взаимодействие между WNT, BMP и FGF при формировании пищеварительной системы. Далее путем четырехдневной обработки эндодермы ретиновой кислотой и трехмерного культивирования были получены сфероиды с экспрессией SOX2 и PDX1 — маркеров эпителия полости желудка. В течение 3–4 недель при высокой концентрации (100 нг/мл) фактора роста эпителия EGF сфероиды развились в органоиды диаметром 2–4 мм с цилиндрическим эпителием. Анализ экспрессии характерных маркеров показал, что развитие органоидов прошло молекулярные и морфогенетические стадии, практически совпадающие со стадиями развития полости желудка у мышей. В полученных органоидах формировались характерные углубления и железистые участки. С помощью гистологического анализа, репортерных конструкций с зеленым флуоресцентным белком и РНК-секвенирования на 34 день эксперимента были обнаружены зоны пролиферации, содержащие клетки с экспрессией полостного маркера LGR-5, поверхностные и полостные слизистые клетки, а также эндокринные клетки, в которых вырабатывались гастрин, грелин, соматостатин и серотонин. При этом EGF в высоких концентрациях подавлял экспрессию гена про-эндокринного транскрипционного фактора *NEUROG3*, а в низких (10 нг/мл) — напротив, способствовал образованию эндокринных клеток. Постоянная гиперэкспрессия *NEUROG3* оказалась достаточной для преодоления ингибирующего эффекта EGF. Для моделирования патогенеза заболеваний человека в полученных органоиды вводили *H. pylori*, затем измеряли уровень пролиферации клеток и отслеживали передачу сигнала в эпителии. Так удалось установить, что инфекция *H. pylori* приводит к быстрому связыванию вирулентного фактора CagA с рецептором c-Met, индукции сигнальных путей и усиленной пролиферации эпителия. При инъекциях *H. pylori*, лишённого CagA, ответа со стороны эпителия не наблюдалось, что подтверждает ключевую роль этого фактора в этиологии заболеваний. Таким образом, в исследовании предложена новая эффективная система для исследования формирования желудка и его заболеваний и разработки методов их лечения. Разработанные органоиды обладают сложным клеточным устройством и поддаются манипуляции в экспериментах.

А. Л. Братцева

Структура РНК-полимеразы вируса гриппа А, связанной с промотором РНК

Structure of influenza A polymerase bound to the viral RNA promoter. Alexander Pflug, Delphine Guilligay, Stefan Reich, Stephen Cusack. Nature. 2014. Vol. 516. No 7531. P. 355–361.

Вирус гриппа А обычно поражает водоплавающих и домашних птиц, хотя некоторые штаммы вызывают заболевания у млекопитающих, включая человека, свинью, лошадь и др. Вирусный геном, состоящий из восьми сегментов так называемой минус-нитевой одноцепочечной РНК, упакованной в рибонуклеопротеидные частицы, подвергается транскрипции и репликации с участием гетеротримерной вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы, состоящей из субъединиц PA, PB1 и PB2. Высокая частота мутаций вирусной РНК-полимеразы вызывает появление новых вирусных частиц путем различных комбинаций геномных сегментов различных штаммов, что лежит в основе сезонных эпидемий, приобретающих зачастую характер пандемий. Несмотря на то, что вирусная РНК полимеразы интенсивно изучалась начиная с конца 1960-х гг., многие ее функции в условиях как *in vitro*, так и *in vivo*, т. е. инфицированной клетки, остаются невыясненными. Это обусловлено, в первую очередь, отсутствием информации о полной структуре РНК-полимеразы на атомарном уровне. В последние годы рядом исследователей был осуществлен рентгеноструктурный анализ ряда фрагментов субъединиц вирусной РНК-полимеразы, в частности, N-концевого домена с эндонуклеазной активностью (PA-Nter) и центрального кэп-связывающего домена (PB2). Данные о структуре этих доменов могут быть использованы для создания противовирусных препаратов, подавляющих активность вирусной РНК-полимеразы. В настоящей работе авторами впервые осуществлен рентгеноструктурный анализ гетеротримерной РНК-зависимой РНК-полимеразы минус-нитевого вируса, связанной с промотором РНК вируса. Показано, что вирусная РНК-полимераза обладает сложным строением, требующим участия всех трех доменов в функционировании вируса. Это обстоятельство объясняет, почему в течение более 40 лет изучение структуры и функций РНК-полимеразы вируса гриппа А было безуспешным и приводило к получению противоречивых результатов. Авторы показали, что PB1 домен обладает канонической упаковкой, стабилизируемой большим интерфейсом с доменами PA и PB2, которые образуют выпячивания, располагающиеся напротив друг друга в гидрофильном канале. 5'-конец промотора компактно сворачивается в форме крючка, который связывается в кармане, образуемом доменами PA и PB2 поблизости от активного центра РНК-полимеразы. Именно это взаимодействие необходимо для активирования или поддержки активности РНК-полимеразы вируса гриппа А и объясняет многие ее функции на атомарном уровне, что создает основы для создания новых противовирусных препаратов. Такие препараты могут действовать на активный центр РНК-полимеразы в PB1-домене, на связывание с вирусным РНК-промотором или на многочисленные аллостерические участки фермента. Ранее было показано, что мутации, приводящие к замене аминокислотных остатков в молекуле фермента, обуславливающие восприимчивость к действию вируса у мышей, оказывались нейтральными у птиц, однако вызывали усиление активности РНК-полимеразы в отношении млекопитающих. Авторами сделано заключение, что дальнейшие исследования должны быть направлены на выявление аминокислотных остатков в составе РНК-полимеразы, которые ответственны за восприимчивость организма хозяина к действию вируса.

И. М. Мохосоев

Структурные основы захвата кэпа и синтеза РНК РНК-полимеразой вируса гриппа

Structural insight into cap-snatching and RNA synthesis by influenza polymerase. Stefan Reich, et al. Nature. 2014. Vol. 516. P. 561–566.

Геном вируса гриппа состоит из восьми сегментов одноцепочечной РНК, упакованной в рибонуклеопротеидные частицы (РНП). Оба конца вирусной РНК прикреплены к молекуле РНК-зависимой РНК-полимеразы, в то время как остальная псевдокольцевая часть полинуклеотидной цепи покрыта белковой оболочкой. РНК-полимераза представляет собой гетеротример, состоящий из субъединиц PA, PB1 и PB2, и осуществляющий транскрипцию и репликацию РНК с использованием той же молекулы РНК в качестве матрицы. Транскрипция вирусной РНК осуществляется с использованием уникального процесса, называемого захватом кэпа, в котором короткий кэпированный олигомерный праймер на пре-мРНК хозяина, присоединенный к PB2 субъединице, подвергается отщеплению под действием эндонуклеазы PA-субъединицы и затем используется для синтеза мРНК субъединицей PB1 вирусной РНК-полимеразы. Застревание РНК-полимеразы на поли-У-последовательности вблизи 5'-конца вирусной РНК приводит к его аутополиаденилированию. Таким образом, образование необходимых для трансляции мРНК не требует ни вирусного фермента, катализирующего синтез кэпа, ни машинерии полиаденилирования клетки-хозяина и прекращается с участием кодируемого вирусной РНК белка NS1. Что касается процесса репликации, то он, напротив, осуществляется путем синтеза точной копии полной цепи вирусной РНК без участия праймера, с одновременной упаковкой синтезированных полинуклеотидных цепей в вирусные РНП частицы. В настоящей работе авторами осуществлен рентгеноструктурный анализ с атомарным разрешением РНК-полимеразы вируса гриппа А и В в комплексе с РНК промотором и других известных вирусных РНК-полимераз для получения структурной информации о механизмах этих двух разных процессов: кэп-зависимой транскрипции и синтеза РНК *de novo* (без участия праймера). Анализ структуры РНК-полимеразы вируса гриппа А показал, что он содержит петлю, аналогичную праймирующей петле РНК-полимеразы флавивирусов, на основании чего авторами было сделано предположение о существовании сходного механизма инициации репликации, катализируемой этими двумя полимеразами. Анализ структуры РНК-полимеразы вируса гриппа В показал, что механизм захвата кэпа включает вращение кэп-связывающего домена PB2, что необходимо для направленного движения кэпированного праймера вначале в направлении эндонуклеазы, а затем активного центра РНК-полимеразы. Вероятно, РНК-полимераза при этом претерпевает существенные конформационные изменения, необходимые для перехода от стадии преинициации к стадии активной инициации и элонгации транскрипции. Таким образом, рентгеноструктурный анализ вирусных РНК-полимераз позволил авторам осуществить детальное описание того, каким образом работает транскрипция/репликация вирусной РНК с участием РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса гриппа А и В. Дальнейшие исследования могут быть направлены на выяснение динамики функционирования этой молекулярной машины не только в контексте изолированной молекулы, но и с учетом РНП-комплекса и влияния различных физиологических факторов.

И. М. Мохосоев

Исключительная роль неспецифических взаимодействий в нуклеации амилоида

Crucial role of nonspecific interactions in amyloid nucleation. Andela Saric, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 17869–17874.

Во время образования амилоидов обычные растворимые белки собираются в нерастворимые фибриллярные структуры, которые характеризуются высоким содержанием β-складчатой структуры и отличаются необычайно большими размерами: диаметром в несколько нанометров и длиной до нескольких микрометров. Этот феномен присущ различным патогенным процессам, включая болезни Альцгеймера и Паркинсона, диабет типа II и системные амилоидозы. Обнаруженная ассоциация амилоидов с заболеваниями человека стимулировала интенсивные исследования процесса образования амилоидных фибрилл и механизма агрегации амилоида. В настоящее время принято считать, что процесс агрегации начинается с формирования ядра амилоида и его дальнейшего разрастания с вовлечением дополнительных пептидов или белков. Считается, что префибриллярные белковые олигомеры являются основными токсичными агентами. Однако до сих пор не выяснено, является ли образование олигомеров белков необходимым этапом в процессе образования амилоидных фибрилл или же эти олигомеры являются опасным побочным продуктом. Также неясно, является образование ядра амилоида классическим одноэтапным процессом нуклеации или имеет место двухэтапный процесс, при котором изначально происходит образование кластеров, предшествующих процессу нуклеации. В работе использованы компьютерные модели для изучения влияния неспецифических взаимодействий между пептидами на процесс нуклеации, лежащий в основе образования амилоидных фибрилл. Авторы изучали первый этап нуклеации амилоида и начальные события, лежащие в основе образования амилоида. Амилоидогенные пептиды и белки, находящиеся в нетоксичной форме внутри клетки, обладают различной вторичной структурой от α-спирали до β-складчатой структуры и случайного клубка, в то время как амилоидные формы белков обладают общей кросс-β-структурой. Образование амилоида, следовательно, сопровождается конформационными изменениями в пептидах и белках. Было показано, в случае пептидов, которые не взаимодействуют друг с другом, возможен классический одноэтапный механизм нуклеации, но только при высоких концентрациях пептида. При низких концентрациях пептида, которые имитируют физиологические условия, взаимодействия между пептидами необходимы для образования фибрилл. Затем происходит процесс нуклеации через двухэтапный механизм, при котором происходит образование префибриллярных олигомеров. Также показано, что олигомеры могут не только помочь пептидам встретиться, но и способствуют созданию среды, облегчающей превращение мономеров в форму, богатую β-складчатой структурой, характерную для фибрилл. Процесс нуклеации амилоидных фибрилл не может быть описан классической теорией нуклеации, т. к. в двухэтапном механизме критическая масса ядра растет с увеличением концентрации пептидов при взаимодействиях, что прямо противоречит предсказаниям классической теории нуклеации. Образование олигомеров и, следовательно, фибрилл находится под контролем силы неспецифических взаимодействий. Ослабление этих взаимодействий может быть использовано для предотвращения агрегации амилоидов.

И. М. Мохосоев

Новый подход по установлению происхождения клонов детского острого лимфобластного лейкоза, основанный на геномике единичных клеток

Dissecting the clonal origins of childhood acute lymphoblastic leukemia by single-cell genomics. Charles Gawad, Winston Koh, Stephen R. Quake. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 17947–17952.

Многие виды раковых заболеваний имеют значительную геномную неоднородность даже внутри одной конкретной опухоли, и чтобы в полной мере понять такое разнообразие, необходимо провести анализ каждой отдельной клетки. Подобный анализ поможет более полно определить события, которые опосредуют развитие рака и резистентность к лечению. В данной работе авторы осуществили направленное секвенирование панели из единичных нуклеотидных вариантов (single nucleotide variants, SNVs), делеций и последовательности IgH из 1479 одиночных опухолевых клеток, взятых у 6 пациентов детского возраста с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ, acute lymphoblastic leukemia, ALL). Затем авторы провели разделение групп возникающих мутаций на различные клональные популяции, что позволило определить доминирующие клоны у 5 из 6 пациентов. Кроме того, анализ показал, что самые большие делеции возникают в клетках до приобретения опосредованных мутагенозом цитозина единичных нуклеотидных вариантов, что служит дополнительным свидетельством того, что большинство SNVs в В-клетках пациентов с лейкемией вызваны белком APOBEC (apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like), который принадлежит семейству цитозиндеаминаз. В дополнение к клональной структуре, авторы определили, как делеции, последовательность IgH и специфические мутации сегрегируют между клонами. Используя эти данные, авторы показали, что продолжающаяся рекомбинация VDJ (variable, diversity, joining) в лимфоцитах может возникать у более эволюционировавших клонов, которые могут иметь переменную величину между клонами у одного пациента. Также у некоторых клеток не обнаруживалась последовательность IgH, что может быть важным для понимания неоднородности в приостановке дифференцировки В-лимфоцитов в пределах одного злокачественного образования и может являться важной переменной для понимания возникновения устойчивости к лечению. Известно, что мутации белка KRAS являются центральными водителями онкогенеза у ряда злокачественных опухолей. Однако в данном исследовании мутации KRAS явились субклональным событием, основанном на частоте аллелей в объеме образца. Дальнейшая оценка показала, что данные мутации были ограничены самым развитым клоном в каждом образце. Эти данные свидетельствуют, что мутации KRAS возникли на поздних стадиях развития болезни, но не были достаточны для клонального доминирования. Таким образом, данная работа обеспечивает основу для понимания развития острого лимфобластного лейкоза у детей на уровне отдельной клетки и может помочь в разработке новых терапевтических и профилактических стратегий для данного заболевания.

Л. А. Шустикова

Меланопсин участвует в зависимом от освещения расслаблении сосудов

Melanopsin mediates light-dependent relaxation in blood vessels. Gautam Sikka, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 17977–17982.

Меланопсин (Opn4) — опсин, не участвующий в формировании изображения, но необходимый для осуществления поведенческих реакций на освещение, в том числе, связанных с циркадными ритмами: снижения активности у ночных животных и возбуждения у дневных. В данном исследовании показана новая функция Opn4 — регуляция функции сосудов при расслаблении, зависимом от освещения. Методом ПЦР была показана экспрессия гена *Opn4* в сосудах. Миография хвоста показала, что у мышей с нокаутом *Opn4* расслабления сосудов при изменениях освещения не происходит, тогда как реакция на вазодилатирующий ацетилхолин оставалась нормальной. Воздействие опсинамида — низкомолекулярного ингибитора Opn4 — также блокировало реакцию на свет, но не повлияло на обработку нитропруссидом натрия — донором оксида азота. Расслабление сосудов зависимо от длины волны освещения. Максимум расслабления достигается при длине 430–460 нм (синий свет низкой интенсивности). На красный (620–750 нм) и зеленый свет (495–570 нм) сосуды не реагировали. Путем удаления эндотелия и обработки сосудистых колец утилизаторами NO, ингибиторами NO-синтазы, сур450-эпоксигеназы и циклооксигеназы, а также нокаута гена гемоксигеназы 2 было показано, что реакция расслабления не зависит от сигнальных путей, включающих взаимодействия эндотелия, оксида азота, оксида углерода (I), цитохрома p450 и простаноидов. Обработка ODQ — ингибитором растворимой гуанилциклазы — напротив, ингибировала расслабляющий ответ. После многочисленных повторяющихся стимулов чувствительность сосудов к освещению снижается, но после 30 мин в темноте восстанавливается. Вероятно, потеря чувствительности обеспечивается киназой GRK2, действующей через β-адренергические рецепторы. Это подтверждается сохранением чувствительности в присутствии ее ингибиторов. Супрессия GRK2 с помощью короткой шпилечной РНК, введенной аденовирусом, также способствовала расслаблению сосудов под действием синего света. Измерение мембранного потенциала в лишенном эндотелия участке грудной аорты в присутствии ингибитора GRK показало, что определяющим фактором расслабления является гиперполяризация сосудов. При воздействии синего света деполяризованные фосфоэстеразой сосуды гиперполяризовались, тогда как при деполяризации 60-миллимолярным раствором K⁺ синий свет не имел действия. При ингибировании гидролизующей цГМФ фосфодиэстеразы 6 (но не фосфодиэстеразы 5) реакция расслабления также была подавлена. Таким образом, механизмы этой реакции на освещение во многом сходны с механизмом действия фоторецепторов у беспозвоночных, также требующих гиперполяризации, действия фосфодиэстеразы 6 и, вероятно, цГМФ-каскада. Синий свет регулирует реактивность хвостовой артерии *ex vivo* и при 10-минутном воздействии усиливает ток крови в ней *in vivo*. За 10 мин в темноте этот эффект исчезает. У мышей с нокаутом *Opn4* подобного эффекта не наблюдается. Данные наблюдения подтверждают физиологическую роль рассмотренной сигнальной системы. Описанный механизм может служить терапевтической мишенью для лечения заболеваний, связанных с нарушением реактивности сосудов.

А.Л. Братцева

Белок p53 предотвращает нейродегенеративные заболевания посредством генов, регулирующих синаптическую функцию

p53 prevents neurodegeneration by regulating synaptic genes. Paola Merlo, et al. PNAS. Vol. 111. No 50. P. 18055–18060.

Повреждения ДНК характерны для многих нейродегенеративных заболеваний, таких как заболевание Альцгеймера и широкий спектр таутопатий. При этом влияние токсического стресса, повреждающего ДНК в постмитотических нейронах, до сих пор было изучено недостаточно. Белок p53 широко известен исследователям как критический фактор супрессии онкогенетических заболеваний. В данном исследовании была показана нейропротекторная роль p53 на модели таутопатии дрозофил. Следует отметить, что p53 у дрозофил изучался и ранее: данный белок был известен как ключевой фактор, выделяющийся в ответ на любое повреждение ДНК. Для того, чтобы раскрыть механизм действия p53 в данной модели, были охарактеризованы генетические профили участков ДНК, с которыми может связываться p53 во взрослых постмитотических нейронах. Одной из таких важных мишеней является группа генов, которая контролирует синаптическую функцию, например, экзоцитоз синаптических везикул, процессы рециклирования белков и ряд других функций, поскольку данная группа генов характеризуется плейотропизмом. При использовании ChIP-chip-анализа были идентифицированы гены, контролируемые при помощи p53 в постмитотических нейронах. Более того, благодаря данному анализу был показан специфический молекулярный путь нейропротективного действия p53. Был проведен позитивный контроль и тест на специфичность дрозофильных антител к p53. Показано, что у дрозофильного гена p53 имеются два предполагаемых регуляторных элемента в P2 промоторе. К данному региону были разработаны праймеры, которые смогли специфически усилить данный участок для дальнейших молекулярно-генетических анализов. В качестве контрольных групп для иммунопреципитации p53 были выведены нокаутные дрозофилы по гену *p53*. В результате было показано, что белок p53 сам связывает собственный промотор с афинностью в 12 раз сильнее, чем аналогичный регион, не имеющий регуляторных элементов для p53. Также было показано, что p53 способен связываться с такими генами, как *th*, *par-1*, *Tao*, *cdi*, *chb*, *aop*, *dally*, *Fmr1* и другими, в результате чего наблюдаются модификации протекания состояния тау-нейротоксичности. Многие из генов, которые связываются с p53, являются регуляторами клеточного цикла (*p53*, *Gadd45*, *CycD*, *Cdt1* и *Msh2*). Данное исследование проливает свет на важную роль молекулы p53 в составе нейропротективных клеточных систем, что имеет большое значение для разработки способов коррекции различных патологических состояний в клинической практике.

А. Ю. Ольховик

Суперэкспрессия богатых глутамином прионподобных белков подавляет цитотоксичность полиглутаминовых повторов и изменяет полиглутаминовый интерактом

Overexpression of Q-rich prion-like proteins suppresses polyQ cytotoxicity and alters the polyQ interactome. Leslie Ripaud, et al. 2014. PNAS. Vol. 111. No 51. P. 18219–18224.

Увеличение длины полиглутаминовых повторов (полиQ) в некоторых (не связанных функционально) белках является причиной нескольких наследственных нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Хантингтона. Считается, что увеличение длины полиQ в белках способствует их агрегации. При этом патологические агрегаты гетерогенны и содержат новые высоко активные сайты для взаимодействия с другими белками, что может приводить к нарушению их функции. Агрегация и цитотоксичность патологических белков, зависящая от длины полиQ, может быть смоделирована и изучена в *Saccharomyces cerevisiae*. Авторы использовали эту возможность для поиска белков, суперпродукция которых снижает токсические эффекты N-концевого фрагмента мутированного белка хантингтина, который содержит 103 остатка глутамина (103Q). Для этого авторы трансформировали клетки YPH499 (с индуцируемым конструктом 103Q-GFP) геномной библиотекой *S. cerevisiae*, клонированной в мультикопийной плазмиде YEp13. Таким образом, были отобраны клоны, в которых токсичный эффект экспрессии 103Q-GFP был подавлен. Среди прочих были идентифицированы 3 гена, кодирующие белки с Q-насыщенными доменами: *NAB3*, *MCM1* и *GTS1*. Nab3p, Mcm1p и Gts1p являются прионподобными белками и функционально не связаны. Оказалось, что для подавления достаточно лишь Q-насыщенных доменов Nab3p и Gts1p (Nab3Q и Gts1Q, каждый менее 25% от длины полноразмерных белков). Очевидно, эффект не связан с функцией этих белков в клетках. Оказалось, что экспрессия Gts1p не отменяет агрегацию 103Q-GFP, но Gts1p коагрегирует с 103Q-GFP (в соотношении ~1:1). При этом изменяется статус агрегации 103Q-GFP: существенно снижается количество SDS-нерастворимых агрегатов, содержащих (вероятно) организованные полиQ-фибриллы и увеличивается содержание аморфных SDS-растворимых агрегатов. По-видимому, связывание Gts1p и 103Q-GFP снижает вероятность взаимодействия с другими белками. Действительно, протеомный анализ показал, что экспрессия Gts1Q снижает количество 103Q-GFP-связанных известных прионов, а также белков с прионподобными доменами (включая Nab3p, Mcm1p и Gts1p). Более половины 103Q-GFP-связанных белков являются ядерными белками. Многие из них вовлечены в транскрипцию и метаболизм РНК. Напротив, в присутствии Gts1Q увеличивается содержание 103Q-GFP-связанных шаперонов. По всей видимости, вытеснение важных ядерных белков из полиQ-агрегатов, а также более эффективное экранирование агрегатов шаперонами объясняет подавление токсичности 103Q белком Gts1p.

А. П. Корепанов

Секреция Slit2 фибробластами для подавления их дифференцировки и фиброза

Fibroblasts secrete Slit2 to inhibit fibrocyte differentiation and fibrosis. Darrell Pilling, Zhichao Zheng, Varsha Vakil, Richard H. Gomer. PNAS. 2014. Vol. 111. No 51. P. 18291–18296.

Известно, что моноциты покидают кровотока и входят в ткани, а при заживлении ран и фиброзе некоторые из них дифференцируются в сходные с фибробластами клетки – фиброциты. В здоровых тканях в фибробласты дифференцируются лишь немногие моноциты и причины этой закономерности неизвестны. В данном исследовании было установлено, что для ингибирования дифференцировки в фиброциты в норме фибробласты человека секретируют белок Slit2, регулирующий пространственную организацию нейронов. К периферическим мононуклеарным клеткам крови человека добавляли специальную среду, в которой ранее культивировали фибробласты из кожи или легких взрослых людей или из легких развивающегося плода. Были созданы условия, в которых моноциты могли дифференцироваться в фиброциты. Клетки культивировали в течение 5 дней. В отсутствие специальной среды в образцах разных доноров было обнаружено 520–1660 фиброцитов на 10^5 периферических мононуклеарных клеток, но даже при концентрации специальной среды 10% образование фиброцитов существенно замедлялось. Окрашивание по маркерам фиброцитов в отсутствие специальной среды выявило экспрессию CD13 и CD45, тогда как маркер макрофагов CD163 отсутствовал. При добавлении 30% специальной среды число фиброцитов было значительно ниже, но макрофаги выявлялись в большом количестве. Двухнедельное хранение при 4 °C и заморозка при –20 и –80 °C не нарушили стабильности факторов, секретируемых фибробластами. В специальной среде не удалось обнаружить цитокины, регулирующие дифференцировку в фиброциты. Добавление специальной среды, полученной с помощью клеток эмбриональной почки человека HEK293, не проявило эффекта специальной среды, взятой от фибробластов. Фракционирование среды, ионообменная хроматография и масс-спектрометрия показали, что искомым фактором, ингибирующим дифференцировку в фиброциты, является Slit2. Его ингибирующий эффект подтверждается восстановлением дифференцировки в фиброциты при его удалении из среды с помощью гранул с антителами на поверхности. В бронхоальвеолярной жидкости мышей, вдыхавших блеомицин, наблюдался дефицит всех трех известных изоформ Slit2. Окрашивание легких по коллагенам показало, что инъекции Slit2 препятствуют развитию фиброза, вызванного блеомицином. При этом степень насыщения крови мышей кислородом оставалась нормальной, а в бронхоальвеолярной жидкости содержалось лишь сравнительно небольшое количество лимфоцитов и макрофагов. Окрашивание легких по различным маркерам иммуноцитов показало, что Slit2 также снижает уровень воспаления в легких после вдыхания блеомицина. Примечательно, что в тканях легких больных фиброзом с нормальной функцией легких Slit2 распределен по большой площади, тогда как при прогрессировании заболевания содержание Slit2 в очагах фиброза снижено. Результаты исследования объясняют причины низкого содержания фиброцитов в здоровых тканях и развития фиброза и говорят о роли Slit2 в системе врожденного иммунитета. Таким образом, регуляция сигнальных путей с участием Slit2 может быть применена в лечении фиброза.

А. Л. Братцева

Антагонист рецепторов гормона GHRH снижает экспериментальное воспаление глаза

Antagonist of GH-releasing hormone receptors alleviates experimental ocular inflammation. Yong Jie Qin, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 51. P. 18303–18308.

Система GHRH — гормона, высвобождающего гормон роста; GH — гормона роста и IGF1 — инсулиноподобного фактора роста 1 — необходима для регуляции иммунных процессов. Патологии иммунитета и воспаление вызывают множество заболеваний глаз, но до сих пор недостаточно изучена роль системы GHRH — GH — IGF1 в их развитии. В данном исследовании значение этой системы показано на примере экспериментального индуцированного эндотоксинами увеита. Через сутки после индукции воспаления липополисахаридами ткани глаза взрослых крыс отбирали для анализа. Количественная ПЦР выявила повышенное содержание рецепторов GHRH в клетках. Также при этом наблюдалось повышенное содержание мРНК GHRH, гормона роста, активатора их промоторов Pit1 — гипофизарного транскрипционного фактора, и SV — варианта 1 сплайсинга рецептора GHRH (укороченной формы, экспрессируемой в тканях глаза). Вестерн-блоттинг после введения липополисахаридов выявил повышенное содержание рецептора GHRH во всех тканях глаза, особенно в эпителии радужки и ресничного тела (в $1,64 \pm 0,11$ раз выше, чем в контроле). Иммуногистохимическое окрашивание выявило присутствие рецептора в передней доле гипофиза, ганглиозном и фотопигментном слоях сетчатки и в эндотелии роговицы, а также в макрофагах и лейкоцитах, инфильтрировавших тканевую жидкость, но не строму радужки

и ресничного тела. Через 12 и 24 ч после введения липополисахаридов наблюдались скачки концентрации в тканевой жидкости IGF1 — основного продукта сигнального пути с участием гормона роста и его рецептора, — тогда как содержание его в сыворотке крови снизилось вдвое, что позволяет предположить ауто- и/или паракринную регуляцию сигнального пути в радужке, ресничном теле и иммунocyтах. Вероятно, стимуляция липополисахаридами индуцирует местную выработку IGF1, а также приток его из крови (из-за нарушения целостности сосудов липополисахаридами). Введение 20 мкг MIA-602, антагониста рецептора GHRH, через 2 ч после инъекции липополисахаридов препятствовало резкому повышению содержания гормона роста и IGF1 в тканевой жидкости и воспалительному процессу: по данным анализа ELISA снизилось число инфильтрировавших макрофагов и лейкоцитов, замедлилась выработка фактора некроза опухоли TNF- α , интерлейкина IL-1 β и хемотактического белка 1 моноцитов. Воспалительный ответ был полностью подавлен при приеме внутрь 1 мг дексаметазона на 1 кг массы тела. Количественная ПЦР показала, что MIA-602 подавляет экспрессию генов гормона роста, GHRH и его рецептора, а также генов, регулирующих их активность. Введение агониста GHRH, напротив, стимулировало экспрессию этих регуляторных генов. Таким образом, блокирование рецептора GHRH препятствует выработке гормона роста и IGF1, что позволяет предположить не изученную ранее роль этого сигнального пути в экспериментальном увеите. Вероятно, этот сигнальный путь действует и в сетчатке. Результаты исследования указывают на роль GHRH в воспалении радужки и цилиарного тела и позволяют рассматривать антагонистов его рецептора как перспективные терапевтические препараты против воспаления глаза.

А. Л. Братцева

Вакцина субъединицы цитомегаловируса человека gHgLpUL128L на основе антител, избирательно вызывающая образование эффективно нейтрализующих антител

Antibody-driven design of a human cytomegalovirus gHgLpUL128L subunit vaccine that selectively elicits potent neutralizing antibodies. Anna Kabanova, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 17965–17970.

Цитомегаловирус человека (HCMV) представляет собой повсеместно распространенный член семейства герпесвирусов, приводящий к пожизненному инфицированию и несущий серьезную угрозу для здоровья человека. Тяжелые инфекции развиваются у пациентов с иммунодефицитом. Также предполагается, что HCMV может выступать в качестве агента, связанного со старением иммунной системы и атеросклерозом. В связи с высокой заболеваемостью HCMV и его влиянием на здоровье населения, в последнее время приняты значительные усилия по разработке методов лечения и вакцин, способных предотвратить HCMV. Для HCMV характерен широкий клеточный тропизм, а также использование нескольких гликопротеиновых комплексов, находящихся на оболочке вириона и используемых для связывания и слияния с клетками-хозяевами. Некоторые гликопротеины, такие как gM/gN и gB, используются для заражения нескольких типов клеток, в то время как гликопротеиновые комплексы, содержащие gH и gL, выступают в роли посредников при попадании типоспецифических вирусов в клетку. Авторами предложено использование нейтрализующих антител для определения наиболее эффективного антигена в качестве стратегии разработки вакцины, способной индуцировать В-клеточный иммунитет. Авторами продемонстрировано, что пентамерный комплекс, включающий gH, gL, белок UL128, pUL130 и pUL131 [gHgLpUL128locus (L)], требует клинических изолятов HCMV для заражения эндотелиальных, эпителиальных и миелоидных клеток. Культивированные *in vitro* вирусы HCMV с мутациями в локусе UL128-131 теряют тропизм для эндотелиальных и эпителиальных клеток, однако сохраняют экспрессию комплексов, содержащих gHgL для заражения фибробластов. Установлено, что большинство антител к комплексам, основанным на пентамере gHgLpUL128L, нейтрализуют HCMV с высокой эффективностью. В рамках проведенного исследования авторами разработан полицистронный вектор, кодирующий все 5 генов пентамера, разделенных саморасщепляющимися 2А-пептидами, для создания стабильно трансфицированных клеточных линий CHO, секретирующих высокие уровни рекомбинантного пентамера. Это подтверждается на примере функциональных антигенных сайтов, выбранных в качестве цели нейтрализующими антителами человека. Иммунизация мышей вакциной на основе пентамера и различных вспомогательных веществ, привела к получению титров антител, нейтрализующих HCMV и сохраняющихся на высоком уровне с течением времени. Полученная сыворотка нейтрализует инфекцию в эпителиальных клетках и фибробластах, а также препятствует передаче от клетки к клетке и вирусному распространению из эндотелиальных клеток в лейкоциты. Нейтрализующие моноклональные антитела от иммунизированных мышей показали эффективность и направленность, аналогичную человеческим антителам. Полученные результаты иллюстрируют общий и практический подход аналитической вакцинологии к разработке субъединичных вакцин против сложных патогенов.

А. В. Мусеев

Негативное влияние табакокурения на процессы нейроадаптации ГАМК_A-рецепторов во время длительной алкогольной абстиненции

Tobacco smoking interferes with GABA_A receptor neuroadaptations during prolonged alcohol withdrawal. Kelly P. Cosgrove, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 18031–18036.

Алкогольная зависимость и табакокурение являются сопутствующими друг другу процессами, между которыми наблюдается определенная взаимосвязь. Зависимые от алкоголя курильщики, бросившие пить, но продолжающие курить, могут иметь пониженную степень тяжести протекания синдрома алкогольной абстиненции, а также меньшие риски рецидива, по сравнению с людьми, которые бросили пить и курить одновременно. Тем не менее, большая часть смертности от алкогольной зависимости, может быть связана с одновременным курением табака, кроме того стоит учитывать, что многие пациенты страдающие алкоголизмом, в процессе его лечения также захотели бросить курить. Понимание влияния табакокурения на нейроадаптационные и поведенческие изменения, которые происходят во время алкогольной абстиненции, является важным моментом для формирования стратегии лечения данных заболеваний. Учитывая многочисленные молекулярные мишени в мозге, подвергающиеся воздействию со стороны алкоголя, а также большое число компонентов табачного дыма, вполне вероятно, что нейробиология такого сочетания является сложной. Тем не менее, система гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), может быть важным показателем, определяющим схожесть влияния воздействия табачного дыма и алкоголя на мозг. Для лучшего понимания нейробиологических процессов, протекающих в мозгу при алкогольной абстиненции, авторами данной работы было проведено систематическое исследование, состоящее из двух основных частей. В первой части основной целью являлось изучение структуры и количества субъединиц ГАМК-рецепторов в мозге человека в зависимости от срока алкогольного воздержания и воздействия табакокурения в этот период. Для этого были сформированы 2 группы добровольцев. В первой находились люди, страдающие от алкоголизма: 17 курящих, 10 некурящих; в группе 5 женщин. Вторая группа (15 курящих, 10 некурящих; в группе 5 женщин) состояла из людей, не страдающих от алкоголизма. В течение месяца с момента начала алкогольного воздержания проводился периодический мониторинг за состоянием пациентов путем измерения наличия ГАМК-рецепторов с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. В результате было получено большое количество экспериментальных данных и установлено, что курильщики имели значительно более высокий уровень тяги к алкоголю на всем периоде абстиненции в отличии от некурящих. Во второй части исследования основной акцент был сделан на определение влияния никотина на изменения в ГАМК-рецепторах при алкогольной абстиненции. Для этого была сформирована группа приматов, имеющая свободный доступ к алкоголю, но разделенная на 2 части посредством наличия или отсутствия доступа к никотиновому раствору. Было выявлено, что чистый никотин в отсутствии каких-либо сторонних химических веществ не оказывает существенного влияния на изменения ГАМК рецепторов у макака. Данные, полученные в результате этой работы, позволили лучше понять изучаемые нейробиологические процессы и построить первичные модели, описывающие схожесть алкогольной и никотиновой зависимости, что в свою очередь может способствовать дальнейшему повышению эффективности лечения алкогольной зависимости.

В. Н. Раков

Рецессивный фенотип кардиомиоцитов из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток при синдроме Ервелла и Ланге-Нильсена: механизм болезни и фармакологическое лечение

Recessive cardiac phenotypes in induced pluripotent stem cell models of Jervell and Lange-Nielsen syndrome: Disease mechanisms and pharmacological rescue. Miao Zhang, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. E5383–E5392.

Синдром Ервелла и Ланге-Нильсена (Jervell and Lange-Nielsen syndrome, JLNS) является одним из наиболее серьезных сердечных аритмий, угрожающих жизни. У пациентов с подобным заболеванием наблюдаются сердечная реполяризация, высокий риск внезапной смерти вследствие желудочковой тахикардии и врожденная двусторонняя глухота. В отличие от аутосомно-доминантной формы синдрома Романо — Уорда также с удлинением интервалом QT, данный синдром является рецессивным и появляется в результате гомозиготной (или как следствие соединения гетерозигот) мутации по генам *KCNQ1* или *KCNE1*. Эти гены кодируют α - и β -субъединицы, соответственно, медленного компонента потенциал-зависимого калиевого ионного канала (I_{Ks}). В данной работе авторы использовали дополняющие друг друга подходы, а именно — перепрограммирование клеток пациентов и методы генной инженерии, чтобы создать модели синдрома JLNS *in vitro* на основе человеческих индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (human induced pluripotent stem cell, hiPSC), которые бы покрывали мутацию сайта сплайсинга (с. 478-2A>T) и миссенс-мутацию (с.1781G>A) гена *KCNQ1*. Для создания таких моделей авторы использовали фибробласты пациентов с различными мутациями гена *KCNQ1*, а именно: пациент с синдромом JLNS с гомозиготной мутацией единичного нуклеотида с.478-2A>T на 3'-конце интрона 2; носитель бессимптомной гетерозиготности из той же семьи; пациент LQT1 (синдром Романо — Уорда) с гетерозиготной миссенс-мутацией с.1781G>A в экзоне 15. Также в качестве контроля были использованы фибробласты двух здоровых людей. Электрофизиологическое сравнение кардиомиоцитов, полученных из hiPSC этих групп, воспроизвело типичные тяжелые черты синдрома JLNS, в том числе выраженная пролонгация потенциала действия, а также резкое сокращение или отсутствие ионных калиевых каналов. Авторы показали, что подобный фенотип основывается на определенном молекулярном механизме в двух клеточных линиях: ранее неизвестная мутация с.478-2A>T привела к появлению строго рецессивного фенотипа кардиомиоцитов с синдромом JLNS, тогда как миссенс-мутация с.1781G>A вызвала зависимость от дозы гена редукцию каналов в клеточной мембране. Кроме того, адренергическая стимуляция вызвала продление потенциала действия специфически в кардиомиоцитах с JLNS. Более того, чувствительность к лекарствам с проаритмическим эффектом сильно усиливалась в кардиомиоцитах с JLNS, но подавлялась фармакологической коррекцией. Таким образом, данное исследование расширяет современные представления о различных классах мутаций, вызывающих синдром Ервелла и Ланге-Нильсена, и демонстрирует потенциал для использования кардиомиоцитов, полученных из hiPSC, для оценки лекарственных препаратов.

Л. А. Шустикова

Геномный и функциональный анализ лейкозной трансформации миелопролиферативных новообразований

Genomic and functional analysis of leukemic transformation of myeloproliferative neoplasms. Raajit Rampal, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. E5401–E5410.

Миелопролиферативные новообразования (Myeloproliferative neoplasms, MPN) являются гемопоэтическими нарушениями, характеризующиеся клональной пролиферацией зрелых миелоидных элементов. Некоторые подобные новообразования могут трансформироваться в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ, acute myeloid leukemia, AML), что связано с неблагоприятным клиническим исходом и устойчивостью к стандартной терапии ОМЛ. Однако механизмы и пути подобной трансформации не слишком хорошо изучены. Авторы данной работы провели геномное профилирование образцов ОМЛ, возникшего после миелопролиферативного новообразования (post-MPN AML) и охарактеризовали их соматический мутационный спектр, чтобы создать генетически точную модель на мышах лейкозной трансформации. Ранее было показано, что большинство пациентов с различными MPN имеют мутации в гене *JAK2*, что говорит о важности активации сигнального пути *JAK – STAT* для патогенеза MPN. Также недавно стало известно, что мутация *JAK2V617F* относительно редко возникает в *de novo* ОМЛ, однако пациенты с ОМЛ и данной мутацией почти всегда имеют в анамнезе предшествующее миелопролиферативное новообразование. Проведенные авторами генетические исследования показали, что мутации в соматическом белке опухоли 53 (somatic tumor protein 53, TP53) являются общими для мутантов *JAK2V617F*, но не для хронической фазы MPN, и приводят к клональному доминированию *JAK2V617F/TP53*-мутантных лейкозных клеток. Экспрессия *JAK2V617F* в сочетании с потерей *Trp53* привели к полностью пенетрантной ОМЛ *in vivo*. Такой ОМЛ с мутацией *JAK2V617F* и дефицитом *Trp53* характеризовался расширенной популяцией мегакариоцитарных эритроидных предшественников, которые были способны распространять болезнь вторичным реципиентам. Проведенные *in vitro* анализы показали, что клетки post-MPN AML чувствительны к децитабину (decitabine), ингибитору протеинкиназы *JAK1/2* руксолитинибу (*ruxolitinib*) и PU-H71 {heat shock protein 90 inhibitor 8-(6-iodobenzo[d][1.3]dioxol-5-ylthio)-9-(3-(isopropylamino)propyl)-9H-purine-6-amine}. Лечение руксолитинибом или PU-H71 улучшало выживаемость мышей, зараженных ОМЛ с *JAK2V617F* мутацией и дефицитом *Trp53*, что может говорить о терапевтической эффективности и обеспечивает основание для проверки этой терапии в лечении ОМЛ, возникшего после миелопролиферативного новообразования. Таким образом, представленное авторами исследование раскрывает новые особенности лейкозной трансформации и демонстрирует новые потенциальные терапевтические возможности лечения ОМЛ.

Л. А. Шустикова

Носитель-специфическая индукция генов у *Escherichia coli* при инфекции мочевых путей человека

Host-specific induction of *Escherichia coli* fitness genes during human urinary tract infection. Sargurunathan Subashchandrabose, et al. 2014. PNAS. Vol. 111. No 51. P. 18327–18332.

В 75–95% случаев простой инфекции мочевых путей (ИМП) причиной возникновения являются уропатогенные штаммы *E. coli* (UPEC). Рост числа устойчивых к антибиотикам UPEC требует разработки лекарств нового поколения. Данная работа посвящена обнаружению новых специфических к хозяину генов, которые экспрессируются в UPEC в ходе инфекции у женщин. Для этого было проведено полногеномное секвенирование РНК (RNA-Seq) UPEC в моче пациентов с острой ИМП. У 42 из 86 пациентов были обнаружены бактерии в моче, в 90,5% это были *E. coli* (более 10⁵ КОЕ/мл). При этом в 7,7% и 15,3% случаев они были устойчивы к ципрофлоксацину и триметоприму/сульфаметоксазолу, соответственно. Для RNA-seq были выбраны изоляты *E. coli* HM26, HM27, HM46, HM65 и HM69, так как из них удавалось получить большое количество качественной РНК. Секвенирование геномов полученных изолятов UPEC позволило определить, что они генетически разнородны и принадлежат к двум филогруппам, B2 и D. Данные изоляты были способны колонизировать мочевые пути

мышей линии CBA/J так же эффективно как UPEC CFT073. Уровень РНК сравнивали в, собственно, ИМП-образцах, а также культурах UPEC, выращенных в моче здоровых волонтеров либо в среде LB. В силу ограниченности выборки, лишь те транскрипты, содержание которых в ИМП-образцах было как минимум вчетверо больше, чем в культурах из мочи или среды LB признавались ИМП-специфическими. Таким образом, было показано, что в ИМП-образцах было повышено (по сравнению с культурами из мочи) содержание транскриптов генов системы эффлюкса меди; генов, отвечающих за импорт никеля (а также гена *fhdF*, ассоциированного с формиат:гидрогениазным комплексом), калия, а также генов, необходимых для импорта и метаболизма этаноламина (основного компонента фосфолипидов мембран хозяйских клеток). Модельные мутации, приводящие к выключению соответствующих генов и метаболических путей в UPEC CFT073, приводили к снижению жизнеспособности штамма в мочевых путях у мышей, что подтверждает валидность полученных результатов. Было показано, что добавление меди в питьевую воду угнетает развитие ИМП у мышей. Авторы полагают, что суперэкспрессия генов *nik* и *fhdF* показывает, что UPEC испытывают недостаток кислорода при ИМП. Таким образом, был идентифицирован ряд генов, которые индуцируются и играют важную роль в жизнедеятельности UPEC при ИМП. Авторы предлагают в дальнейшем использовать соответствующие генопродукты в качестве мишеней для разработки низкомолекулярных соединений для лечения ИМП.

А. П. Корепанов

Формирование отпечатка ноги динозавра: 3D-реконструкция субповерхностного движения и моделирование с помощью метода дискретного элемента выявляют онтогенез следа

The birth of a dinosaur footprint: Subsurface 3D motion reconstruction and discrete element simulation reveal track ontogeny. Peter L. Falkingham, Stephen M. Gatesy. PNAS. 2014. Vol. 111. No 51. P. 18279–18284.

Ископаемые отпечатки конечностей используются палеонтологами для реконструкции облика древних животных, их анатомии и образа жизни. Чаще всего эти реконструкции основаны на лабораторных экспериментах, воспроизводящих движение животных по твердой поверхности. Однако животные в природе часто передвигаются по деформируемому субстрату. Более того, след — это не простой отпечаток конечности животного, а результат серии динамических взаимодействий между конечностью и субстратом. Морфология любого следа определяется сочетанием анатомических свойств стопы, характера динамики всей конечности и механических свойств субстрата. Воспроизвести сложную динамику взаимодействия, обусловившую морфологию следа, сложно даже для живых существ, не говоря уже об ископаемых животных. В работе описываются результаты исследования, в ходе которого с помощью бипланарного рентгеновского видео фиксировался процесс воздействия на сухой зернистый (сыпучий) и твердый грунт передвигающейся по нему птицы (цесарки). Была произведена объемная реконструкция динамики движения ноги птицы, в том числе той ее части, которая погружалась в грунт при ходьбе. Характер движения по зернистому грунту существенно отличался от характера движения по твердому субстрату. Средний, самый

длинный палец погружался в грунт на глубину до 5 см, а угол с горизонталью доходил до 30° перед тем, как птица делала скользящее движение ногой назад, чтобы вынуть ее из рыхлого грунта. При извлечении ноги из субстрата первичный след нарушался или полностью разрушался. Данные по 3D-кинематике были интегрированы с имитационной моделью субстрата. Затем с помощью метода дискретного элемента (DEM) была создана количественная модель деформации субстрата. Имитационное моделирование выявило, что помимо простого разрушения поверхностного слоя отложений, дающего отпечаток низкого качества, имеет место субповерхностная деформация, выражающаяся в уплотнении зерен субстрата. Цифровая модель движения впервые позволила *in vivo* визуализировать весь процесс образования следа, как на поверхности субстрата, так и в объеме, т. е. воссоздать «онтогенез следа». При этом на виртуальных субповерхностных «срезах» плоскостей «напластования» удалось получить более четкие отпечатки, которые больше соответствуют первичным следам, чем отпечатки на поверхности. Методика, названная авторами «онтогенез следа», заключающаяся в совместном анализе кинематики конечности и динамической реакции субстрата, позволяет точнее интерпретировать морфологию следа, которая напрямую связана с анатомией животного. Подобная комбинация методов, представляющая собой синтез «поверхностно-плоскостного» подхода палеонтологии и «корпускулярно-объемного» подхода механики грунтов, дает представление о перераспределении материала субстрата во время формирования следа, что позволяет объяснить загадочные особенности некоторых следов динозавров. В частности, методика была протестирована на отпечатке следа динозавра *Corvipes lacertoideus* из раннеюрских отложений долины Коннектикут.

В. В. Стрекопытов

Проектирование супрамолекулярного белкового комплекса, обладающего ферментативной активностью в условиях *in vivo*

A designed supramolecular protein assembly with *in vivo* enzymatic activity. Woon Ju Song, F. Akif Tezcan. Science. 2014. Vol. 346. No 6216. P. 1525–1528.

Конструирование и проектирование белков, обладающих ферментативной активностью, имеет важное значение не только для понимания процессов их сворачивания и функционирования, но и для получения белков с новой структурой, не являющейся результатом молекулярной эволюции. В природных ферментах способность активного центра связывать разные субстраты обеспечивается изменениями конформации белка, что лежит в основе их функционального разнообразия и демонстрируется на примере белков суперсемейства TIM или α/β -гидролаз. Попытки многих исследователей в конструировании и дизайне новых ферментов сводились к копированию этого, эволюционно отработанного, механизма для создания ферментов с новой каталитической активностью: на основе активных центров уже существующих ферментов или путем использования хорошо известных способов фолдинга белков. Альтернативой этому стандартному подходу представляется конструирование новых каталитических участков в интерфейсе между несколькими белками или стабильно свернутыми белковыми доменами, что также характерно для многих природных ферментов. Ранее авторами настоящей работы было показано, что конструирование новых интерфейсов белков может быть обусловлено образованием координационных связей с ионами металлов для стабилизации структуры активного центра и обеспечения ферментативной активности. В настоящей работе авторами описан искусственно созданный фермент металло-бета-лактамаза, сконструированный путем самоорганизации тетрамерного комплекса структурно и функционально независимых, неродственных мономерных редокс-белков. Этот комплекс обладал ферментативной активностью в условиях *in vivo* и содержал каталитически активный ион цинка в белковом интерфейсе. В качестве строительных блоков авторы использовали цитохром cb_{562} , фермент, катализирующий окислительно-восстановительные реакции, и содержащий четыре альфа-спиральных участка. Этот фермент не обладает ни высокой степенью гомологии аминокислотной последовательности, ни структурно-функциональным сходством ни с металло-бета-лактамазами, ни с другими гидролитическими ферментами. Известно, что бета-лактамазная активность лежит в основе механизма резистентности бактерий к действию антибиотиков и обеспечивается наличием нуклеофильной моно- или ди-Zn(II)-OH₂-OH-группы. Сконструированная авторами металло-бета-лактамаза обладала ферментативной активностью в периплазме *Escherichia Coli* и обеспечила выживаемость бактерий при их обработке ампицилином. Скрининг библиотек белков, полученных с помощью точечных замен аминокислотных остатков в условиях *in vivo*, привел к выявлению варианта, обладающего высокой каталитической активностью $[(k_{cat}/K_m)/k_{uncat}]$ в отношении гидролиза ампицилина, равной $2,3 \times 10^6$, и содержащего поблизости от активного центра высокоподвижной петли, являющейся ключевым компонентом, необходимым для взаимодействия природных бета-лактамаз с молекулой субстрата. Более того, получение вариантов с различной подвижностью этой петли, обуславливает существование различных аллостерических форм фермента.

И. М. Мохосоев

Оптимизация путей биосинтеза направленной эволюцией

Evolution-guided optimization of biosynthetic pathways. Srivatsan Raman, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 17803–17808.

Производство химических веществ с помощью микробов представляет собой альтернативу повсеместно используемым классическим методам химического синтеза. Биосинтетическое производство привлекательно тем, что может использовать широкий ассортимент органического сырья, функционировать в неопасных физиологических условиях, а также не производить экологически вредных побочных продуктов. Однако природные клетки редко оптимизированы для получения необходимых нам молекул, поэтому для достижения экономичного производства зачастую требуется вносить большое количество изменений в первоначальные клетки хозяина. Данные изменения должны приводить к улучшению метаболического титра, скорости производства и его выходу. Вычислительные модели клеточного метаболизма, например основанные на методе анализа баланса потока (АБП), помогают прогнозировать метаболические изменения, что, в свою очередь, может быть использовано для улучшения эффективности производства молекулы мишени. Мощные инструменты генной инженерии, такие как олигонуклеотиднонаправленная генная инженерия и Cas9-редактирование, могут быть использованы для осуществления целенаправленной геномной мутации в используемых нами клетках, основанной на данных полученных с помощью АБП. Стоит заметить, что комбинаторное пространство этих геномных мутаций быстро опережает пропускную способность существующих аналитических методов оценки химического производства. Однако существует дополнительная возможность контроля над геномными изменениями исследуемых образцов, заключающаяся в использовании специальных биосенсоров в совокупности с аналитическими методами контроля. Преимущество биосенсоров заключается в том, что они в реальном времени фиксируют непосредственные изменения выработки того или иного химического вещества в образце, что в свою очередь позволяет легко определить мутантные клетки с повышенной эффективностью производства. Использование комбинированного контроля над мутационными процессами в совокупности с методами отрицательной и положительной селекции разработанными авторами этой статьи позволили не только выявлять наиболее эффективные клетки, но также отсеивать «клетки-мошенники» (cheater cell). Этот тип клеток за счет различных неконтролируемых сторонних мутаций не только не превращается в эффективную клетку производителя, но за счет отсутствия метаболической нагрузки может в дальнейшем начать вытеснение целевых продуктивных клеток, что препятствует их дальнейшему развитию. В настоящей работе авторам, основываясь на описанных выше методах оптимизационной эволюции, удалось повысить выработку нарингинина и глюкаровой кислоты в 36 и 22 раза соответственно, а также подтвердить эффективность использования биосенсоров в задаче поиска наиболее оптимальных эволюционных путей развития целевых клеток. Производство нарингинина из глюкозы (полученный титр – 61 мг/л) превзошло в 2 раза максимально известный на данный момент показатель. Подводя итоги, авторы высказывают мнение, что использование эволюционных процессов в рациональном проектировании будет интересно не только для производства, но и поможет понять генотипические основы биологических функций.

В. Н. Раков

Компьютерное проектирование белка, содержащего повторы, богатые остатками лейцина

Computational design of a leucine-rich repeat protein with a predefined geometry. Sebastian Rämisch, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 17875–17880.

Скаффолды, получаемые методами биоинженерии, широко применяются в качестве терапевтических и диагностических средств, внутриклеточных репортерных молекул или фузионных доменов при кристаллизации белковых препаратов. Природа обеспечивает большое разнообразие структур, распознающих белковые молекулы. Так, белки, содержащие повторы, участвуют в различных биологических процессах, включая иммунный ответ и белковые каскады регуляции. Они состоят из простых структурно сходных строительных блоков, называемых повторами, которые собираются в протяженные тандемные структуры. Внешняя форма этих белков наделяет их необычайно большой связывающей поверхностью. Белки, содержащие богатые остатками лейцина повторы (LRR–leucine-rich repeat), значительно различаются по их форме. Эти повторы обычно имеют от 20 до 30 аминокислотных остатков и образуют спирально закрученные напоминающие соленид структуры, которые содержат прерывающиеся параллельные β -складчатые структуры, расположенные на вогнутой стороне. Эти структуры могут быть удлинены и сильно искривлены. Было показано, что структуры, расположенные на N- и C-концах, необходимы для сворачивания и стабильности LRR-белков. Сочета-

ние стабильного ядра и варибельности целой пространственной структуры делает эти белки идеальными строительными блоками для инжиниринга белков с рационально выработанной формой. Этот подход был успешно применен в методе консенсусной разработки повторов в белках семейства ингибитора рибонуклеазы (RI–ribonuclease inhibitor), а также варибельных рецепторов лимфоцитов (VLR–variable lymphocyte receptor), так называемых «gerebodies». В настоящей работе разработан компьютерный метод проектирования белков, содержащих повторы аминокислотных последовательностей, с подгонкой геометрических признаков, таких как длина, совокупность изгибов и скручивание в спиральные структуры. Авторы применили данный метод для LRR-белков. При этом осуществлялась разработка повторов аминокислотных последовательностей, которые образуют сильно изогнутые и планарные белки. Повторы были подобраны таким образом, чтобы в результате сборки могла образовываться структура в виде замкнутого кольца. Было показано, что варианты, которые содержали 5 двойных повторов и добавленные кэп-структуры, образуют стабильные белки. В отсутствие кэп-структур те же самые варианты аминокислотных повторов могут подвергаться димеризации с образованием полнокольцевых структур, тем самым подтверждая правильно подобранную геометрию. Было показано, что при правильном подборе конформации повтора можно получать стабильные белки с заранее predetermined пространственной структурой. Кроме того, остаток цистеина, погруженный в ядро LRR-белков семейства ингибиторов рибонуклеазы, может оказывать стабилизирующее действие, а мотивы кэп-структур играют особую роль в процессе фолдинга белков, содержащих повторы.

И. М. Мохосев

Устойчивое масштабирование констант упругости и прочности и универсальная кооперативность в системе разупорядоченных коллоидных микроколонок

Robust scaling of strength and elastic constants and universal cooperativity in disordered colloidal micropillars. Daniel J. Strickland, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 51. P. 18167–18172.

Механический отклик стеклоподобных материалов важен как для технологических, так и для естественных процессов. При этом связь между начальными стадиями пластической деформации и макроскопическим разрушением остается неясной. Исследовано поведение при однонаправленном сжатии разупорядоченных коллоидных свободно стоящих микроколонок, состоящих из бидисперсной смеси 3- и 6-мкм частиц полистирола. Колонки получались путем заполнения дисперсией капилляра и экструдированием из капилляра после высыхания. Соотношение частиц в смеси было выбрано таким образом, чтобы не происходила кристаллизация. Аморфность полученного образца контролировалась с помощью оптической и электронной микроскопии. Разработанная процедура механического отпуска с помощью вибрационного уплотнения частиц в микроколонке позволяет, меняя силу, амплитуду и количество циклов воздействия, контролируемо варьировать значение упаковочного числа в фазовом пространстве коллоидных стекол. После процедуры отпуска упаковочное число измерялось с применением оптической микроскопии и микровесов. Для отпущенных и экструдированных колонок проводилось

измерение механических характеристик при сжатии вдоль оси колонки. В силу того, что ранее полученные результаты говорили о влиянии атмосферной влажности на механические свойства коллоида, измерения производились в камере с контролируемой относительной влажностью. Измеренные нормализованные модули прочности и упругости отпущенных свободно стоящих микроколонок изменяются почти на три порядка, несмотря на одинаковую пластическую морфологию, определяемую зонами деформации. Измерена устойчивая корреляция между пределом прочности и упругими константами, не зависящая от относительной влажности, предполагающая предельную деформацию около 0,01, что удивительно похоже на значение, наблюдаемое для металлических стекол, а это может означать универсальный режим кооперативной пластической деформации. Характеристическая дислокация базового кооперативного пластического события оценена из соображений энергии, необходимой для создания Эшелби-подобного эллиптического включения в упругой матрице под нагрузкой. Несмотря на атермальный, в отличие от металлических стекол, характер системы в случае микроколонок, обнаружено, что характеристическая дислокация в зоне сдвиговой трансформации в колонке соответствует ранее полученным значениям как при экспериментах, так и при моделировании других разупорядоченных твердых тел с ясно выраженными связями и размерами частиц (металлических стекол в том числе), что предполагает универсальный критерий перехода от упругого к пластическому состоянию в аморфных твердых материалах со способностью к предельной пластической деформации.

А. В. Якименко

Каталитически активные соединения Au-O(OH)_x, стабилизированные ионами щелочных металлов на цеолитах и мезопористых оксидах

Catalytically active Au-O(OH)_x species stabilized by alkali ions on zeolites and mesoporous oxides. Ming Yang, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6216. P. 1498–1501.

Конверсия водяного газа (образование водорода и углекислого газа из смеси окиси углерода и водяного пара) является одним из наиболее распространенных способов получения водорода. Для применения этого процесса в топливных элементах необходимо использовать активные, невоспламеняющиеся, дешевые и эффективные катализаторы. Наряду с предложенными недавно катализаторами на основе атомарно-диспергированной платины разрабатываются также катализаторы на основе золота, характеризующиеся меньшей энергией активации в реакциях низкотемпературной конверсии водяного газа. Активными центрами таких катализаторов являются атомы золота, присоединенные через лиганды –O к различным подложкам, таким как оксиды церия, железа, лантана, титана. Одной из важных задач при этом является предотвращение агрегации и образования неактивных наночастиц золота. В работе предложен способ добавления ионов щелочных металлов (натрия или калия) для стабилизации отдельных атомов золота в составе структур типа Au–O(OH)_x–(Na или K) на цеолите или мезопористом оксиде кремния. Полученные материалы, содержащие активные центры в виде единичных атомов золота, эффективны для использования в низкотемпературных (менее 200 °C) реакциях конверсии водяного газа. Оказалось, что золото, как и платина, способно образовывать связи –O с несколькими щелочными металлами, при этом становится возможным формирование активных центров на различных подложках. Каталитическая активность атомов золота практически одинакова при использовании в качестве подложек как невосстанавливаемых материалов, так и оксидов церия, железа, титана, т. к. во всех случаях на поверхности носителя катализатора образуются активные центры похожей структуры. Данные электронной микроскопии свидетельствуют, что добавление ионов щелочных металлов значительно увеличивает диспергируемость атомов золота на всех использованных инертных подложках. На основе расчетов с применением функциональной теории плотности предложены наиболее эффективные структуры катализаторов на основе золота для реакции конверсии водяного пара. Полученные в работе результаты открывают новые возможности для использования широко распространенных в природе материалов в качестве основы для диспергирования и стабилизации атомов благородных металлов с добавками щелочных металлов для применения в качестве катализаторов в реакциях конверсии водяного газа и других реакциях переработки газообразного топлива.

Т. В. Панова

Многофункциональные супрамолекулярные полимерные сетки как консолиденты нового поколения для сохранения археологического дерева

Multifunctional supramolecular polymer networks as next-generation consolidants for archaeological wood conservation. Zarah Walsh, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50 P. 17743–17748.

Сохранение культурного наследия человечества играет важную роль для будущих поколений. В XVI в. корабль *Mary Rose* был чудом своего времени – корабль мирового класса с новейшим для своего времени вооружением. Он затонул в бою в 1545 г. и оставался под водой более 400 лет, вплоть до поднятий со дна в 1982 г. Столетия, проведенные под водой, стали причиной многих сложностей при поднятии и сохранении корабля. Так, были серьезно повреждены целлюлозные компоненты клеток древесины из-за пропитки водой и биологического воздействия морских организмов. Выделение кислоты внутри древесины на участках отложений Fe³⁺ внесло дополнительный вклад в потери целлюлозы; при этом до сих пор не найден адекватный способ решения данной проблемы с помощью технологий восстановления. В течение последних 20 лет древесину корабля обрабатывали путем распыления водного раствора полиэтиленгликоля (ПЭГ), содержащего широкий спектр биоцидов. Концентрацию используемого раствора неуклонно повышали – вплоть до 50% по объему. Данная процедура направлена на предотвращение распада клеточных стенок, а биоцидные добавки препятствуют биологическому обрастанию. Несмотря на простоту нанесения, нетоксичность и дешевизну, у ПЭГ существует ряд недостатков, возникающих в процессе консервации. Так, необходимость длительной обработки приводит к значительному повышению затрат. Кроме того, ПЭГ выступает в роли твердотельного ионного насоса, обеспечивающего перемещение кислых солей железа в теле древесины и приводящего к более широкому распространению фронта химической деградации. Действие бактерий, Fe³⁺, природных кислот, температуры и влажности также может привести к деградации ПЭГ в кислотные побочные продукты. Таким образом, необходима другая стратегия сохранения деревянных артефактов. Авторами предложен новый способ сохранения пропитанной водой древесины с использованием супрамолекулярных полимерных сеток на основе природных полимеров с динамической шивкой, полученных путем сочетания комплексообразования типа гость – хозяин и железопереносящих белков (сидерофоров) в главной цепи полимера. Предлагаемый консолидент обладает способностью к хелатированию и захвату железа при повсеместном повышении структурной стабильности. Введение антибактериальных фрагментов в сетку с помощью ковалентных связей позволяет получить материал с улучшенной ковалентной стойкостью. Использование совместимого с окружающей средой природного материала с полностью обратимыми химическими реакциями является безопасной, экологически чистой альтернативой существующих стратегий и поможет сохранению культурных ценностей по всему миру.

А. В. Мусеев

Беспроводное радиочастотное детектирование газов с помощью смартфона

Wireless gas detection with a smartphone via rf communication. Joseph M. Azzarelli, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 51. P. 18162–18166.

Контроль химического состава окружающей среды критически важен для здоровья и безопасности, но осуществлять его непросто, так как имеющиеся сенсоры требуют обученного персонала, дорогого и громоздкого оборудования, потребляют большую мощность. Предложена стратегия измерений, основанная на применении смартфонов и программируемых химически активируемых резонансных устройств (CARD) на базе RFID-меток с нанесенными химически чувствительными наноматериалами. Современные смартфоны имеют возможность взаимодействия с RFID-метками с помощью технологии NFC. Метка не имеет собственного источника питания, получая его от смартфона в виде высокочастотного излучения. При встраивании в электрический контур RFID-метки химически чувствительного элемента ее отклик будет зависеть от химических характеристик среды. Для модификации серийных RFID-меток механически нарушался контакт схемы метки с питающим емкостным контуром. Концы разрыва соединялись линией из химически чувствительного наноуглеродного материала, которые можно легко наносить на поверхность метки как рисунок. Шлифованием достигалась заранее заданная величина сопротивления новой связи в отсутствие детектируемых веществ. Для калибровки устройства с помощью анализатора сети измерялся коэф-

фициент отражения метки (и с его помощью резонансная частота и добротность) на разных стадиях ее обработки. Одновременно измерялось сопротивление связи емкости и интегральной цепи метки, а также считываемость метки смартфоном (да/нет). Полученная зависимость между сопротивлением, переданной мощностью и считываемостью метки использовалась для детектирования химических веществ. CARD помещалось в среду активного вещества, после заданного времени экспозиции давалась выдержка в чистой атмосфере для восстановления характеристик. Изменение сопротивления связи при воздействии активного вещества изменяло коэффициент отражения, и, как следствие, считываемость CARD. Таким образом система детектировала наличие вещества в концентрации не менее заранее заданной. Продемонстрировано детектирование аммиака, перекиси водорода, циклогексана и паров воды; разных химических веществ с помощью одного массива CARD. Такой подход позволяет недорого и быстро проводить детектирование газообразных химических соединений, в том числе вне зоны прямой видимости. В качестве направлений дальнейшего развития названы увеличение избирательности химических чувствительных веществ, улучшение повторяемости характеристик от устройства к устройству с помощью стандартных техник нанесения углеродных нановолокон, а также достижение возможности непрерывного измерения. Указано, что сочетание свойств CARD с возможностями смартфона, такими как использование GPS, позволит отслеживать пространственное распределение веществ.

А. В. Якименко

Объяснение психических расстройств биологическими причинами влияет на эмпатию врачей

Effects of biological explanations for mental disorders on clinicians' empathy. Matthew S. Lebowitz, Woo-kyoung Ahn. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 17786–17790.

В последнее время психические расстройства все больше рассматриваются как действие биологических механизмов. Биологический подход является основополагающим и в рамках заявленной президентом США Бараком Обамой инициативой «Исследование мозга через продвижение инновационных неврологических технологий». Исследование посвящено оценке того, как биологическое объяснение природы психических расстройств у пациентов влияет на уровень эмпатии клинических врачей по отношению к ним. Эмпатия является основой взаимоотношений между медицинским персоналом и пациентами психиатрических клиник. Кроме того, этот фактор влияет на клиническую оценку состояния больного и рекомендации со стороны врачей. В ходе исследований сотрудникам нескольких психиатрических клиник США давали читать описания болезней потенциальных пациентов, изложенные либо с биологической, либо с традиционной психологической позиции. В исследованиях, проводимых в два этапа, приняли участие 132 и 105 сотрудников соответственно. Это были не только клинические врачи-психиатры, но и психологи, и социальные работники. С точки зрения здравого смысла биологическое объяснение психического расстройства у пациента должно было снизить уровень упреков в его «неправильном» поведении и, как следствие,

повысить уровень эмпатии, т. к. объяснение с биологической позиции делает пациентов в меньшей степени ответственными за их расстройства. Именно этим принципом руководствуются судьи, снижая уровень ответственности для подсудимых, имеющих расстройства психики биологического характера. В действительности же эффект был обратным, а уровень эмпатии у сотрудников понизился. Это тревожный сигнал, т. к. эмпатия является основой терапевтического альянса между врачом и пациентом, от которого во многом зависит результат лечения в целом. В то же время, эти результаты согласуются с результатами других исследований, а также подтверждают гипотезу о том, что биологическое объяснение психопатологий заставляет воспринимать пациентов психиатрических клиник как не совсем «нормальных» людей и даже как «не совсем людей», обосновывая необходимость их изолирования от общества как социально опасных. Объяснение психического состояния пациентов природными генетическими и нейрохимическими отклонениями, а не результатом поведения или другими человеческими факторами, приводит также к негативному отношению к ним со стороны общества и к дегуманизации взаимоотношений с этими людьми в целом. Еще одним негативным следствием, вытекающим из биологического подхода, является так называемый прогностический пессимизм — мнение о том, что психические расстройства, которые даны «от природы», устойчивые и не поддаются лечению. Показано, что, несмотря на то, что биомедицинская концептуализация психических расстройств имеет ряд положительных моментов, позволяя по-новому взглянуть на ментальные болезни и найти новые подходы к их лечению, такой подход имеет и серьезные негативные последствия.

В. В. Стрекопытов

Местные названия растений показывают, что порабощенные африканцы знали значительную часть флоры Нового Света

Local plant names reveal that enslaved Africans recognized substantial parts of the New World flora. Tinde R. van Andel, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. E5346–E5353.

11 млн африканских рабов, привезенных в Америку, оказались в новой, во многом враждебной, незнакомой для них природной среде. Им необходимо было изучить эту среду, чтобы выжить. Изучение народных названий растений может пролить свет на то, как африканские переселенцы узнавали новые растения, получали знания об окружающей среде и заменяли в своей жизни и хозяйстве привычные африканские виды растений новыми, американскими. Было изучено происхождение 2350 афро-суринамских народных названий растений на сранан-тонго и языках маронов. Была сделана подборка названий тех же растений на языках американских индейцев, европейцев или народов зап. и центр. Африки. Народные названия афро-суринамцев сравнивались с названиями аналогичных растений в гербариях, литературе и результатами этноботанических полевых исследований авторов в Суринаме, Гане, Бенине, Габоне и Анголе. Устойчивые соответствия звучания, структуры и значений между афро-суринамскими названиями и их эквивалентами в других языках для тех же ботанических таксонов признавалось свидетельством общего происхождения. Были выделены следующие этимологические группы: 1) названия американских растений, имеющие корни из европейских, азиатских, африканских языков, а также языков американских индей-

цев; 2) названия растений, привезенных из Африки и сохранивших свои африканские названия; 3) американские растения, унаследовавшие имена своих аналогов из Старого Света; 4) названия с приставкой «африканский» и указаниями на функциональное использование; 5) названия растений, похожих на африканские, поэтому названные по аналогии; 6) перевод африканских названий на сранан-тонго; 7) самоизобретенные названия на африканский манер; 8) названия, данные в честь конкретных людей; 9) названия, сочетающие в себе элементы из нескольких языков (креольские); 10) названия с африканскими корнями в маронских языках. Хотя 65% афро-суринамских названий имеет европейские лексические корни, африканским рабам все-таки удалось распознать значительную часть неотропической флоры. Так, 20% названий на сранан-тонго и 43% названий на языках маронов сильно напоминают названия, используемые для этих растений в современных африканских языках. Наибольшее количество параллелей было выявлено с названиями из Габона и Анголы – территорий, где в основном покупали рабов голландцы. Полученные африканцами новые этноботанические знания были закреплены в народных названиях растений, происходящих из языков американских индейцев, а также в самоизобретенных новых названиях на основе африканской лексики. Названия, сочетающие в себе элементы африканских, индейских и европейских слов отражают процесс креолизации, который объединил этноботанические знания народов разных географических зон и культур в новую афроамериканскую систему знаний. Исследование подтверждает существенный вклад африканских переселенцев в создание новой системы знаний об окружающей среде в Новом Свете.

В.В. Стрекопытов

Братья по оружию. Ливийские революционеры связаны как единая семья

Brothers in arms: Libyan revolutionaries bond like family. Harvey Whitehouse, Brian McQuinn, Michael Buhrmester, William B. Swann Jr. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 17783–17785.

Человеческая склонность жертвовать собой ради другого, генетически чуждого ему человека, удивляла ученых еще со времен Дарвина. Авторы исследования пытались эмпирическим способом найти разгадку этого феномена. Они внедрились в батальон ливийских революционеров, члены которого в 2011 г. воевали против режима Каддафи. Были обнаружены яркие свидетельства необыкновенно тесных, выстроенных по типу семейных, связей среди бойцов передовой, находящихся ежедневно в обстановке опасности и риска для жизни. Повстанцы объединялись в группы по 3–5 человек. Они находились вместе постоянно — ели, спали, молились. И во время боевых действий они вели себя как «группа братьев» (*katiba*). Бойцы говорили о возникновении между ними особых отношений, об их внутреннем слиянии («слиянии идентичности») со своими боевыми подразделениями, о возникновении связей по типу семейных. Почти для половины бойцов передовой (45%) их приверженность друг другу в это время была выше, чем их приверженность собственным семьям. Более того, эти связи друг с другом, выстроенные по типу родственных, подразумевали высокую степень самопожертвования. Для сравнения, среди членов батальона, не принимавших непосредственного участия в боевых действиях (обеспечивающих снабжение, занимавшихся логистикой и т. п.) подобные чувства испытывали только 28%. Здесь возможно и присутствие обратной причинно-следственной связи, когда на передовую в добровольном порядке просились люди с высокой приверженностью делу революции и своим революционным соратникам. Авторы опросили 179 мужчин в возрасте от 20 до 48 лет из 4 различных батальонов. Эти гражданские люди, ставшие бойцами, отвергли идею «джамахирии» (государства народных масс) и создали сплоченные боевые подразделения, типичные для зон напряженных конфликтов. В ходе опроса респондентов просили идентифицировать себя с одной или несколькими из следующих групп (в скобках приведены результаты опроса): 1) его семья (99%); 2) его батальон (97%); 3) другие батальоны повстанцев (96%); 4) ливийский народ, поддерживающий повстанцев, но не вступающий в ополчение (1%). При этом молодые люди, по сравнению с более зрелыми людьми, чаще демонстрировали большую приверженность своему батальону, чем приверженность своей семье. Результаты исследования помогают понять возникновение социальных связей и приверженностей, мотивирующих бойцов рисковать своими жизнями ради интересов группы в военное время. Хотя феномен единства и сплоченности среди военных достаточно хорошо изучен, задачей исследования было понять, как этот феномен влияет на групповое поведение людей, а не только на их способность к индивидуальному самопожертвованию.

В. В. Стрекопытов

Социальные, институциональные и познавательные механизмы лежат в основе многостороннего использования экосистем коралловых рифов

Social, institutional, and knowledge mechanisms mediate diverse ecosystem service benefits from coral reefs. Christina C. Hicks, Joshua E. Cinner. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 17791–17796.

Экосистемные услуги (экосистемный сервис, ЭС) — это выгоды, которые люди получают от экосистем. Это понятие шире, чем ранее использовавшееся понятие «ресурсы экосистемы». В контексте ЭС природа рассматривается в качестве поставщика услуг для человека. Насколько люди способны воспользоваться услугами экосистем, зависит от возможностей доступа к ним через широкий спектр механизмов: правовых, экономических, познавательных, социальных, институциональных и др. Оценить объем сервиса экосистемы возможно только поняв, с помощью какого механизма человек намерен им воспользоваться. И здесь встает вопрос, как будут распределены экосистемные услуги между различными структурами общества. Неэффективное распределение выгод от пользования экосистемами, возникающее при отсутствии должным образом разработанных механизмов доступа, приводит к тому, что ресурсы экосистемы расходуются, не принося максимальной выгоды человеку. Для получения максимальной выгоды от ЭС необходимо предварительно провести оценку его возможностей с целью выработки экологической политики и разработки широкого спектра механизмов доступа. На примере 28 экосистем коралловых рифов, используемых в том числе для рыбной ловли, в 4 странах рассматривается, как люди используют возможности ЭС и какие выгоды от этого получают. Авторы в количественном выражении показывают, что набор выгод напрямую зависит от механизмов доступа к ним. Именно выбор механизма доступа определяет, какой из видов ЭС будет востребован человеком. Выяснено, что социальный, институциональный и гносеологический механизмы ассоциируют с максимальным количеством и разнообразием выгод. Однако местные условия могут вносить свои коррективы в действия тех или иных механизмов. Так, гносеологический механизм дает возможность людям в Кении получать выгоду от среды обитания, а на Мадагаскаре тот же механизм не дает людям такой возможности. В ходе исследования оценивались два ключевых компонента ЭС: 1) права людей и ресурсы, которыми они могут воспользоваться; 2) выгоды, которые можно получить от пользования экологическими услугами. Были оцифрованы 9 категорий доступа: права, технологии, капитал, труд, рынки, действия властей, социальные отношения, знания, социальная идентичность. Эти факторы рассматривались в модели в качестве вложений. В качестве дохода выступали выгоды от ЭС: 1) регулирующие (санитарные, защита берегов); 2) поддерживающие (среда обитания); 3) культурные (отдых, культурное наследие, природное наследие, образование); 4) обеспечивающие (природные ресурсы, продукты питания). Результаты исследования дают инструмент, с помощью которого ресурсные менеджеры, фокусируясь на механизмах доступа к ЭС, могут существенно расширить диапазон экологических услуг, максимизируя выгоды, получаемые от их использования и минимизируя при этом негативное воздействие человека на окружающую среду.

В. В. Стрекопытов

Второй демографический переход: краткий обзор развития теории

The second demographic transition: A concise overview of its development. Ron Lesthaeghe. PNAS. 2014. Vol. 111. No 51. P. 18112–18115.

Первый, или «классический», демографический переход, выражавшийся в постепенном снижении и рождаемости, и смертности начался в некоторых европейских странах еще в конце XVIII в. и продолжался до последнего времени. Окончание первого демографического перехода (ПДП) выразилось в стабильности (нулевом приросте) численности населения и высокой прогнозной продолжительности жизни (более 70 лет). К 1970-м гг. был достигнут баланс между рождаемостью и смертностью и еще не было необходимости в «демографической» иммиграции. В это время снова доминирующими стали модель нуклеарной семьи и супружеская форма отношений в домохозяйствах, когда супружеская пара и их потомство проживали совместно. Но затем, когда период бума рождаемости 1960-х сменился падением рождаемости 1970-х, Европа и весь западный мир вступили в новую стадию демографической истории. Потребовалась новая теоретическая концепция, объясняющая такие черты нового периода, как упадок рождаемости, систематическая отсрочка вступления в брак и рождения детей, рождаемость на уровне ниже уровня воспроизводства, развитие новых форм партнерства и рождение детей вне брака. Так возникла теория «второго демографического перехода» (ВДП), сформулированная Р. Лестегемом и Д. Ван де Каа в 1986 г. В соответствии с этой теорией, европейские популяции ожидают сокращение численности (если не учитывать «замещающую» иммиграцию) и рост среднего возраста населения, связанный с увеличением продолжительности жизни. В долгосрочной перспективе иммиграция способна стабилизировать численность населения европейских стран, но это приведет к возникновению «мультикультурных обществ», а также к снижению среднего уровня жизни. Обозначены три основные особенности ВДП, отличающие его от ПДП. Во-первых, если при ПДП упадок рождаемости был связан с тем, что родители старались вложить в единственного ребенка максимум сил, чувств и финансов (это была эра «ребенка-короля»), то при ВДП упадок рождаемости обусловлен прежде всего потребностью взрослых самореализоваться, а также возможностью выбора между разными стилями жизни и формами отношений. Во-вторых, ВДП отличается от ПДП тем, что в нем больше не действуют так называемые циклы рождаемости, а устанавливается долгосрочный тренд низкой рождаемости, ниже уровня воспроизводства, заложенный на структурном уровне. В-третьих, в ВДП главная роль отводится сознательным факторам принятия решений и динамике культурных сдвигов. Теория ВДП связывает макроуровневые изменения с социальными структурными сдвигами, а микроуровневые изменения объясняет экономическими причинами. Тем не менее, в основе ее лежат представления об эволюции старых систем родства и семейной организации. Хотя теория ВДП признает основные принципы концепции ограниченной рациональности экономического выбора, она допускает дрейф предпочтений в сторону от классической теории потребностей Маслоу, а также добавляет важную культурную составляющую. Сформулированные особенности теории ВДП применимы не только для популяций Европы, но и для США, стран Дальнего Востока и Латинской Америки.

В. В. Стрекопытов

Интеллектуальная связь между участниками коммуникации отвечает за появление смысла

Cerebral coherence between communicators marks the emergence of meaning. Arjen Stolk, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 51. P. 18183–18188.

Человеческая социальность построена на способности людей к взаимному пониманию, но принципы этого процесса до конца не ясны. Гипотеза «влияния» предполагает, что участники коммуникации своим поведением, жестами и т. п. «готовят почву» для того, чтобы ассоциативные механизмы помогли правильно истолковать смысл посылаемых при коммуникации сигналов. Альтернативная гипотеза основывается на том, что для взаимного понимания требуется предварительная стадия концептуализации использования сигналов через серию так называемых «концептуальных пактов» — абстракций, вытекающих из специфического опыта. Хотя и в том и в другом случае коммуникативные сигналы зависят от контекста, предполагается, что взаимное понимание достигается посредством временной интеллектуальной связи и перекрывающейся нейронной активности, возникающей между участниками коммуникации, динамика этой связи различна. Если качество сигналов позволяет достичь общего понимания смысла, возникает синхронизация интеллектуальной связи (интеллектуальная когерентность). Если о смысле сигналов приходится договариваться посредством концептуальных пактов, то интеллектуальная когерентность возможна через абстракции, выработанные в ходе нескольких коммуникативных эпизодов (то есть при наличии коммуникативной истории). Таким образом, оба подхода предполагают синхронизацию нейронной динамики у участников коммуникации, возникающую либо в результате разделяемого участниками понимания сигнала, либо через серию концептуальных пактов. Авторы приводят результаты электрофизиологических исследований (функциональная МРТ на основе BOLD-контраста, зависящего от степени насыщения крови кислородом), проведенных с целью проверки этих гипотез. Участникам теста предлагалось решить как уже известные им проблемы, которые была возможность обсудить заранее, так и неизвестные, когда участникам приходилось использовать новые для них сигналы. С помощью множественного регрессионного анализа при одновременных замерах мозговой активности у обоих участников коммуникации было выявлено, что возникновение взаимного понимания новых сигналов происходит через синхронизацию мозговой динамики правых височных долей головного мозга, и главную роль здесь играет правая верхняя височная извилина. При этом мозговая когерентность возникала только у пар с общей коммуникативной историей. У пар без совместной коммуникативной истории подобной когерентности не возникало, независимо от частоты сигналов. Синхронизация не возникала и тогда, когда пары использовали стереотипные сигналы. Результаты исследования показывают, что установление единого взаимного понимания коммуникативных сигналов возникает через синхронную синфазную координацию мозговой активности участников коммуникации при условии, что они заранее синхронизировали концептуализацию использования этих сигналов, т. е. подтверждают гипотезу «концептуальных пактов».

В. В. Стрекопытов

Происхождение неприятия риска

The origin of risk aversion. Ruixun Zhang, Thomas J. Brennan, Andrew W. Lo. PNAS. 2014. Vol. 111. No 50. P. 17777–17782.

Неприятие риска — одно из главных допущений экономического поведения людей, определяющих принятие решений в условиях неопределенности. В то же время, это одна из широко распространенных в животном мире моделей поведения. Биологи и экологи фиксируют неприятие риска у всех видов животных — от бактерий до приматов. Если это так, то эта модель поведения должна давать какие-то эволюционные преимущества. Чаще всего это проявляется в чувствительности к риску в поведении, связанном с добычей пищи. В последнее время неприятие риска изучается даже нейробиологами, т. е. обнаружено, что при принятии или неприятии риска активируются определенные области головного мозга. Тем не менее, не так много исследований посвящено вопросу, как формируется отношение к риску и почему это отношение различное у различных особей или индивидуумов. Многие эволюционные принципы, такие как альтруизм, временное предпочтение и функции полезности, уже применяются экономистами в разных экономических концепциях и для объяснения экономического поведения людей. Авторы предлагают эволюционное объяснение происхождения неприятия риска и функций полезности. В контексте простой модели бинарного выбора показано, что неприятие выбора возникает из естественного отбора, если репродуктивный риск является систематическим, т. е. коррелирован для особей данного поколения. И наоборот, нейтральное отношение

к риску возникает, если репродуктивный риск является идиосинкразическим, т. е. некоррелированным в пределах каждого конкретного поколения. В качестве расширяющих условий бинарной модели принятия решений приняты следующие: меняющиеся условия окружающей среды, передающиеся по наследству мутации, ограниченность ресурсов среды, возникновение интеллектуального поведения и ограниченной рациональности. В общих чертах предложенная схема подразумевает, что степень неприятия риска определяется стохастической природой темпов воспроизводства, а неприятие риска — это эволюционно доминирующее поведение в стохастической среде, коррелирующее с репродуктивным риском в рамках всей популяции. При этом показано, что различные статистические факторы определяют различные функции полезности. Простота предложенной схемы предполагает, что ее можно использовать и в рамках целых видов. Данный подход дает альтернативное и более фундаментальное объяснение феномену неприятия риска. Тот факт, что его результаты не зависят от каких-либо функций, обусловленных внешними факторами, свидетельствует, что неприятие риска является одной из примитивных особенностей адаптивного поведения всех организмов в стохастической среде. С точки зрения политической перспективы, результаты можно применить к систематическим рискам на страховых рынках, рынках капитала и в политике. В контексте экономики, результаты позволяют оценить связь между ожиданиями по возврату рискованных активов, таких как обыкновенные акции, и систематическим репродуктивным риском, который, в свою очередь, коррелирует с агрегированным финансовым риском.

В. В. Стрекопытов

Еженедельный журнал Российской ассоциации содействия науке

НАУКА В мире

**Следующий номер журнала выйдет
27 января 2015 года**