

# НАУКА **В мире**

Обзор журналов  
Nature, PNAS, Science

Номер 1 (1)  
22 сентября 2014 г.

Академик Евгений Велихов:  
«Гибридные реакторы — единственный разумный путь к управляемому термоядерному синтезу»

стр. 8

На форму гало темной материи сильно влияет прошлое галактики и история ее взаимодействия с соседями

стр. 7

«Дорожная карта» для дорог: где строить, чтобы пользы было больше, чем вреда

стр. 58

Синхронизация музыкальных ритмов и взаимодействие в сложных системах

стр. 62

Геномные наблюдения проливают свет на происхождение и распространение вируса Эбола

стр. 43



**ЖУРНАЛ «НАУКА В МИРЕ» №1 (1)**

22 сентября 2014 года

Издается еженедельно

**УЧРЕДИТЕЛЬ**Общероссийская общественная организация  
«Российская ассоциация содействия науке»**РАСЧН**  
Российская ассоциация  
содействия науке**ПРЕДСЕДАТЕЛЬ ПРЕЗИДИУМА РАСЧН****Евгений Павлович ВЕЛИХОВ,**  
академик РАН, Почетный секретарь  
Общественной палаты РФ,  
президент НИЦ «Курчатовский институт»**ПЛЕНУМ РАСЧН****Виктор Лазаревич АКСЕНОВ,**  
директор Петербургского института  
ядерной физики им. Б.П. Константинова**Жорес Иванович АЛФЕРОВ,**академик РАН, вице-президент РАН,  
член Комитета Государственной Думы  
по науке и наукоемким технологиям**Лев Яковлевич БОРКИН,**почетный председатель Правления  
Санкт-Петербургского союза ученых**Максим Валерьевич ВИКТОРОВ,**первый заместитель председателя  
Президиума Российской ассоциации  
содействия науке, председатель  
Совета Фонда инвестиционных программ**Олег Васильевич ИНШАКОВ,**президент Волгоградского государственного  
университета**Александр Николаевич КАНЬШИН,**председатель Совета Национальной ассоциации  
объединений офицеров запаса  
Вооруженных Сил РФ**Михаил Валентинович КОВАЛЬЧУК,**член-корреспондент РАН, директор  
НИЦ «Курчатовский институт»**Николай Александрович КОЛЧАНОВ,**академик РАН, директор Института  
цитологии и генетики СО РАН**Юрий Николаевич КУЛЬЧИН,**академик РАН, директор Института автоматизации  
и процессов управления ДВО РАН**Андрей Викторович ЛОГИНОВ,**заместитель руководителя Аппарата  
Правительства РФ**Георгий Владимирович МАЙЕР,**Президент Национального исследовательского  
Томского государственного университета,  
член Совета Российского союза ректоров**Вера Александровна МЫСИНА,**старший научный сотрудник  
Института общей генетики РАН**Валерий Александрович ТИШКОВ,**академик РАН, директор Института этнологии  
и антропологии им. Н.Н. Миклухо-Маклая РАН**Валерий Александрович ЧЕРЕШНЕВ,**академик РАН, академик РАНН,  
председатель Комитета Государственной Думы  
по науке и наукоемким технологиям,  
член Консультативного совета Фонда «Сколково»**ИЗДАТЕЛЬ ЖУРНАЛА**

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

**Генеральный директор**Сергей Валерьевич КАЛМЫКОВ,  
руководитель Комиссии по информационной  
политике РАСЧН**Административный директор**

Светлана Александровна ХОЗИНСКАЯ

**РЕДАКЦИЯ****Главный редактор**Денис Сергеевич АНДРЕЮК,  
руководитель Аналитической группы РАСЧН**Старшие научные редакторы**Евгения Борисовна МАХИЯНОВА  
Роман Александрович ФИШМАН**Редакторы**Боголюбов А.С., Братцева А.Л.,  
Дедков Г.В., Дотолева К.С., Калякина А.С.,  
Коньков А.С., Коротаев А.С., Молодогазиева Н.Т.,  
Мохосоев И.М., Петухов С.П., Сварник О.Е.,  
Скворцов В.Э., Созинов А.А., Соколова Н.А.,  
Столлицкий С.А., Суязова П.А., Фотьянова Е.М.,  
Хворых Г.Н., Шандарин И.Н.**Адрес редакции (для переписки):**105066, г. Москва, ул. Спартаковская, 11-1.  
e-mail: naukavmire@allrussia.ru  
сайт РАСЧН: russian-science.com

## Читайте в этом номере:

### Информационное поле

#### 4 От редакции

О российском стиле научного познания

#### 5 Новости

##### Тверже алмаза

Предложен первый способ промышленного синтеза ультратвердого фуллерита

#### 5

##### Гигант эпохи великанов

Обнаружены и описаны останки *Dreadnoughtus schrani*, титанозавра весом шестьдесят тонн

#### 5

##### Мир против Эболы

Медики бьют тревогу, но эпидемия продолжает распространяться по миру

#### 6

##### Премия за гены

Генетик Мэри-Клэр Кинг и другие лауреаты престижной Премии Ласкера в области медицины

#### 6

##### Уровень опасности

Концентрация углекислого газа в атмосфере грозит побить психологически важный барьер

#### 6

##### «Зеленый свет» для iPS-клеток

Первая в истории успешная пересадка сетчатки, полученной из индуцированных стволовых клеток

#### 7

##### Комментарий эксперта

##### Темные гало галактик

О новом исследовании «темных гало», в которые погружены необычные галактики, рассказывает Алексей Моисеев, ведущий научный сотрудник лаборатории спектроскопии и фотометрии внегалактических объектов САО РАН

#### 8

##### От первого лица

##### Третий путь ядерной энергетики

Академик РАН, президент Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» Е.П. Велихов — о разработке ядерных, термоядерных и гибридных реакторов в СССР, России и мире



### Nature · PNAS · Science: рефераты статей

#### 13

Естественные и точные науки

#### 37

Медицинские науки и общественное здравоохранение

#### 52

Гуманитарные науки

#### 53

Техника и технологии

#### 60

Социальные науки

#### 62

Междисциплинарная тематика

# О российском стиле научного познания

**Видный отечественный ученый-естествоиспытатель, экономист и социолог XIX века Н.Я. Данилевский, автор фундаментального труда «Россия и Европа», среди отличительных особенностей характера русского народа выделял энтузиазм, а также беспредельную готовность к самопожертвованию как форму его наивысшего выражения. Именно это уникальное качество, как он считал, позволяло России всякий раз подниматься в полный рост будь то после очередного натиска недоброжелателей либо после смутных времен.**

Опираясь на свой богатый опыт исследований в области живой природы, ученый выразил идею своеобразия наций и народов в целостной теории о культурно-исторических типах человечества, каждый из которых обладает собственным бытием и накладывает неповторимый отпечаток на весь эволюционный процесс. И в этом смысле даже наука для Данилевского не может не быть национальной. Ведь наука, претендующая отображать объективную истину, необходимо заключает в своих результатах и свойства самого «зеркала», в котором ищут это отображение. Именно поэтому мы видим удивительное многообразие не просто научных теорий, а, так сказать, стилей научного знания, непосредственно связанных с особенностями национального гения.

Сегодня мы предлагаем вниманию читателей первый номер реферативного журнала «Наука в мире». Его миссия, казалось бы, проста: своевременно, а можно сказать, синхронно со всем остальным миром, доносить до русского научного и образовательного сообществ самую свежую, самую актуальную информацию о наиболее важных

научных исследованиях по версии трех авторитетных зарубежных журналов — Nature, PNAS и Science. Специфика этой миссии — темп, скорость, поскольку в наше время «для владения миром» уже недостаточно просто владеть информацией, время становится одним из главных факторов любого движения.

Но есть и другой аспект наших усилий. Как верное соблюдение ритмов при музицировании позволяет почувствовать красоту музыкального произведения, так и внимательный взгляд на мировую науку позволяет увидеть настоящие просторы научного разномыслия во всем его великолепии и могуществе. И полнота этого ощущения сама по себе способна превратиться во внутренний *perpetuum mobile*, поражающий своей силой и реальностью. Нам очень хотелось бы, чтобы этот двигатель помогал развиваться отечественному стилю научного знания и содействовал научному воодушевлению.

Слова о народном энтузиазме написаны Данилевским 145 лет назад, когда Россия еще помнила Крымскую (Восточную) войну. Невероятно, но уже тогда гений ученого предупреждал о новых, еще более масштабных испытаниях нашего Отечества. В то же время, он был убежден, что никакие вызовы не способны ограничить творческую энергию и изобретательский талант народа, который наиболее ярко раскрывается в периоды национального подъема — особого состояния общества, опирающегося на приверженность людей общему делу и, одновременно, на их стремление быть частью своей страны.

Редакция журнала «Наука в мире»



## Тверже алмаза

В журнале Carbon опубликовано описание промышленного метода синтеза ультратвердого фуллерита. Твердость этого материала на основе сферических углеродных молекул-фуллеренов может достигать 300 ГПа, против 150 ГПа у природного алмаза. У различных композиций эта величина меняется в зависимости от упаковки фуллереновых сфер.

Многочисленные ковалентные связи в «трехмерном полимере», разработанном сотрудниками Технологического института сверхтвердых и новых углеродных материалов (ФГБНУ ТИСНУМ) в подмосковном Троицке, делают его особенно прочным. К сожалению, получать этот исключительно перспективный для техники материал в промышленных масштабах пока невозможно: синтез требует крайне высокого давления, достигающего 13 ГПа, и температуры более 800 °С.

В новой статье Михаил Попов с соавторами сообщают, что добавление к реагентам широко распространенного катализатора — сероуглерода (CS<sub>2</sub>) — позволяет снизить необходимое для синтеза давление до 8 ГПа, а температуру — до комнатной. Этого, по мнению ученых, будет достаточно для организации промышленного производства ультратвердого фуллерита и создания на его основе новых инструментов для резки и обработки металлов и других материалов.

Источник: Synthesis of ultrahard fullerite with a catalytic 3D polymerization reaction of C<sub>60</sub>. M. Popov et al. Carbon. 2014. Vol. 76. P. 250–256.

## Мир против Эболы

18 сентября Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выступила с новым сообщением по текущей ситуации со вспышкой болезни, вызываемой вирусом Эбола (БВВЭ), в Западной Африке. По данным ВОЗ, к настоящему времени эпидемия уже унесла 2630 жизней, а общее число зараженных — 5 тыс. человек. По мнению медиков, ситуация продолжает развиваться угрожающим образом: 45% зарегистрированных случаев произошли за последние три недели. Серьезнее прочих от БВВЭ пострадали Гвинея, Сьерра-Леоне, Либерия и Нигерия, однако отдельные случаи болезни подтверждены в Германии, Испании, США, Канаде и Великобритании. Еще 8 августа ВОЗ признала текущую вспышку угрозой мирового масштаба.

Вирус Эбола вызывает острую геморрагическую лихорадку, заболевание редкое, но крайне опасное: летальность БВВЭ может достигать 90%. От человека к человеку заболевание передается через прямой контакт с кровью или биологическими жидкостями инфицированного, а также через нестерильное оборудование. Поэтому риск заражения особенно высок для медицинского персонала: на сегодняшний день в странах Западной Африки БВВЭ инфицированы 318 медицинских работников и более 150 уже погибло.

В связи с этим еще 28 августа ВОЗ опубликовал «дорожную карту», которая должна направлять и координировать международные действия с целью передачи вируса Эбола в течение 6–9 месяцев остановить и предотвратить его глобальное распространение.

Источник: ВОЗ

## Гигант эпохи великанов

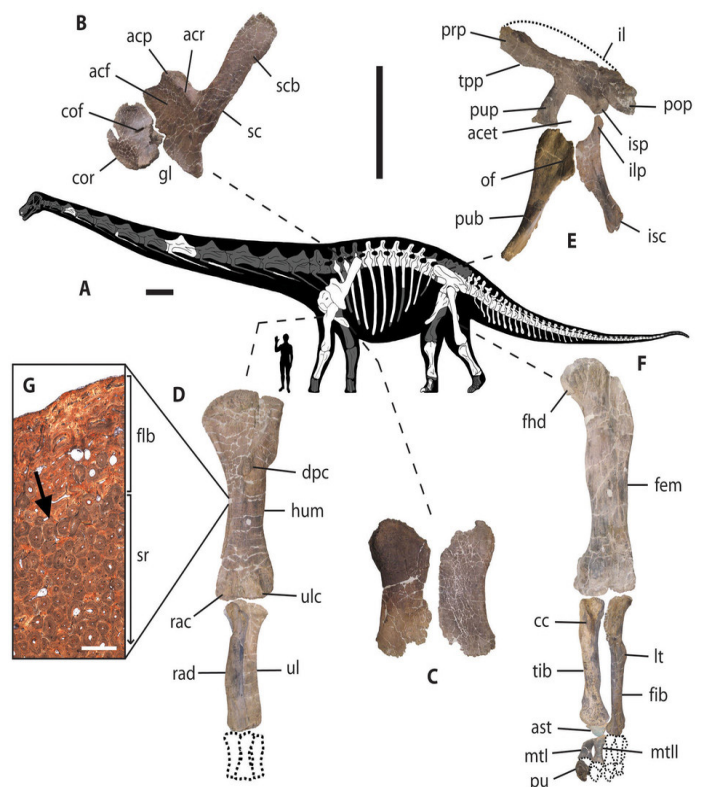
Южноамериканские палеонтологи опубликовали описание нового вида титанозавров, хорошо сохранившиеся кости которого были обнаружены в Аргентине в 2005–2009 гг. Останки двух экземпляров *Dreadnoughtus schrani* были извлечены из породы, возраст которой оценивается между 66 и 84 млн лет.

По данным авторов, им удалось извлечь и идентифицировать около 45% посткраниальной части скелета, а если учитывать латеральную симметрию и «отразить» кости одной стороны тела на несохранившиеся части второй, то восстановить можно порядка 70% костей туловища, конечностей, хвоста и шеи. Как и прочие титанозавры, он передвигался на четырех ногах и был травоядным.

Название *Dreadnoughtus schrani* произведено от слова «бесстрашный»: авторы находки полагают, что этот гигант действительно мог не бояться никаких хищников своего времени. Более крупный экземпляр имел около 26 м в длину и мог весить шестьдесят тонн — сравнимо со снаряженной пустой массой авиалайнера Boeing-737. Вес некоторых титанозавров оценивается и выше, однако установлен он на основе менее достоверных данных, так что *Dreadnoughtus schrani* можно назвать самым крупным наземным животным, масса которого выяснена с достаточной точностью.

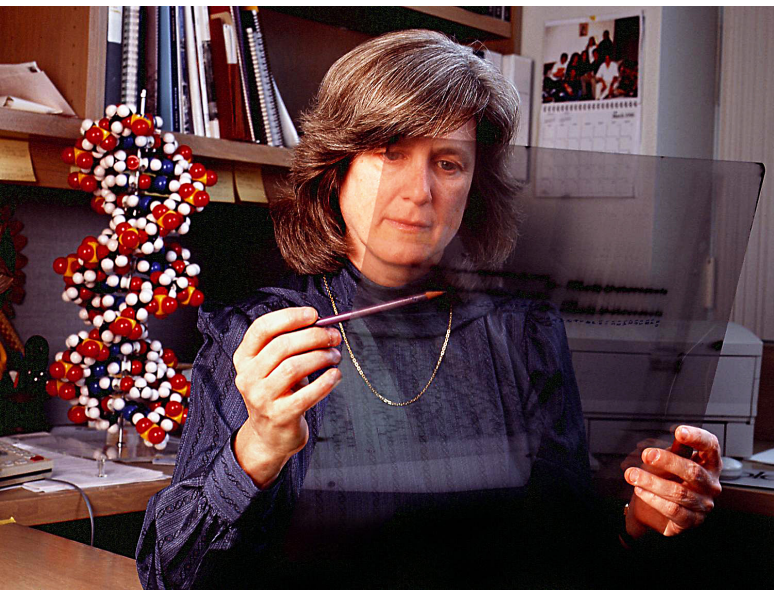
Источник: A Gigantic, Exceptionally Complete Titanosaurian Sauropod Dinosaur from Southern Patagonia, Argentina. Lacovara et al. Scientific Reports 4. 2014. Article № 6196.

Частичная реконструкция скелета *D. schrani*



Фотография: L. Wright, G. Schultz, Kenneth J. Lacovara et al. Scientific Reports

## Премия за гены



Мэри-Клэр Кинг, лауреат Премии Ласкера за особые достижения в медицине.  
Фотография: Mary Levin. University of Washington

Престижная награда в области биологии и медицины — Премия Альберта Ласкера — в этом году досталась генетику из Вашингтонского университета Мэри-Клэр Кинг. Жюри отметило проведенные под ее руководством работы, позволившие обна-

ружить и исследовать гены BRCA1 и BRCA2, мутации в которых связывают с развитием рака молочной железы и яичников. Опасные мутации, естественно, наследуются, и если сегодня в Северной Америке до 70 лет доживает около 84% женщин, то у носительниц мутации BRCA1 эта цифра падает до 53%, а BRCA2 — 71%. По данным Кинг и ее соавторов, у 10% женщин, являющихся носительницами этих мутаций, риск развития болезни может достигать 80%.

Эти работы вызвали в США большой общественный резонанс. На протяжении нескольких лет компания Myriad Genetics, подавшая патентную заявку на гены BRCA, пыталась ограничить разработку и использование генетических тестов для обнаружения BRCA-мутаций. Однако в 2013 г. Верховный суд страны отверг эти притязания, запретив патентование «естественно возникающих» генов и мутаций. Среди других лауреатов Премии Альберта Ласкера стоит упомянуть Кацутоси Мори и Питера Уолтера, исследовавших клеточные механизмы контроля за неверно «упакованными» белками и коррекции таких нарушений. Свои награды получили и практики-клиницисты — невропатологи Алим Луи Бенаби и Малон Делонг, показавшие возможность использования методов высокочастотной глубокой стимуляции головного мозга для лечения моторных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона.

Источник: The Lasker Foundation

## Уровень опасности

По данным, обнародованным 9 сентября экспертами Всемирной метеорологической организации (ВМО), глобальное содержание углекислого газа в атмосфере в 2013 г. достигло 396 частей на миллион (р.р.м.), увеличившись за год на 2,9 р.р.м. Это самый высокий уровень, зафиксированный за последние 30 лет, и если концентрация этого парникового газа будет расти теми же темпами, в 2015-2016 гг. она преодолет психологически важную планку в 400 р.р.м. — уровень, ниже которого она держалась несколько последних миллионов лет.

По данным специалистов расположенного на Гавайях метеоцентра Mauna Loa Observatory, которые ведут мониторинг атмосферы с конца 1950-х, на протяжении всего этого времени содержание углекислого газа в воздухе непрерывно росло, начиная от величины около 316 р.р.м. и до современного угрожающего уровня. Параллельно этому увеличивается и концентрация других парниковых газов, что в пересчете на CO<sub>2</sub>-эквивалент дает уже 478 р.р.м.

Считается, что до начала индустриальной революции содержание в атмосфере углекислого газа держалось на уровне 280 р.р.м. Расчеты, проведенные учеными в рамках Global Carbon Project, показали, что только в 2011 г. мировая промышленность выбросила в воздух около 10,4 млрд т этого газа. Лишь около половины этого количества поглощается водорослями, растениями и другими естественными системами, остальное продолжает накапливаться в атмосфере.

Источник: ВМО, информационное сообщение №1002

## Зеленый свет для iPS-клеток

Первая успешная пересадка фрагмента сетчатки, выращенного из индуцированных стволовых клеток, дает «зеленый свет» новому направлению медицины.

Технология получения индуцированных плюрипотентных стволовых (iPS-) клеток была продемонстрирована Синъей Яманакэ в 2006 г. Метод заключается в превращении обычных соматических клеток в стволовые с помощью набора белковых факторов. iPS-клетки можно использовать для развития из них новых клеток другого типа — фактически, любых, кроме клеток плаценты и желточного мешка.

Между открытием и первым его применением в медицинской практике прошло не так много времени. Уже в июле 2013 г. японские офтальмологи во главе с Масаё Такахаси из исследовательского центра RIKEN получили разрешение на первую попытку излечить таким путем настоящую пациентку, пожилую женщину, страдавшую возрастным поражением сетчатки глаза (макулодистрофией).

Забрав пробу клеток кожи пациентки, уже месяц спустя медики получили из них iPS-клетки, а затем вырастили небольшой фрагмент сетчатки. Тогда же была проведена успешная операция. Однако с объявлением о результатах пришлось подождать из-за опасений о возможных побочных эффектах.

Не будет преувеличением сказать, что специалисты ждали итогового сообщения с огромным нетерпением. По счастью, все прошло без проблем, и нам остается ждать новых прорывов в лечении стволовыми клетками.

Источник: Japan stem-cell trial stirs envy. Sara Reardon & David Cyranoski. Nature. 2014. Vol. 513. No 7518. P. 287–288.



# Темные гало галактик

## Галактики с полярными кольцами помогли изучить распределение темной материи

Ни один специалист до сих пор не может в точности объяснить, что такое темная материя, из чего она состоит и какими свойствами обладает. Эта таинственная субстанция, на которую приходится основная масса вещества нашей Вселенной, не поглощает и не излучает свет, и проявляется лишь за счет своего гравитационного влияния на «обычные» небесные тела. Влияние это колоссально: считается, что она во многом определяет появление и эволюцию галактик и целых скоплений.

О новом исследовании «темных гало», в которые погружены необычные галактики, рассказывает Алексей Валерьевич Моисеев, ведущий научный сотрудник лаборатории спектроскопии и фотометрии внегалактических объектов САО РАН.

— Еще один из родоначальников советской и мировой внегалактической астрономии, Борис Александрович Воронцов-Вельяминов, говорил, что для того, чтобы понять, как устроены галактики, их надо изучать тогда, когда они поставлены в непростые условия. Например, при гравитационном взаимодействии друг с другом: через эти взаимодействия можно понять многое об их происхождении, устройстве и эволюции.

Подходящих галактик известно немало, и именно они позволяют изучить такие параметры, которые в обычных условиях могут никак себя не проявлять. Отдельную группу в них составляют галактики с полярными кольцами (ГПК).

Какие именно взаимодействия и как ведут к образованию ГПК — это в каждом конкретном случае приходится устанавливать отдельно. Однако совершенно ясно одно: если часть объектов галактики вращается в другой плоскости, они должны были откуда-то получить соответствующий момент вращения. Закон сохранения момента в замкнутой системе обойти невозможно — если откуда-то появилось вещество с принципиально иным направлением момента вращения, оно должно было поступить в систему извне. А значит, какое-то взаимодействие обязательно было.

Это могла быть встреча галактик примерно равных размеров с образованием общей структуры. Мог быть захват галактикой маломассивного спутника и разрыв его приливными силами, возникающими в гравитационном поле более крупной галактики. В последнее время рассматривается, спорная, но интересная гипотеза о том, что часть наиболее массивных и протяженных полярных колец обра-

зовалась в результате захвата газовых филаментов, состоящих из первичного вещества еще «догалактической» эпохи. Разумеется, такие филаменты когда-то расходовались на формирование и других типов галактик, но следы этого процесса в них найти практически невозможно. Получается, что такие полярные кольца представляют собой «живые ископаемые», как рыбы-латимерии. А их изучение проливает свет на самые ранние этапы формирования звезд и галактик во Вселенной.

### СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»

Считается, что ГПК образуются из-за гравитационных взаимодействий двух галактик, в результате которого вокруг центрального диска появляется внешнее «кольцо» звезд, газа и пыли, вращающееся над его полюсами в плоскости, перпендикулярной самому диску

Измеряя скорость и направление вращения звезд в ГПК, мы можем понять, какую форму имеет гало темной материи, на которую приходится большая часть массы галактики. Уникальное строение этих галактик позволяет достаточно легко наблюдать гравитационное влияние темной материи на движение звезд сразу в двух плоскостях: в центральном диске ГПК и в ее полярном кольце.

Иногда термин «гало» приводит к некоторой путанице: может показаться, что темная материя окружает галактики на манер белка, окружающего желток в яйце. Это не так — основная масса темной материи, конечно, сконцентрирована именно в центрах галактик, ее плотность там выше. Однако ближе к

окраинам галактик плотность обычного вещества падает значительно сильнее, чем у частиц темного вещества. Поэтому на больших расстояниях от центра темная материя начинает доминировать в своем влиянии на движение звезд и газовых облаков, скорость вращения которых доступна измерениям с наших телескопов. Изучение особенностей вращения вещества в разных плоскостях (в диске центральной галактики и в полярном кольце) позволяет устанавливать форму темного гало галактик.

Оказывается, что форма гало отличается от простой сферы и часто напоминает вытянутую дыню, на нее сильно влияет прошлое галактики и история ее взаимодействия с соседями. Например, если она многократно поглощала мелких соседей — вместе с их собственными гало темной материи — то форма ее гало не сильно отклонится от сферической. Если же произошло слияние примерно равных партнеров, гало может оказаться сильно вытянутым или, даже, асимметричным.

В нашем же случае было проведено исследование двух галактик с полярными кольцами (SPRC-7 и SPRC-33) с помощью шестиметрового Большого Азимутального телескопа Специальной астрономической обсерватории РАН. И оно позволило показать, что темные гало в них существенно отличаются друг от друга — как и структура самих этих галактик. В первой из них гало заметно сплюснуто перпендикулярно к плоскости кольца, с отношением осей 1:1,5–1,7. Во второй же оно менее симметрично и на разном расстоянии от центра галактики сплюснуто по-разному.

С чем это связано — выяснить пока предстоит, и мы этим обязательно займемся, в том числе, рассмотрев и другие галактики. В любом случае, наблюдаемые особенности строения темных гало очень интересны и открывают новые детали сложной картины эволюции галактик во Вселенной.

Публикация: To be or not to be oblate: the shape of the dark matter halo in the polar ring galaxies. Khoperskov, S. A.; Moiseev, A. V.; Khoperskov, A. V.; Saburova, A. S. MNRAS. Vol. 441. No 3. P. 2650–2662.

# Третий путь ядерной энергетики

Работы над получением энергии из контролируемых реакций термоядерного синтеза начались почти одновременно с созданием атомного оружия, однако не завершены до сих пор. Поиски необходимых решений и технологий привели российских физиков к осознанию необходимости идти уникальным путем создания «гибридных» реакторов. Как развивается этот процесс, как связан он с международным проектом токамака ITER и когда, наконец, мы получим «термоядерное» электричество, «Науке в мире» рассказал один из ведущих специалистов в этой области академик РАН Евгений Павлович Велихов.

— Физикой плазмы вы занимаетесь не один десяток лет, и конечной целью всех этих усилий должен стать управляемый термоядерный синтез, который можно использовать для выработки энергии в глобальном масштабе. Как обстоят дела с этими технологиями сегодня?

Начать стоит с того, что физика плазмы включает в себя не только исследования термоядерного синтеза. В конце концов, плазма составляет значительную часть всей материи Вселенной, само Солнце — это плазменный реактор... Если же говорить конкретно об управляемом термоядерном синтезе, то в этой области за прошедшие десятилетия сформировались два ключевых направления: одно — со взрывной реакцией, которая была осуществлена достаточно давно и затем реализована в водородной бомбе; второе — термоядерное «горение» — имеет более запутанную историю развития.

Основоположником исследования термоядерных реакций во многом был

член-корреспондент АН СССР Георгий Антонович Гамов. Еще до войны он рассматривал такие реакции и, в частности, высказал идею о термоядерной

поэтому их исследования закончились созданием первой в мире термоядерной бомбы.

На идею использования управляемой реакции их натолкнуло, как ни странно, знаменитое письмо О.А. Лаврентьева. Конечно, его идеи не были стопроцентно плодотворными, однако на их основе А.Д. Сахаров стал разрабатывать новые направления в этой области — в частности, исследовать возможность реализации термоядерной реакции практически при атмосферном давлении.



Академик РАН Е.П. Велихов. Фотография: пресс-служба Общественной палаты РФ

природе энергии звезд. Он же озвучил мысль о практическом использовании термоядерных реакций в энергетике, положив начало истории «приручения» управляемого термоядерного синтеза.

Впоследствии в нашей стране эту тему активно изучали Андрей Дмитриевич Сахаров, Игорь Евгеньевич Тамм, Игорь Васильевич Курчатов и ряд других крупных физиков. Однако ключевым направлением их работы оставалась все-таки взрывная реакция,

В следующий раз такая идея была высказана в письме, которое И.В. Курчатов направил Л.П. Берии, курировавшему ядерные исследования и разработки. Курчатов был, конечно, великим ученым и умел опираться на ясные и понятные физические идеи и формулировать на их основе важнейшие направления для дальнейшего движения. Так вот, в письме он указывал, что практически вся энергия, на-

НАЧАЛО. Продолжение на стр. 9

## СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»

В 1950 г. военнотружущий Олег Александрович Лаврентьев обратился с письмом к руководству страны, предложив важные решения, необходимые для получения устойчивой и управляемой реакции термоядерного синтеза. Эти идеи во многом использовали А. Д. Сахаров и И. Е. Тамм, в то время уже занимавшиеся этой проблемой.



**ПРОДОЛЖЕНИЕ. Начало на стр. 8**

копленная недрами нашей планеты, включая нефть, газ и уголь, заключена не в этих углеродных соединениях, а в радиоактивных элементах, прежде всего, уране-238 и тории-232, а также в тяжелом водороде — в форме дейтеридов лития.

По современным оценкам, на них приходится более 98% энергетических ресурсов России: все запасы нефти, газа, угля и ядерного урана-235 в сравнении с ними составляют очень незначительную величину. Однако задача состоит в том, чтобы извлечь из этих радиоактивных изотопов энергию посредством термоядерного синтеза.

— Какая же ситуация сложилась решением с этой задачи к сегодняшнему дню?

Вообще, традиционная атомная энергетика на реакторах деления различного типа развивается в разных странах, в том числе в России, по давно сложившимся национальным программам. В отличие от этого, энергетика термоядерная развивается в широком международном сотрудничестве — здесь хорошим примером служит создание международного проекта ITER во Франции и начало обсуждения программы Демонстрационного термоядерного реактора (ДЕМО). В рамках этого процесса создание первой промышленной термоядерной электростанции планируется ориентировочно в 2050 г.

Идея, которую выдвигаем мы, тоже появилась не в последние годы, одно

время мы работали над ней совместно с коллегами из США. Мы предлагаем рассматривать гибридный (синтез-деление) вариант реактора, который, объединяя термоядерные и ядерные технологии на новом уровне, позволят решить ряд принципиальных проблем атомной энергетики. В сердце такой гибридной установки — термоядерный реактор, производящий интенсивный поток нейтронов. Эти нейтроны можно использовать на следующем уровне, для деления в ядерном реакторе материалов, которые в традиционной атомной энергетике не ис-

позволяет не только компенсировать расход энергии, но и осуществлять ее генерацию.

Первым на возможность использования термоядерных нейтронов для наработки ядерного топлива указал еще И.В. Курчатов в 1951 г. В 1970-х гибридными системами стали активно заниматься в СССР и США, в том числе совместно. А в 1977 г. нами был создан первый проект такого реактора. Сегодня мы работаем над этой задачей уже на новом уровне, в частности, с использованием новых жидкосольевых технологий для непрерывного удале-



Высокопоточный исследовательский реактор ПИК (ПИЯФ). Фотография: НИЦ «Курчатовский институт»

пользуются, в том числе торий-232 и уран-238.

Этот подход, конечно, создает достаточно технических проблем, но он же позволяет решить целый ряд вопросов, прежде всего вопросов безопасности. Во-первых, в такой системе источник нейтронов независим от ядерного реактора, что позволяет уйти от обычной цепной реакции, чреватой опасностями, известными нам по Чернобылю и Фукусиме. Кроме того, требования к термоядерному реактору в гибридной установке гораздо более скромные, нежели к чисто термоядерной системе. Мы можем даже расходовать на его работу больше энергии, чем получаем с выпускаемым потоком нейтронов: их дальнейшее использование в ядерной реакции

ния высокорепактивных продуктов горения.

Конечно, не существует никакой строгой системы или формальной теории, которая однозначно доказала бы, что гибридные реакторы — единственный разумный путь к управляемому термоядерному синтезу. Однако об этом нам говорит опыт работы, накопленный за более чем полвека, данные исследований, проведенных уже сотнями токамаков, которые с тех пор появились по всему миру. Включая те, в которых была проведена термоядерная реакция.

При всех успехах, достигнутых на последних поколениях токамаков, ни на одном из них стабильного термо-

**ПРОДОЛЖЕНИЕ. Окончание на стр. 10**

### **СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»**

**1** Первый токамак был построен в 1954 г., однако только в конце 1960-х на токамаке третьего поколения (Т-3), удалось достичь температуры плазмы 10 млн градусов, после чего аналогичные проекты стали появляться по всему миру. Впервые термоядерная реакция в токамаке была осуществлена в СССР в 1975 г. на Т-9. Некоторые более поздние установки, такие как расположенная в Великобритании JET, TFTR в Принстонском университете, а позднее и китайская EAST, позволили сделать еще несколько шагов к этой цели.

**ПРОДОЛЖЕНИЕ. Начало на стр. 9**

ядерного «горения» не получено. Во всех установках реакция протекает импульсно, хотя длительность этих импульсов постепенно наращивается и сегодня может достигать сотен секунд. Либо удастся добиться непрерывной реакции, но при слишком больших расходах энергии, которые превышают ее генерацию.

— В этой связи хотелось бы узнать, какие надежды возлагаются на реактор ITER? Станет ли он прорывным событием в этой области? Как будет связана его работа с будущими гибридными системами?

Следует понимать, что сегодня на ITER имеется полный технический проект, вплоть до каждой из миллионов его деталей. И в этом проекте указана техническая задача — достичь превышения генерируемой энергии над ее затратами в десятки раз при мощности около 400 МВт и импульсах не короче 1000 секунд. При этом мы рассчитываем, что реактор сможет работать и в непрерывном режиме.

Конечно, в этой области остается слишком много нерешенных вопросов, и научных, и технологических: в конце концов, температура 150 млн градусов, при которой работает наша плазма, — это очень серьезная цель. Поэтому дать полной гарантии, которую иногда требуют от нас чиновники всех мастей, мы пока не можем, хотя названных мною цифр достигнем наверняка. И реализация этой идеи будет означать, что мы получили нужную технологическую платформу для проведения термоядерной реакции.

**СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»**

Проект международного экспериментального термоядерного реактора ITER реализуется совместно семью участниками: Россией, Евросоюзом, Соединенными Штатами, Китаем, Индией, Японией и Кореей. Само решение о сооружении платформы было принято в 2006 г., после чего выбрана площадка для строительства на юге Франции. В настоящий момент на месте уже заложен фундамент, а запуск запланирован на 2020 г.

Франция и Япония особенно активно лоббировали возведение ITER на своей территории. В России мы на это не рассчитывали в силу не идеального экономического положения, в котором находилась тогда страна. Ведь по соглашению, государство, где будет возводиться реактор, должно взять на себя 40% затрат на его обслуживание. На это были готовы Европа, Япония, США, но не мы.

Словом, в странах-участницах проекта ITER финансирование работ было ратифицировано парламентами и приобрело силу закона. Везде, кроме США, где Конгресс ежегодно должен

президентом был Буш, США вернулись в число действующих партнеров программы.

— Получается, что ITER не имеет прямого отношения к созданию гибридных реакторов — к тому пути, который вы обозначили, как самый многообещающий?

Гибридный вариант рассматривается еще с конца 1970-х годов. Однако из-за технологического, да и идеологического разделения между «чистыми ядерщиками» и «чистыми термоядерщиками», прежде всего на Западе,



Термоядерная установка «Токамак Т-15». Фотография: НИЦ «Курчатовский институт»

одобрять эти расходы, поэтому теоретически Штаты в любой момент могут выйти из проекта. Надо сказать, что один раз, при президенте Клинтоне, они уже выходили из соглашения по ITER и, видимо, ждали, что проект без них просто остановится.

Подоплека подобных шагов понятна: тогдашняя научная администрация США полагала, что поддерживать стоит лишь те проекты, в которых страна сможет быть лидером и ключевым выгодоприобретателем. А по принципам ITER, они имеют право лишь на 9% проекта, как и все остальные партнеры, и на 100% полученных на нем результатов. Впрочем, после того, как обнаружилось, что и без них проект реализуется, а это произошло, когда

работы над ним во многом отступили на второй план. Сегодняшняя ситуация усугубляется заметным кризисом, в котором оказалась ядерная энергетика как таковая.

После Чернобыля у нас ушло 25 лет на то, чтобы больше не допустить подобной катастрофы и убедить в этом общественность. Затем случилась Фукусима, и это событие заставило многие западные страны пересмотреть свое отношение к ядерной энергетике. Непростая ситуация сложилась в Германии, США, разве что в России и Китае последствия Фукусимы для общественного сознания проявляются не так сильно.

**ПРОДОЛЖЕНИЕ. Окончание на стр. 11**



**ОКОНЧАНИЕ. Начало на стр. 10**

В конце концов, существуют серьезные проблемы, непременно связанные с работой ядерного реактора. Это, во-первых, необходимость утилизации отходов, в том числе, долгоживущих радиоактивных изотопов. Во-вторых, износ материала реактора. Образующиеся в ходе реакции нейтроны, сталкиваясь со стенками, магнитами и другим оборудованием, оказывают на них разрушительное действие. За срок эксплуатации каждый атом конструкционных материалов, из которых построен реактор, испытывает более сотни смещений, вызванных ударами нейтронов.

Кроме того, сохраняется проблема трудноустраняемых загрязнений: пыль, расходные материалы, вода... Все мелкие утечки, которые составляют сотые доли процента и не играют принципиальной роли в каждом конкретном случае, в глобальных масштабах, если человечество намерено действительно получать энергию именно этим путем, могут создавать реальную угрозу. Это такое текучее, медленное загрязнение окружающей среды.

Наконец, есть проблема, которая во всем масштабе проявилась в истории с Фукусимой, — опасность потери теплоносителя. Тепло, которое продолжало выделяться после аварии, разрушило элементы конструкции реактора, его защиту, что привело к выбросу радиоактивных веществ в окружающую среду.

— Все эти проблемы, знакомые нам по «классической» ядерной энергетике, сохраняются и в гибридных реакторах? Не лучше ли пойти «чисто термоядерным» путем, отказавшись от реакторов, где должна происходить реакция распада?

Так действительно думают многие разработчики. Однако расчеты показывают, что в этом случае на один нейтрон мы сможем получать до 25 до 50 МэВ, а в гибридной — это уже 400–500 МэВ. Разница в выходе огромная.

Кроме того, все эти проблемы постепенно решаются. За счет правильного выбора ядерного топлива и использования ториевого цикла можно добиться того, что образующиеся изотопы не будут такими долгоживущими. Современный подход позволяет не накапливать радиоактивные «обломки» в самом реакторе, так что он будет вполне безопасен даже при разрушении защитных оболочек. Для этого можно использовать реакторы, в которых теплоносителем является не вода, а жидкая соль с растворенными солями тория. Этот раствор непрерывно циркулирует, в результате чего происходит его дезактивация.

Все эти важные потенциальные возможности гибридных систем и технологий легли в основу российской программы создания Опытно-промышленной гибридной установки в 2030 г. Скорее всего, такая установка будет представлять собой серию концентрических систем — этакую «капусту». В середине расположена компактная термоядерная «кочерыжка», токамак, где идет наработка нейтронов. Затем тонкий — порядка 1,5 м — слой, через который прокачивается солевой теплоноситель с растворенным ядерным топливом. Наконец, снаружи можно расположить химические линии фактически любого масштаба для разделения и очистки всех отходов системы.

С этой точки зрения ITER даст нам технологическую платформу, позволит отработать решения, необходимые для реализации такого проекта. Ведь даже ITER — далеко не последний шаг на долгом пути.

— На этом пути уже брезжит какой-то финал? Когда можно ожидать результатов реализации ITER и использования их, например, в гибридных реакторах, а затем — и для получения энергии?..

Перспективы «чисто термоядерных» реакторов пока остаются неясными, возможно, на их создание уйдет и столет. А вот гибридные реакторы будут и компактны, и эффективны с экономической точки зрения, и чисты для окружающей среды, и безопасны — вспомним, что цепной реакции в них не происходит. Все это в совокупности позволило нам выделить данное направление в качестве основного для разработки у нас в России.

На ITER мы сможем апробировать всю термоядерную часть, используя его не просто как некий прототип, а в качестве полноценной технологической платформы. Далее предстоит разработать множество других систем, материалов и решений, связанных и с применением солевых растворов, и с созданием новых материалов, устойчивых к постоянному воздействию нейтронов.

Все многолетние исследования в области термоядерных реакций можно представить в виде пирамиды: в ее основе — сотни запущенных по миру токамаков, на полученных на них результатах возведены новые уровни, включая ITER... И увенчаться эти работы должны созданием гибридного реактора. Если результатов проекта ITER можно ждать в 2020-х годах, думаю, что к 2030-м, если не мы, то новые поколения ученых России и мира пройдут по этому третьему пути до конца.

*Беседовал Роман Фишман*

**СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»**

*Евгений Павлович Велихов* — физик-теоретик, академик РАН, доктор физико-математических наук, президент НИЦ «Курчатовский институт», участник ликвидации последствий Чернобыльской аварии, председатель Международной программы создания термоядерного экспериментального реактора (ITER), лауреат премии Сициларда, медали имени Фарадея, почетный доктор университетов США и Великобритании, один из крупнейших специалистов в области физики плазмы, научный руководитель российских национальных программ исследований по управляемому термоядерному синтезу, разработке и внедрению технологических лазеров.





Nature. 2014. Vol. 513. No 7517



PNAS. 2014. Vol. 111. No 36



Science. Vol. 345. No 6202



## Nature · PNAS · Science: рефераты статей

Естественные  
и точные науки

- 13** Физика  
и астрономия
- 15** Химические  
науки
- 16** Биологические  
науки
- 32** Математика
- 33** Науки о Земле  
и смежные  
экологические  
науки
- 36** Прочие  
естественные  
и точные науки

Медицинские науки  
и общественное  
здравоохранение

- 37** Фундаментальная  
медицина
- 47** Клиническая  
медицина

Гуманитарные  
науки

- 52** История  
и археология

Техника  
и технологии

- 53** Электротехника
- 54** Энергетика  
и рациональное  
природопользование
- 55** Механика  
и машиностроение
- 56** Нанотехнологии
- 57** Технологии  
материалов
- 58** Экологические  
технологии
- 59** Прочие  
технологии

Социальные  
науки

- 60** Психологические  
науки
- 61** Социологические  
науки

Междисциплинарные  
исследования**62**

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Физика и астрономия

### Разнообразие характеристик квазаров, сгруппированных по параметрам аккреции и ориентации

The diversity of quasars unified by accretion and orientation. Yue Shen, Luis C. Ho. Nature. 2014. Vol. 513. No 7517. P. 210–213.

Квазары (сверхмассивные черные дыры в центрах массивных галактик) демонстрируют целый спектр свойств во всем диапазоне электромагнитных волн, что отражает разнообразие физических условий в галактической центральной области. Эти свойства, однако, распределены не случайным образом, а формируют хорошо определенные тренды. Доминирующий тренд, так называемый «собственный вектор 1» (EV1), связан с существованием корреляции между свойствами квазаров и интенсивностью эмиссионных оптических линий железа и кислорода (FeII и OIII). В течение длительного времени предполагалось, что физическим драйвером EV1 является отношение светимости квазара к массе черной дыры («отношение Эддингтона»), представляющее собой важный параметр аккреции на черную дыру. Тем не менее убедительного доказательства этого предположения не существовало.

В работе приводятся результаты статистического анализа характеристик квазаров на основе данных каталога небесных внегалактических источников Sloan Digital Sky Survey (SDSS). Опираясь на данные каталога SDSS, авторы установили, что отношение Эддингтона действительно является драйвером EV1, а большинство феноменологических параметров квазаров можно унифицировать при использовании отношения Эддингтона и ориентации аккреционного диска. Спектральные линии оптического излучения, формирующегося в области аккреционного диска, обладают большим доплеровским уширением. Примерно у 10% квазаров, имеющих интенсивное радиоизлучение с «выбросами» («jets»), ориентация аккреционного диска определяется из результатов анализа распределений радиояркости. Эта ориентация формирует наблюдаемую кинетику движений газа и свидетельствует о дискообразной локализации быстро движущихся облаков вблизи черной дыры. Статистический анализ авторов основывался на выборке из каталога SDSS около 20 000 квазаров с большим доплеровским уширением, в то время как начальная гипотеза о существовании тренда EV1 базировалась на данных лишь для 87 квазаров с большим уширением линий и малым красным смещением.

Г.В. Дедков

### Хаотическая динамика звездных спинов в двойных системах и формирование горячих планет типа Юпитера

Chaotic dynamics of stellar spin in binaries and the production of misaligned hot Jupiters. Natalia I. Storch, Kassandra R. Anderson, Dong Lai. Science. 2014. Vol. 345. No 6202. P. 1317–1321.

Открытие спин-орбитального рассогласования в тесных экзопланетных системах стало главным сюрпризом астрофизики планетных систем в последние годы. Примерно 1% звезд типа Солнца имеют гигантские планеты с периодом около 3 дней, т.е. близко расположенные к звезде-хозяину. Они условно называются «горячими Юпитерами» (ГЮ). Из-за действия больших гравитационных приливных сил со стороны звезды-хозяина ГЮ не могли сформироваться на столь малых расстояниях от нее, а должны были мигрировать к звезде, находясь первоначально на расстоянии в несколько и более астрономических единиц (а.е.). Однако физический механизм такой миграции плохо изучен. В работе показано, что гравитационное взаимодействие между спином звезды и орбитальным моментом планеты способно индуцировать динамическую эволюцию спина звезды во время циклов Козаи-Лидова (осцилляций эксцентриситета и наклона плоскости орбиты в двойных системах), включая сильно хаотическое поведение с периодом Ляпунова порядка нескольких миллионов лет, и совершенно регулярное поведение. Авторы установили, что при наличии приливной диссипации память о хаотической эволюции спина может сохраняться, оставляя след в конечной (наблюдаемой) разориентации спина звезды и орбитального момента ГЮ. Рассматривалась система, включающая планету типа ГЮ с массой  $M_p$ , вращающуюся по круговой орбите вокруг звезды-хозяина  $M_*$ , и удаленный компаньон — звезду с массой  $M_c$ . Уравнение динамики для прецессии спина звезды-хозяина решалось численно вместе с уравнениями эволюции элементов орбиты планеты при различном сочетании масс и периодов. Моделирование продемонстрировало 4 «канонических» случая, соответствующих наблюдаемой динамике спина, включая переходо-адиабатические траектории. Удивительно, что изменение ориентации спина звезды в двойной системе с большим расстоянием между компаньонами (200 а.е.) демонстрирует сложное поведение под действием крошечной планеты ( $10^{-3}$  от массы звезды-хозяина), выполняющей роль связующего звена между звездами-компаньонами. Хотя в работе доказано существование хаотической динамики спина в этой системе, наиболее интригующим является появление периодических островков регулярного поведения в «океане хаоса» при определенном сочетании параметров.

Г.В. Дедков

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Физика и астрономия

### Быстрый рост затравочных черных дыр в ранней вселенной при суперэкспоненциальной аккреции

Rapid growth of seed black holes in the early universe by supra-exponential accretion. Tal Alexander, Priyamvada Natarajan. Science. 2014. Vol. 345. No 6202. P. 1330–1333.

Оптически яркие квазары, мощность излучения которых обеспечивается аккрецией на черные дыры (ЧД), сейчас наблюдаются с красными смещениями около  $z \sim 7$ , что соответствует эпохе расширения вселенной менее  $10^9$  лет назад, когда ее размер составлял 6% от сегодняшнего. Светимость таких квазаров объясняется наличием сверхмассивных ЧД (СМЧД) с массами  $M > 10^9$  масс Солнца. Аккреция на ЧД обычно происходит со скоростью Эддингтона, при которой радиационное отталкивание сбалансировано гравитационным притяжением. Однако для экспоненциального роста ЧД, необходимого для образования СМЧД, эта скорость недостаточна, поскольку в эпоху образования ярких квазаров первичные затравочные ЧД могли рождаться только из звезд первого поколения, масса которых невелика. Таким образом, установление механизма рождения СМЧД весьма актуально. Целью работы является анализ одного из нескольких существующих сценариев рождения СМЧД. Предложен динамический механизм, запускающий процесс экспоненциальной аккреции в ранней вселенной, в котором затравочная ЧД, являющаяся сколлапсировавшим остатком звезды первого поколения, гравитационно связана в компактном звездном кластере и аккумулирует потоки холодного плотного газа. Звезды и газ находятся в гравитационном поле кластера, и ЧД в начальный момент — в равновесии со звездами. Высокая непрозрачность газа удерживает излучение, генерируемое при аккреции, а случайное движение ЧД внутри кластера подавляет образование медленно оседающего аккреционного диска. В результате ЧД быстро набирает большую массу без образования аккреционного диска. В работе рассмотрена численная модель процесса аккреции, в которой первичная ЧД имела массу 10 солнечных масс, а в итоге экспоненциальной аккреции ее масса возросла до  $10^4$  солнечных масс за время порядка  $\sim 10^7$  лет. Это соответствует эпохе расширения вселенной, характеризующейся красным смещением  $z > 15$ . Последующий медленный рост массы ЧД, лимитируемый скоростью Эддингтона при дисковой аккреции, является достаточным для формирования СМЧД, которые обеспечивают наблюдаемую яркость ранних квазаров.

Г.В. Дедков

### Ультрабыстрый оптический контроль и динамика спинов атомных дефектов в твердых телах

Ultrafast optical control of orbital spin dynamics in a solid-state defect. Lee C. Bassett, F. Jeseoph Heremans, David J. Christle, Christopher G. Yale, Guido Burkard, Bob D. Buckley, David D. Awschalom. Science. 2014. Vol. 345. No 6202. P. 1333–1337.

Атомные дефекты в полупроводниках являются перспективными конструкционными узлами квантовых приборов, однако в настоящее время отсутствует понимание их электронной структуры в различных материалах, оптических взаимодействиях и механизмов диссипации. В последние годы были реализованы многие принципиально-корректные протоколы записи и считывания квантовой информации с использованием спиновых систем на основе полупроводников. В частности, вакансия азота (NV) в алмазе с отрицательным зарядом является одной из перспективных систем такого рода и может использоваться при обработке квантовой информации в качестве вычислительной ячейки, ячейки памяти или наносенсора. В работе исследуется когерентная орбитальная и спиновая динамика изолированных NV центров в алмазе с использованием пикосекундных импульсов оптического лазера на временных промежутках, охватывающих шесть порядков величины. Используемая схема дополняет известные методы нерезонансного оптического спинового контроля NV-центров. Высокое быстродействие метода обеспечивается за счет применения пикосекундного лазерного излучения и резонансного возбуждения. Контроль спиновых возбуждений в сочетании с квантовой томографией основного состояния спина в заданном временном окне позволил продемонстрировать когерентное вращение спина и разработать методику точного определения возбужденных состояний гамильтониана возбуждения  $H_{ES}$  по наблюдаемой когерентной эволюции спина. Для получения изолированных NV-центров в синтетическом алмазе электронной чистоты был сконструирован конфокальный микроскоп. Образцы облучались пучком электронов с энергией 2 МэВ и отжигались. Иммерсионная линза усиливала сбор излучения и эффективность возбуждения, а находящийся рядом металлический затвор генерировал микроволновое магнитное поле. Оптический параметрический осциллятор с удвоением частоты накачивался встроенной модой титан-сапфирового лазера и генерировал субпикосекундные оптические импульсы. Перестраиваемый диодный лазер ( $\sim 637$  нм) обеспечивал резонансное считывание спина, а второй диодный лазер (532 нм) служил для возбуждения фотолюминесценции и стабилизации заряда NV-центра. Разработанная техника может стать мощным средством контроля спиновых кубитов в будущих разработках квантовой технологии.

Г.В. Дедков



## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Химические науки

### Конвейер для «сборки» органических молекул заданной формы

Assembly-line synthesis of organic molecules with tailored shapes. Matthew Burns, Stephanie Essafi, Jessica R. Bame, Stephanie P. Bull, Matthew P. Webster, Sebastien Balieu, James W. Dale, Craig P. Butts, Jeremy N. Harvey, Varinder K. Aggarwal. *Nature*. 2014. Vol. 513. No 7517. P. 183–188.

Разработана методика реакции гомологизации, при которой функциональные группы добавляются к растущей цепочке углерода с высокой степенью точности. Предложен специальный реагент, который стереохимически точно взаимодействует со строительными блоками исходной молекулы. В результате из боронового эфира получена углеродная цепочка, содержащая 10 смежных метильных групп. Изучено влияние боковых групп на длину и пространственное строение углеродной цепи полученной молекулы. Таким образом, авторы смогли контролировать длину углеродной цепи, а также образование спиральных и линейных конформеров. Стереоиомерные структуры определены с использованием методов рентгеновской кристаллографии, ЯМР, а также вычислительных методов. Проведена аналогия с биосинтезом поликетидов, протекающим в

соответствии с механизмом «конвейерной сборки». Однако, в отличие от процессов в живых организмах, данная методика является итеративной. Это потребовало от исследователей на каждом этапе добиваться получения продуктов высокой чистоты (94–96%), в том числе стереохимической. Поскольку продуктом реакции является бороновый эфир, авторы могли выполнить две последовательные гомологизации, что приводило к появлению в молекуле соседних метильных групп, причем в нужной ориентации и без очистки промежуточных продуктов, т.е. без дополнительных временных затрат. Отмечено, что синтезированные молекулы содержат больше боковых групп, чем встречается в природе. Это позволяет изучить влияние метильных боковых групп на форму углеродных цепочек. В частности, обнаружено, что присутствие одинаковых стереоизомеров метильных групп на каждом атоме углерода приводит к образованию линейного конформера. Если изомеры чередуются, образуется спиральный конформер. Максимальное количество гомологизаций в данном методе предположительно ограничено физическими свойствами создаваемой молекулы. Метод «конвейерной сборки» может стать эффективным способом синтеза органических молекул заданной формы и конструкции.

Г.В. Хворых

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Ферментативная реакция, катализируемая рибонуклеотидредуктазой класса III из *Neisseria bacilliformis*, может протекать при участии тиоредоксина в качестве восстановителя

The class III ribonucleotide reductase from *Neisseria bacilliformis* can utilize thioredoxin as a reductant. Yifeng Wei, Michael A. Funk, Leonardo A. Rosado, Jiyeon Baek, Catherine L. Drennan, and JoAnne Stubbe. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. E3756–E3765.

Рибонуклеотидредуктазы (РНР), катализирующие реакцию превращения рибонуклеотидов в дезоксирибонуклеотиды, присутствуют во всех живых организмах и являются поставщиками нуклеотидных предшественников для синтеза ДНК. Многие анаэробные бактерии, а также археи, содержат чувствительные к кислороду РНР, относящиеся к классу III. Функционирование всех изученных к настоящему времени анаэробных РНР этого класса связано с окислением формиат-иона до  $\text{CO}_2$ . В представленной работе был охарактеризован второй подтип РНР класса III, катализирующих реакцию восстановления рибонуклеотидов, сопровождающуюся окислением тиоредоксина. Поскольку формиаты и тиоловые соединения играют центральную роль во многих биохимических процессах, протекающих в отсутствие кислорода, то распространенность РНР класса III среди различных анаэробных микроорганизмов сможет пролить свет на некоторые особенности их метаболизма.

В представленной работе сообщается о клонировании, гетерологической экспрессии и очистке РНР класса III из *Neisseria bacilliformis* — бактерий, не содержащих некоторых ферментов формиатного метаболического пути. Обнаружено, что в реакции, катализируемой этим ферментом, принимает участие универсальная редуктазная система, представленная белком тиоредоксином, ферментом тиоредоксинредуктазой и NADPH. Опираясь на данные рентгеноструктурных исследований кристаллов гомологичной РНР класса III из *Thermotoga maritime*, авторы представили в этой статье модель строения молекулы исследуемого фермента и отметили положения консервативных аминокислотных остатков в его активном центре. Приведенные авторами данные филогенетических исследований позволяют предположить, что изучаемая ими разновидность фермента, относящегося к РНР классу III, присутствует в бактериях и археях, характеризующихся различными типами анаэробного биохимического метаболизма.

С.П. Петухов

### Образование зрелых пигментных клеток и формирование окраски под действием тиреоидного гормона у данио-рерио

Thyroid hormone-dependent adult pigment cell lineage and pattern in zebrafish. Sarah K. McMenamin, Emily J. Bain, Anna E. McCann, Larissa B. Patterson, Dae Seok Eom, Zachary P. Waller, James C. Hamill, Julie A. Kuhlman, Judith S. Eisen, David M. Parichy. Science. 2014. Vol. 345. No 6202. P. 1358–1361.

У данио-рерио (*D. rerio*) в образовании окраски участвуют несколько типов пигментных клеток, находящихся в гиподерме: меланофоры, ксантофоры и иридиофоры. До сих пор развитие и происхождение этих клеток оставались мало изученными. Установлено, что морфогенез и дифференцировка пигментных клеток происходят под действием тиреоидного гормона (ТГ). Чтобы проверить чувствительность пигментных клеток к ТГ, мальков *D. rerio* выращивали в среде с избытком тироксина (Т4). При этом наблюдалось повышенное количество ксантофоров и недостаток меланофоров. Для выяснения роли ТГ в развитии окраски создали трансгенных рыб, лишенных ТГ. У таких рыб было пониженное количество ксантофоров, которые медленней развивались и не вырабатывали пигмент. Меланофоры у них содержались в избытке. С использованием pEos-мечения промотора гена *aox3*, ответственного за синтез пигментов ксантофоров, удалось проследить развитие данных клеток. Оказалось, что некоторые зрелые ксантофоры формируются независимо от зародышевых. У гипертиреоидных рыб ксантофоры чаще делились по сравнению с контролем и дифференцировались не только в гиподерме, но и экстрагиподермалью. Также показано, что предшественники меланофоров, благодаря ТГ, заселяют гиподерму и дифференцируются. В то же время ТГ имеет сильный подавляющий эффект на пролиферацию и выживаемость меланофоров. У другого вида, *D. albolineatus*, развитие ксантофор не зависело от действия ТГ. Далее было показано, что ТГ необходим для поддержания нормальной окраски у взрослых *D. rerio*: прекращение экспрессии ТГ приводило к повышенному количеству меланофоров и др. дефектам. При этом количество ксантофоров не менялось. Таким образом, установлено, что ТГ ограничивает развитие меланофоров и необходим для развития ксантофоров у *D. rerio*. Но ТГ не требуется для поддержания ксантофоров после их дифференцировки. Тем не менее у *D. albolineatus* ТГ не влияет на развитие ксантофоров, что может указывать на другой механизм у этого вида.

И.Н. Шандарин

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Src запускает ГТФазную активность белка Ras путем фосфорилирования тирозина 32

Src promotes GTPase activity of Ras via tyrosine phosphorylation. Severa Bunda, Pardeep Heir, Tharan Srikumar, Jonathan D. Cook, Kelly Rurrell, Yoshihito Kano, Jeffrey E. Lee, Gelareh Zadeh, Brian Raught, Michael Ohh. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. E385–E3794.

С использованием методов масс-спектрометрии в работе показано, что *in vitro* Src связывает и фосфорилирует белок Ras, находящийся в районе switch I в комплексе с ГТФ по консервативному основанию Y32. Также авторы сообщают, что *in vivo* Y32 фосфорилирование существенно уменьшает способность Ras связывать эффектор Raf и содействует усилению связывания с белками, которые активируют ГТФазы и увеличивают скорость гидролиза ГТФ. Мутации ГТФазы Ras и некоторых других составных частей сигнального пути Ras находятся в числе наиболее часто встречающихся изменений в процессе течения рака у человека. Они были обнаружены в некоторых случаях развития совокупности симптомов в семьях. В течение нескольких последних десятилетий стало ясно, что активность или онкогенный потенциал Ras зависит от нерецепторной тирозин-киназы Src, активирующей метаболический путь Ras/Raf/MAPK, который необходим для нормальной пролиферации, дифференциации и выживания эукариотических клеток. Однако ранее никогда не было установлено прямого взаимодействия Ras и Src. Так как кристаллографическая структура Ras известна, полученные результаты позволяют предполагать, что аминокислотный остаток тирозина 32 белка Ras является регуляторным остатком для Src-зависимого фосфорилирования, которое управляет ГТФазной активностью и обуславливает однонаправленность ГТФазного цикла Ras. Результаты работы также предполагают относиться с осторожностью к фармакологическому использованию ингибиторов тирозин-киназ, взаимодействующих с Src для понижения активности Raf, так как, не смотря на то, что такие ингибиторы подавляют фосфорилирование Ras Y32 и способны задерживать передачу сигнала Raf/MEK/ERK, их использование приводит к накоплению активного комплекса Ras-ГТФ-Raf и, возможно, других комплексов Ras-ГТФ-эффектор.

А.С. Боголюбов

### Метаболические затраты и эволюционные последствия развития человеческого мозга

Metabolic costs and evolutionary implications of human brain development. Christopher W. Kuzawa, Harry T. Chugani, Lawrence I. Grossman, Leonard Lipovich, Otto Muzik, Patrick R. Hof, Derek E. Wildman, Chet C. Sherwood, William R. Leonard, Nicholas Lange. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13010–13015.

Работа мозга, в особенности человеческого, требует больших затрат энергии. С эволюционной точки зрения, эти затраты должны быть оправданы возможностями, которые мозг открывает для организма в ходе его развития. Предполагается, что отличительные черты развития человека, в том числе крайне длительный период детства, сформировались именно вследствие высоких энергетических затрат на формирование мозга. Принято считать, что подобные замедленные, «затратные» явления — это вынужденная «плата» организма, однако связь роста мозга с замедлением развития тела экспериментально не установлена, а метаболические потребности растущего человеческого мозга изучены недостаточно. В рамках настоящего исследования проведено сопоставление показателей потребления глюкозы в мозге от рождения до совершеннолетия со скоростью роста тела человека. Данные о потреблении глюкозы были получены ранее методами ПЭТ (позитронно-эмиссионной) и МРТ (магнитно-резонансной томографии). Соотношения поглощения глюкозы в мозге со скоростью обмена веществ тела в покое (resting metabolic rate, RMR) и суточными энергетическими потребностями (daily energy requirements, DER) выразили в эквивалентных единицах — глюкозо-граммах (глюкоза<sub>rmr%</sub> и глюкоза<sub>der%</sub>). Обнаружили, что показатели глюкоза<sub>rmr%</sub> и глюкоза<sub>der%</sub> достигают пика не сразу после рождения, когда относительный размер мозга максимален, а в период детства (к 4–5 годам). Выявлено, что до наступления половой зрелости скорость роста массы тела и оба показателя энергопотребления в мозге очень тесно связаны: вскоре после рождения увеличение потребления глюкозы в мозге сопровождается соразмерным снижением скорости роста массы тела. Также выявлены различия динамики этого соотношения в ходе развития организма мужчин и женщин. Таким образом, обнаружены противоположные изменения энергопотребления мозга и тела в период от младенчества до полового созревания. Следовательно, необычайно высокая «стоимость» развития человеческого мозга требует компенсаторного замедления роста тела в детстве.

А.А. Созинов



## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Переход между селективным и нейтральным режимами в экологии

The transition between the niche and neutral regimes in ecology Charles K. Fisher, Pankaj Mehta. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13111–13116.

В современной экологии идет активная дискуссия между сторонниками селективной модели, объясняющей формирование видового состава сообществ конкуренцией и отбором, и приверженцами нейтральной гипотезы, объясняющей различия в составе сообществ на основе стохастических процессов. Примечательно, что обе модели могут с равным успехом применяться для описания поведения одних и тех же реальных природных сообществ.

Для преодоления этого парадокса авторы статьи предложили гипотезу о том, что многие сообщества ведут себя не строго в согласии с одной из этих моделей, но могут переключаться между ними. Эти два режима разделены неустойчивой границей с неупорядоченным поведением, напоминающим фазовый переход между разными агрегатными состояниями у воды и других химических веществ, включая макромолекулярные системы, типа белков. Данная гипотеза подтвердилась при анализе двух динамических моделей, широко принятых в экологии, — уравнения Лотки-Вольтерра и бинарной модели присутствия-отсутствия, причем, в первом случае граница между режимами оказалась градиентной, а во втором — линейной. Переключение между режимами происходит при критическом повышении или понижении стохастичности системы.

Анализ данных и моделирование показывают, что селективная модель характерна для сообществ с обширными популяциями организмов и относительным постоянством условий, а модель нейтральности преобладает в сообществах с малыми размерами популяций и флуктуирующей средой. Гипотеза фазового перехода объясняет существующий в реальной природе эффект коллапса биоразнообразия при сильных нарушениях, рассмотренный авторами на примере тропического леса на острове Буру в Индонезии. Авторы отмечают также возможность протестировать их модель на искусственно созданных сообществах микроорганизмов или же путем анализа распределения видов на цепочках островов в зависимости от расстояния между островом и континентом.

В существующем виде модель имеет ряд ограничений (в частности, она разработана только для однородных сообществ с чисто конкурентными взаимоотношениями между видами), и, следовательно, нуждается в дальнейшем усовершенствовании. При этом, согласно теории поведения неупорядоченных систем, в более сложных моделях возможно появление новых фаз, еще не описанных в теоретической экологии.

*В.Э. Скворцов*

### Наноструктура хордина, антагониста BMP, подтверждает его двойное связывание с BMP

Nanoscale structure of the BMP antagonist chordin supports cooperative BMP binding. Helen Troilo, Alexandra V. Zuk, Richard B. Tunncliffe, Alexander P. Wohl, Richard Berry, Richard F. Collins, Thomas A. Jowitt, Gerhard Sengle, Clair Baldock, PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13063–13068.

Морфогенные белки кости (BMP) — сигнальные молекулы, необходимые для эмбрионального развития и поддержания функций тканей во взрослом состоянии. Такие ингибиторы, как хордин регулируют BMP вне клетки. Хордин связывается с BMP, не давая ему взаимодействовать с рецепторами. Считалось, что расщепление хордина толлоидными протеиназами предотвращает его ингибиторное действие. При этом структура хордина до сих пор не была известна точно. Ранее предлагалась модель, в которой хордин принимает подковообразную форму, что позволяет двум его терминальным доменам связываться с BMP. С помощью электронной микроскопии, малоуглового рентгеновского рассеяния и различных биофизических методов удалось определить наноструктуру человеческого хордина. Он действительно имеет компактную подковообразную структуру с терминальными связывающимися с BMP доменами, выступающими, как зубцы. Далее были проанализированы связывающие и биоактивные характеристики целого хордина и двух его усеченных вариантов, образующихся при толлоидном расщеплении. Протеолитическое расщепление концевых доменов оказывает слабый эффект на связывание хордина с BMP-4 и BMP-7, но отщепление С-терминального домена повышает эффективность хордина как ингибитора BMP-4. Таким образом, человеческий хордин имеет подковообразную структуру, благодаря чему его N- и С- терминальные домены связываются с BMP. Установлено также, что частичное толлоидное расщепление недостаточно для предотвращения ингибиторного действия хордина, а С-терминальные домены хордина (называемые также фактором фон Виллбранда, тип С) играют важную роль в регуляции BMP сигнала.

*И.Н. Шандарин*

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Симбиотические бактерии защищают от сенсibilизации по отношению к пищевым аллергенам

Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. Andrew T. Stefa, Taylor Feehley, Prabhanshu Tripathi, Ju Qiu, Kathy McCoy, Sarkis K. Mazmanian, Melissa Y. Tjota, Goo-Young Seo, Severine Cao, Betty R. Theriault, Dionysios A. Antonopoulos, Liang Zhou, Eugene B. Chang, Yang-Xin Fu, Cathryn R. Nagler. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13145–13150.

Вызванные окружающей средой изменения в составе симбиотической микрофлоры кишечника могут быть одной из причин растущей заболеваемости пищевыми аллергиями. Ранее была показана корреляция между содержанием в моче широкоиспользуемого антибактериального агента триклозана и пищевой или аэрогенной аллергизацией у детей.

Авторы работы показали, что сенсibilизация по отношению к пищевым аллергенам усиливалась у мышей, подвергнутых воздействию антибиотика или лишенных симбиотической микрофлоры. В качестве агента, вызывающего пищевую аллергию, в работе были использованы аллергены земляного ореха (ЗО) в сочетании холерным токсином как адьюванта.

В работе было показано с помощью избирательной колонизации гнотобиотических мышей, что способностью защищать от аллергий обладает микрофлора, содержащая бактерии рода Clostridia.

Анализ кишечных эпителиальных клеток гнотобиотических мышей с применением микрочипов выявил ранее неизвестный механизм, с помощью которого бактерии рода Clostridia могут регулировать врожденную функцию иммунитета лимфоидных клеток и проницаемость кишечного эпителия для защиты от аллергизации.

Используя высокочувствительные методы иммуноферментного анализа (ИФА) для определения концентраций аллергенов ЗО в сыворотке крови мышей, авторы исследования показали, что в течение нескольких часов после кормления бактерии рода Clostridia индуцировали выделение интерлейкина-22 лимфоидными клетками врожденного иммунитета ROR $\gamma$ t+ и Т-клетками кишечника, что сокращало проникновение аллергенов в кровь мышей.

Результаты работы могут быть полезными для разработки новых подходов профилактики или лечения пищевых аллергий с помощью регуляции состава кишечной микрофлоры.

А.С. Боголюбов

### Разнообразие и отбор клонов Т-клеточного репертуара человека

Diversity and clonal selection in the human T-cell repertoire. Qian Qi, Yi Liu, Yong Cheng, Jacob Glanville, David Zhang, Ji-Yeun Lee, Richard A. Olshen, Cornelia M. Weyand, Scott D. Boyd, Jörg J. Goronzy. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13139–13144.

Набор разнообразных Т-клеточных рецепторов (ТКР) необходим иммунной системе для распознавания многочисленных чужеродных антигенов, он продуцируется вилочковой железой в течение первых двух десятилетий жизни и затем неопределенно долго поддерживается в течение жизни посредством гомеостатической пролиферации неактивированных Т-клеток.

Авторы работы использовали методы высокопроизводительного секвенирования следующего поколения и непараметрического статистического анализа для определения нижней границы общего числа разнообразных последовательностей бета-цепей ТКР (ТКРБ) репертуара человека. Для секвенирования были использованы библиотеки кДНК CD4 и CD8 Т-клеток, изготовленные из образцов афереза здоровых молодых и пожилых людей.

Исследователи обнаружили, что приблизительный набор минимального репертуара составляет около 100 миллионов уникальных ТКРБ-последовательностей неактивированных CD4 и CD8 Т-клеток у молодых людей. Это число умеренно сокращалось в 2–5 раз у здоровых пожилых людей. Возрастное сокращение набора уникальных последовательностей существенно слабее наблюдалось для CD4 и CD8 Т-клеток памяти иммунитета. Сильнее всего возрастной эффект проявлялся в неравномерности количества клонов, приблизительно оцененных по измененному показателю Гини-Симпсона. В частности, в репертуарах пожилых людей были обнаружены большие популяции неактивированных Т-клеток, которые отличались от популяций клеток памяти, указывая на их неравномерную гомеостатическую пролиферацию без образования такого фенотипа.

Авторы исследования предполагают, что результаты работы могут означать, что высокоразнообразный репертуар ТКР поддерживается несмотря на дегенерацию тимуса, но при этом изменение популяций Т-клеток в ответ на периферийный отбор приводит к перестройкам репертуара, которые могут сказываться на иммунном ответе у пожилых людей.

А.С. Боголюбов

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Фрактальный тип ветвления эдиакарских рангеоморф выявляет план строения тела, характерный для организмов позднего протерозоя, и затем исчезнувший

Fractal branching organizations of Ediacaran rangeomorph fronds reveal a lost Proterozoic body plan. Jennifer F. Hoyal Cuthill, Simon Conway Morris. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13122–13126.

Рангеоморфы (Rangeomorpha) — характерные представители ископаемой биоты верхнего эдиакара (или венда, 575–541 млн лет назад) и одни из самых ранних крупных организмов, известных науке. Их останки представлены сложно расчлененными фрондозными (напоминающими листья папоротников) отпечатками, характер ветвления которых не имеет точных соответствий среди остальных многоклеточных организмов. Эта группа вызвала множество вопросов относительно характера их роста, функциональной морфологии, способа питания и адаптаций к внешним условиям. Уже была высказана точка зрения на строение тела рангеоморф, как на фрактально-ветвящуюся систему, но строгие доказательства этого отсутствовали.

В данной работе, с использованием параметрических систем Линденмайера (являющихся частью программной среды L-studio), предложена единая математическая модель строения тела рангеоморф, характеризующаяся очередным апикально-осевым фрактальным ветвлением, в котором на разных порядках ветвления повторяются одни и те же геометрические структуры. Этот тип морфологической организации может быть строго описан математически при помощи ограниченного набора простых параметров, характеризующих процесс ветвления (всего в работе было использовано 28 таких параметров). На основе построенной модели была получена морфологическая реконструкция 11 различных таксонов и показано наличие у данной группы адаптивной радиации, базирующейся на различных стратегиях заполнения пространства (максимизация вертикального роста, заполнение максимального объема, расширение горизонтальной поверхности).

План строения тела, характерный для рангеоморф, позволяет создать максимальную площадь поверхности тела относительно его объема — 77–352 см<sup>2</sup>/см<sup>3</sup>. Абсолютная площадь поверхности тела рангеоморф также очень велика и составляет десятки квадратных метров. Это предполагает наличие у данных организмов типично осмотрфного питания.

Глубины, на которых обитали рангеоморфы, исключают возможность фотосинтеза из-за нехватки света. Поэтому наиболее адекватной моделью их питания выглядит поглощение всей поверхностью тела растворенных в воде органических веществ, чему способствовала их высокая концентрация в эдиакарских морях.

Авторы отвергают представление о рангеоморфах, как о «неудачном эволюционном эксперименте» и настаивают на их исключительной приспособленности к уникальным экологическим и геохимическим условиям, существовавшим в морях позднего протерозоя. В рамках авторской концепции исчезновение этой группы 541 млн лет назад хорошо объясняется кембрийской вспышкой биоразнообразия, приведшей к появлению хищных животных и конкурентных групп организмов, которым рангеоморфы не могли противостоять

В.Э. Скворцов

### Особенности строения рибозима твистер, порождающие высокую скорость аутокаталитической реакции, приводящей к его саморасщеплению

Structural basis for the fast self-cleavage reaction catalyzed by the twister ribozyme. Daniel Eiler, Jimin Wang, Thomas A. Steit. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. 13028–13033.

Короткая последовательность РНК, принадлежащая рибозиму твистер (от названия египетского иероглифа «twisted flax»), была обнаружена методами биоинформатики во всех живых организмах. Своими размерами и формой, а также высокой скоростью аутокаталитического саморасщепления она напоминает рибозим с 3D-структурой типа «головка молоточка». Не известно, какие особенности конструкции рибозима твистер ответственны за феноменально высокую скорость осуществляемой им аутокаталитической эндонуклеазной реакции саморасщепления. В работе авторы представили модель кристаллической структуры последовательности твистер из природного, не культивируемого прокариотического организма с разрешением 4,1 Å и из *Orzyza sativa* (рис посевной) с разрешением 3,1 Å. Авторы определили, какие именно рибонуклеотиды принимают участие в катализе, какие — в стабилизации переходного состояния этого рибозима, а также обсудили особенности 3D-структуры его активного центра.

Было установлено, что в активном центре прокариотического рибозима твистер неустойчивый фосфат и 5'-концекой нуклеотид располагались упорядоченно по отношению к участку расщепления, а в рибозиме овса — неупорядоченно. Центральная часть последовательности рибозима была стабилизирована путем спариванием комплементарных нуклеотидов, образованием многочисленных стекинг-взаимодействий между азотистыми основаниями, а также двумя псевдоузлами. Мы идентифицировали три нуклеотида, предположительно участвующие в катализе. Возможно, что один из них — гуанозин — осуществляет депротонирование 2'-ОН 5'-концевого нуклеотида, другой — консервативный аденозин — нейтрализует отрицательный заряд атома O<sup>-</sup> у фосфатной группы в участке расщепления. В активном центре происходит также позиционирование расщепляемой связи для осуществления нуклеофильной атаки *in-line*. Таким образом, в реакции, катализируемой последовательностью твистер, одновременно осуществляются три стратегические линии поведения, которые предполагались для эндонуклеазного аутокатализа, протекающего с участием малых саморасщепляющихся рибозимов. Представленная авторами модель во-первых, отражает общую структуру рибозима твистер, во-вторых демонстрирует важность двойной псевдоузловой складки в 3D-структуре этого рибозима, в-третьих, позволяет выдвинуть гипотезу для объяснения исключительно высокой скорости аутокаталитической реакции саморасщепления, в-четвертых, проясняет роли всех 10 консервативных нуклеотидов в последовательности твистер, которые принимают участие в формировании каталитической полости этого рибозима.

С.П. Петухов

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Сверхбыстрое окрашивание тканей с помощью химических меток

Ultrafast tissue staining with chemical tags. Johannes Kohl, Julian Ng, Sebastian Cachero, Ernesto Ciabatti, Michael-John Dolan, Ben Sutcliffe, Adam Tozer, Sabine Rühle, Daniel Krueger, Shahar Frechter, Tiago Branco, Marco Tripodi, Gregory S. X. E. Jefferis. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. E3805–E3814.

Для визуализации клеточных и внутриклеточных структур обычно применяют флюоресцентные белки или иммуноокрашивание с помощью антител к изучаемым белкам. Однако оба метода имеют недостатки при окрашивании толстых и неровных тканей. Между тем, обработка больших интактных фрагментов тканей имеет преимущества перед применением срезов, так как она снижает повреждаемость ткани, совместима с крупным лабораторным оборудованием (например, со световым микроскопом) и дает больше возможностей для последующей трехмерной реконструкции. Флюоресцентные белки доступны только в ограниченном спектре цветов, дают слабые сигналы и плохо переносят обработку при подготовке тканей к исследованию. Недостатками иммуноокрашивания являются длительность процедуры, плохое проникновение в толстые слои тканей и, зачастую, — окрашивание подложки. Авторами настоящей работы предложен метод окрашивания тканей с использованием трансгенно-экспрессируемых химических меток, представляющих собой флюоресцентное химическое вещество, ковалентно сшитое с молекулой фермента. В экспериментах этот метод позволял осуществлять быстрое окрашивание многослойных биологических образцов, давал сильные сигналы и слабое окрашивание подложки. Данный способ был опробован на мышах и мухах и позволил добиться гораздо более высокой скорости и специфичности окрашивания генетически меченых клеток в биологических тканях, чем при использовании старых методов. В ходе настоящей работы впервые была создана широкая платформа трансгенных репортерных линий *Drosophila melanogaster*, позволившая ускорить окрашивание ткани мозга мух в 100 раз. С использованием вирусных векторов была осуществлена доставка химической метки и в мозг мышей, на которых новый метод также проявил себя очень хорошо. Таким образом, данный подход, основанный на применении химических меток, существенным образом увеличивает скорость и специфичность окрашивания генетически маркированных клеток интактных и/или толстых биологических тканей с неровной поверхностью.

Н.Т. Молдогазиева

### Возможность существования динамической гидратной оболочки возрождает старую гипотезу Кауцмана о том, что фолдингу белков способствует гидрофобный фактор

Dynamic hydration shell restores Kauzmann's 1959 explanation of how the hydrophobic factor drives protein folding. Robert L. Baldwin. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 3052–13056.

В настоящей работе предпринята попытка заново обратиться к гипотезе Кауцмана (1959) о том, что фактор гидрофобности оказывает влияние на фолдинг белков. Суть объяснения сводилась к тому, что вокруг молекул углеводов происходит образование гидратных оболочек, состоящих, предположительно, из клатратов (квазикристаллических структур) воды, и этим объясняется их крайне низкая растворимость в воде. Это объяснение не получило всеобщего признания, так как возможность образования клатратной гидратной оболочки была воспринята скептически многими учеными. В настоящей работе предлагается новая точка зрения, согласно которой вместо клатратной, образуется динамическая гидратная оболочка, обусловленная, по предположению Jorgensen et al. [1985, J Phys Chem 89::3470–3473], Ван-дер-Ваальсовыми взаимодействиями. В неявном виде, Ван-дер-Ваальсова гидратная оболочка существует и в теории гидрофобности, описывающей взаимодействие между атомом С углевода и атомом О воды именно по такому механизму. Было показано, что энергия взаимодействия алканов (предельных углеводов) с водой пропорциональна значению  $n$ , где  $n$  — количество молекул воды в гидратных оболочках согласно модели Jorgensen et al. (1985). Для проверки состоятельности модели Ван-дер-Ваальсовой гидратной оболочки с учетом уже известных значений энергии взаимодействия алканов с водой необходимо найти значения энергии стандартного состояния Бен-Наима (для переноса растворенного вещества между фиксированными позициями в газовой и жидкой фазах). Полученные в работе значения энергии показали, что в основе явления гидрофобности лежит снижение энтропии при взаимодействии вещества с водой, которое, по-видимому, является результатом упорядочения большого числа молекул воды в Ван-дер-Ваальсовой оболочке. Данная работа разъясняет парадоксальную ситуацию, когда изменение свободной энергии гидрофобных взаимодействий может быть пропорционально площади поверхности неполярных групп при том, что этому не способствуют значения свободной энергии, а энергетически выгодным является только одно известное взаимодействие — Ван-дер-Ваальсово притяжение. Ключ к решению дает тот факт, что невыгодное значение  $\Delta G$  продуцируется именно Ван-дер-Ваальсовой оболочкой.

И.М. Мохосоев



## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Исследование интерактома двухпоровых каналов (TPC) позволяет понять, какую роль играют их изоформы в морфологии эндолизосом и в пигментации клеток

The Two-pore channel (TPC) interactome unmasks isoform-specific roles for TPCs in endolysosomal morphology and cell pigmentation. Yaping Lin-Moshier, Michael V. Keebler, Robert Hooper, Michael J. Boulware, Xiaolong Liu, Dev Churamani, Mary E. Abood, Timothy F. Walseth, Eugen Brailoiu, Sandip Patel, Jonathan S. Marchant. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13087–13092.

Двухпоровые каналы (TPC — two-pore channels) принадлежат к древнему семейству внутриклеточных ионных каналов, вероятно, являющихся эволюционными предшественниками потенциал-зависимых  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  каналов. Показано, что у человека существует две их изоформы: TPC1 и TPC2, которые примерно поровну распределены в системе эндолизосом. Эти белки были обнаружены сравнительно недавно, поэтому в настоящее время вопрос о регуляции их активности остается малоизученным. Предлагаемые различными авторами механизмы активации каналов противоречат друг другу. Реферируемая работа посвящена протеомному анализу интерактомов TPC человека. Авторами выявлены новые взаимодействующие партнеры белков TPC, среди которых особое место занимают регуляторы гомеостаза ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и белки, участвующие во внутриклеточном транспорте веществ и организации мембран. Особая роль в этих взаимодействиях принадлежит скэффолдовым Rab ГТФазам. Показано, что белки TPC определяют динамику внутренних мембран, причем каждая из двух изоформ оказывает собственное специфическое воздействие. Так, TPC2, в отличие от TPC1, вызывают пролиферацию эндолизосомальных структур, а также нарушают регуляцию внутриклеточного переноса веществ и пигментацию клеток. Авторы приходят к заключению, что эти эффекты обусловлены как активностью самих TPC2 и Rab, так и их взаимодействием, поскольку мутантные формы TPC2 не проявляли этих эффектов либо вследствие потери ими собственной активности, либо в результате их перемещения из участков, где они экспрессируются в клетке, либо, наконец, из-за потери способности связываться с Rab. В то же время под воздействием мутантного TPC, неспособного связываться с Rab, или же при использовании ингибитора Rab, наблюдалось нарушение стимулированного НАДФ+ высвобождения ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . Полученные результаты говорят о фундаментальной роли, которую играет это древнее семейство ионных каналов во внутриклеточном трафике, нарушение которого влечет за собой пролиферацию лизосом, наблюдаемую при некоторых заболеваниях.

*Н.Т. Молдогазиева*

### Использование медленно переключаемого варианта белка Dronpa позволило получить улучшенное двухцветное изображения белка Drp1 со сверхвысоким разрешением во время деления митохондрий

Optimized two-color super resolution imaging of during mitochondrial fission with a slow-switching Dronpa variant. Alyssa B. Rosenbloom, Sang-Hyuk Lee, Milton To, Antony Lee, Jae Yen Shin, Carlos Bustamante. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13093–13098.

Dronpa — зеленый флуоресцентный фотоактивируемый белок, который широко используется в качестве маркера в флуоресцентной локализующей (выявляющей детали микроstructures) микроскопии. В настоящей работе авторы исследовали его физические свойства на уровне индивидуальных молекул. Было обнаружено, что возбуждающий свет как активирует, так и деактивирует единичные молекулы белка, что создает ограничения для разделения световых сигналов во времени и мешает получать изображения со сверхвысоким разрешением. Чтобы преодолеть эти ограничения, авторы синтезировали с помощью аминокислотной замены V157L в участке, расположенном неподалеку от хромофорной группы, медленно-переключаемый вариант белка Dronpa, который они назвали rsKame. В результате произведенной замены увеличилось стерическое (пространственное) напряжение в молекуле, что вызвало снижение чувствительности белка к свету, вызывающему его переключение из темного состояния к флуоресцирующему. Чтобы продемонстрировать преимущества вновь созданного белка на практике, авторы связали rsKame с темно-красным белком PAmCherry1 и применили этот гибрид в методе двухцветной визуализации высокого разрешения для фотоактивируемой локализующей микроскопии. Используя этот прием, они исследовали структуру внутренней и внешней митохондриальных мембран и селективно меченного белка, родственного динамину (dynamin related protein 1 — Drp1), который отвечает за разрезание мембран при делении митохондрии. Авторы определяли диаметр и длину спиральных колец этого белка, охватывающих митохондрии во время деления, и показали, что во время данного процесса их протяженность вдоль тела митохондрии меняется незначительно, однако диаметр существенно уменьшается. Эти результаты свидетельствуют в пользу модели сокращения белка Drp1 по типу скручивания с потенциальной потерей субъединиц на спирализованных концах.

*И.М. Мохосоев*

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Для запуска синаптической пластичности у высокочастотных интернейронов зубчатой фасции требуется совместная активация двух рецепторов — кальций-проницаемых AMPA (CP-AMPA) и метаботропных глутаматных (mGlu) группы 1

Joint CP-AMPA and group I mGlu receptor activation is required for synaptic plasticity in dentate gyrus fast-spiking interneurons. Thomas Hainmüller, Kerstin Kriegelstein, Akos Kulik, Marlene Bartos. PNAS. 2014. V. 111. No. 36. P. 13211–13216.

Ансамбли основных клеток гиппокампа опосредуют возможность помнить репрезентации пространства. Предполагается, что формирование клеточных ансамблей поддерживается долговременными модификациями глутаматергических синапсов перисоматических тормозных интернейронов, которые обеспечивают сильное обратное торможение нейронных сетей. Повторяющаяся активация тормозных интернейронов зубчатой фасции через возбуждающие мшистые волокна вызывает долговременную потенциацию Хеббовского типа. В противоположность этому, долговременная депрессия появляется в отсутствие активности тормозных интернейронов. Однако мало известно о молекулярных механизмах, лежащих в основе синаптической пластичности тормозных интернейронов. В частности в данной работе проверялась роль метаботропных глутаматных рецепторов из группы 1 (mGluR1 и mGluR5) в инициации пластических изменений в синапсах, образуемых мшистыми волокнами на тормозных интернейронах. Было обнаружено, что mGluR1 / 5 расположены перисинаптически, и что фармакологическая блокада mGluR1 или mGluR5 устраняет долговременную потенциацию синапсов мшистых волокон. В противоположность этому, их экзогенной активации было недостаточно для индукции долговременной потенциации этих контактов, однако такая активация снимала долговременную депрессию этих контактов. Долговременная потенциация тормозных интернейронов не возникала при добавлении блокаторов сигнального пути G белка и кальций-зависимой протеинкиназы С. При двух фотонном имиджинге обнаружилось, что увеличение внутриклеточного Ca<sup>2+</sup>, необходимого для долговременной потенциации на мшистых волокнах, в большой степени опосредуется Ca<sup>2+</sup>-проницаемыми AMPA рецепторами (CP-AMPA), и в меньшей степени — NMDA рецепторами или mGluR1 / 5. Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что быстрый кальциевый сигнальный путь через рецепторы CP-AMPA и медленный, опосредуемый G-белком, сигнальный путь через mGluR1 / 5 конвергирует на молекулярных каскадах, зависящих от протеинкиназы С, что вызывает долговременную потенциацию Хеббовского типа на мшистых волокнах. Далее можно предположить, что активация по Хеббовскому типу рецепторов mGluR1 / 5 приводит тормозные интернейроны в «состояние готовности» для возникновения долговременной потенциации, которая в свою очередь будет поддерживать временные рамки вовлечения тормозных интернейронов и, тем самым, способствовать формированию ансамблей основных гиппокампальных нейронов.

О.Е. Сварник

### Убиквитин-лигаза Nedd4-1 является мишенью в сигнальном пути PI3K/PTEN-mTORC1, запускающем формирование отростков

Ubiquitin E3 ligase Nedd4-1 acts as a downstream target of PI3K/PTEN-mTORC1 signaling to promote neurite growth. Hung-En Hsia, Rohit Kumar, Rossella Luca, Michiko Takeda, Julien Courchet, Jonathan Nakashima, Shumin Wu, Sandra Goebbels, Wenlin An, Britta J. Eickholt, Franck Polleux, Daniela Rotin, Hong Wu, Moritz J. Rossner, Claudia Bagni, Jeong-Seop Rhee, Nils Brose, and Hiroshi Kawabe. PNAS. 2014. V. 111. No. 36. P. 13205–13210.

Формирование определенных нейронных сетей зависит от процессов формирования отростков. Формирование отростков, также как и в целом развитие постмитотических нейронов коры млекопитающих жестко регулируется многочисленными сигнальными механизмами, такими как фосфорилирование белков и липидов, кальциевый сигнальный путь, убиквитинирование белков. Эти процессы часто пересекаются, регулируя одну и ту же мишень или эффекторный белок. Фермент PTEN (фосфатаза и гомолог тензина) играет ключевую роль в развитии нервной ткани, регулируя многочисленные клеточные события у клеток разных типов. PTEN регулируется как на транскрипционном уровне, так и на посттрансляционном. Из посттрансляционных модификаций особый интерес представляет убиквитинирование. Предварительные исследования показали, что убиквитин-лигазы Nedd4-1 и Nedd4-2 (из семейства Nedd4) могут убиквитинировать фермент PTEN, и, таким образом, регулировать рост аксонов в нейронах. С использованием нокаутных мышей в этом исследовании удалось показать, что Nedd4-1 и Nedd4-2 действительно требуются для роста аксонов в нейронах ЦНС грызунов. У мышей с заблокированными генами Nedd4-1 и Nedd4-2 обнаруживались дефекты в росте аксонов. Однако в отличие от более ранних работ было продемонстрировано, что PTEN не является субстратом для Nedd4-1 и Nedd4-2. Например, было обнаружено, что в культурах нейронов не наблюдалось увеличения активности PTEN после удаления Nedd4-1/Nedd4-2. Оказалось, наоборот, PTEN действует на уровне трансляции как негативный регулятор экспрессии Nedd4-1. У животных с удаленным PTEN и Nedd4-1 аномалия отростков частично снималась, что свидетельствует о том, что Nedd4-1 является регулятором формирования отростков через PTEN-зависимый сигнальный путь. PTEN ограничивает уровни белка Nedd4-1, моделируя активность mTORC1, белкового комплекса, который контролирует синтез белков и клеточный рост. Полученные данные демонстрируют, что семейство лигаз Nedd4 обеспечивает рост и ветвление аксонов в развивающемся мозге млекопитающих, где PTEN контролирует формирование отростков, регулируя экспрессию Nedd4-1.

О.Е. Сварник

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Процессы трансляции и формирования полисом в клетках неокортекса, имеющие временные характеристики, определяются РНК-связывающим белковым комплексом HuR

Temporally defined neocortical translation and polysome assembly are determined by the RNA-binding protein Hu antigen R. Matthew L. Kraushar, Kevin Thompson, H. R. Sagara Wijeratne, Barbara Viljetic, Kristina Sakers, Justin W. Marson, Dimitris L. Kontoyiannis, Steven Buyske, Ronald P. Hart, Mladen-Roko Rasin. PNAS, 2014. Vol. 111. No 36. E3815–E3824.

Неокортекс — многообразная клеточная сеть, опосредующая мышление и произвольное поведение. В отличие от большинства современных работ, фокусирующихся на геноме и транскриптом, данное исследование связано с анализом посттранскрипционных процессов и трансляции мРНК в процессах развития коры. Точный пространственно-временной контроль механизмов трансляции мРНК является существенным для развития таких высоко сложных систем как неокортекс. Тем не менее, пространственно-временное регулирование процессов трансляции в развивающемся неокортексе еще недостаточно изучено. Известно, что в коре обнаруживается высокий уровень экспрессии мРНК-HuR как у мышей, так и у людей на ранних стадиях развития. В данной работе показано, что РНК-связывающий белок Hu антиген R (HuR) регулирует как развитие неокортекса, так и специфичность трансляционных процессов для определенных стадий развития у мышей. Отсутствие HuR в коренокаутных животных изменяет состояние фосфорилирования факторов инициации и элонгации, являющихся ключевыми для механики трансляции. Кроме того, HuR регулирует специфичность временных рамок позиционирования функционально связанных РНК на активные трансляционные сайты и создания полисом. HuR также определяет специфичность неокортикальных полисом, формируя их комбинаторную композицию рибосомальных белков, а также факторов инициации и элонгации. Для некоторых HuR-зависимых белков ассоциация с полисомами зависит от эукариотического фактора инициации 2 альфа киназы 4, которая связывается с HuR на этапе пренатального развития коры. Также было обнаружено, что удаление HuR до десятого дня эмбрионального развития предотвращает как развитие слоев неокортекса, так и формирование главной кортикальной комиссуры — мозолистого тела. Таким образом, была показана ключевая роль белка HuR в развитии неокортекса в качестве контролера трансляционных процессов функционально связанных подгрупп мРНК и специфичности белков полисом. Это исследование вносит вклад в понимание того, как регуляция экспрессии генов влияет на развитие неокортекса. Авторами предлагается модель развития, в которой РНК-связывающий белок Hu регулирует быструю и скоординированную трансляцию специфических наборов функционально связанных РНК, существенную для формирования сложных сетей неокортекса.

О.Е. Сварник

### Геном гиббона и быстрая эволюция кариотипа у малых человекообразных обезьян

Gibbon genome and the fast karyotype evolution of small apes. Lucia Carbone, R. Alan Harris, Sante Gnerre et al. Nature, 2014. Vol. 513. No 7517. E195–E200.

Гиббоны занимают особое положение в филогении приматов, располагаясь между обезьянами Нового Света и большими человекообразными обезьянами. Их интересной эволюционной особенностью являются высокая скорость хромосомных перестроек, поэтому их изучение может дать много нового для понимания происхождения остальных гоминид. В данной работе был проанализирован геном белощекого хохлатого гиббона (*Nomascus leucogenys*). Расшифровка генома производилась с помощью секвенирования по методу Сэнгера. Выявлено, что ключевую роль в хромосомных перестройках у этого вида играет ретротранспозон LAVA, который выявлен только у этой группы человекообразных обезьян. Встраиваясь в различные участки генома, он способен изменять работу таких генов как MAD1L1 и CLASP2, связанных с кинетохором, а также генов KIFAP3 и KIF27, участвующих в расхождении хромосом, и генов MAP4, CEP164, BUB1B, функции которых связаны с митотическим веретеном. Наиболее вероятно, что изменения в работе генов происходят за счет модуляции расположения сайтов полиаденилирования. Сделанная на основе метода наибольшего правдоподобия реконструкция истории эволюции ретротранспозона LAVA, показала, что гиббоны выделились в отдельную ветвь от 15,9 до 17,6 млн лет назад (доверительный интервал с уровнем доверия 95%). Филогенетический анализ 23 тыс. аутосомных локусов всего генома на основе метода ближайшего соседа показал, что роды гиббонов: *Nomascus*, *Hylobates*, *Hoolock* и *Symphalangus*, отделились друг от друга практически одновременно 5 млн лет назад. Это находится в соответствии с известными географическими изменениями на территории современных стран Юго-Восточной Азии, происходившими на рубеже миоцена и плиоцена, которые были связаны с сокращениями площадей тропических и субтропических лесов из-за повышения уровня моря и поднятия Юньнаньского нагорья. В геноме гиббонов были выявлены гены, связанные с брахиацией, — типом передвижения, который играет важную роль в их древесном образе жизни. Все эти гены расположены в быстро мутирующих участках генома гиббонов. К ним относятся: ген TBX5, вовлеченный в развитие передних конечностей, ген COL1A1 регулирующий развитие соединительной ткани (связан с образованием предшественников альфа-цепей коллагена первого типа), и ген CHRNA1, продукт которого — предшественник альфа субъединицы ацетилхолинового рецептора. Информация, полученная в данной работе, позволит осветить многие аспекты эволюционной истории семейства гиббоновых и понять причину появления целого ряда специфических черт этой группы.

А.С. Коньков



## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Данные исследования фрагмента черепа из Таунга с эндокраном, выполненные с применением компьютерной томографии высокого разрешения, заставляют пересмотреть роль метопизма в эволюция головного мозга у гоминид

New high-resolution computed tomography data of the Taung partial cranium and endocranium and their bearing on metopism and hominin brain evolution Ralph L. Holloway, Douglas C. Broadfield, Kristian J. Carlson. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. E13022–E13027.

Прежде считалось, что позднее зарастание метопического шва и родничка сыграло важную роль в эволюции черепа ранних гоминид и увеличении его размеров. В пользу этого выдвигались такие предположения, что позднее зарастание метопического шва и родничка: 1) облегчало увеличение мозга в постнатальный период, 2) способствовало перестройкам в лобной коре, 3) решало проблемы связанные с родами при возросшем объеме мозга. Чтобы понять, какая из этих трех причин сыграла основную роль, с помощью метода компьютерной томографии высокого разрешения был исследован череп детеныша австралопитека. Анализ был проведен на фрагментах черепных костей «Бэби из Таунга», относящегося к виду *Australopithecus africanus*. Томография показала, что кроме небольших фрагментов между переносицей и надпереносьем, следов позднего окостенения метопического шва на черепе не обнаружено. В структуре эндокрана также не выявлено выраженных следов зарастания. Авторы обращают внимание на то, что хотя возраст окостенения метопического шва у человека наступает позже, чем у шимпанзе, вряд ли именно этот признак является ключевым для развития мозга. У человека зарастание шва происходит в возрасте 3–9 месяцев, а развитие лобной доли коры больших полушарий и префронтальной коры продолжается и в более позднее время. Следы зарастания родничка выглядят неотчетливо и малоинформативны из-за большого возраста ребенка — 3,5–4 лет. Все вместе это делает маловероятным исходное предположение о важной роли метопического шва в увеличении размеров мозга. Особенности рельефа эндокрана не позволяют однозначно говорить и о том, что зарастание метопического шва могло быть связано с процессами перестройки коры больших полушарий и префронтальной коры, так как даже у шимпанзе и бонобо рисунок эндокрана в этой области не так сильно отличается от рисунка эндокрана человека современного типа. Связь между строением черепа и особенностями беременности и родов у австралопитеков также не находит твердого обоснования. Известно, что в эволюционной линии, ведущей от австралопитеков к роду *Homo* произошло расширение таза, которое было связано с увеличением головы плода, поэтому здесь могло наблюдаться давление отбора, приводившее к задержке роста мозга и головы во время беременности. Однако авторы статьи не находят ощутимых доказательств того, что на австралопитеках это давление должно было сказываться сильнее, чем на современных людях. Таким образом, любые предположения, о том, что зарастание метопического шва в постнатальный период было чем-то вроде застегивания молнии на черепе с развившимся мозгом, авторы считают необоснованными.

А.С. Коньков

### Изменения фенотипических признаков в контролируемых охотой популяциях снежных баранов происходят не по наследственным, а по демографическим причинам

Demography, not inheritance, drives phenotypic change in hunted bighorn sheep. Lochran W. Traill, Susanne Schindler, Tim Coulson. PNAS. 2014. Vol. 111. No. 36. P. 13223–13228.

Движущие силы микроэволюции являются объектом постоянных теоретических споров; особенно часто обсуждается вклад в этот процесс таких факторов, как отбор и наследственность. В связи с этим большой интерес представляют модельные популяции некоторых животных, являющиеся объектом спортивной охоты, например снежных баранов (*Ovis canadensis*), обитающих в горах Ram Mountain в провинции Альберта, Канада. В статье анализируется влияние трофейной охоты на изменение распределения массы тела этих животных, начиная с 1975 г. В начале наблюдений более 95% животных в этой популяции были индивидуально помечены и регулярно обследовались по ряду биометрических показателей. Спортивная охота на животных этого вида имеет своей целью добычу рогов, и поэтому приводит к избирательному отстрелу особей с наиболее длинными рогами. При этом длина рогов у снежных баранов тесно коррелирует с массой тела (коэффициент корреляции 0,752). Таким образом, охота со временем может приводить к постепенному уменьшению среднего веса баранов в популяции. Данное исследование было призвано ответить на вопрос, что является причиной снижения весовых показателей — эволюционный сдвиг, вызванный наследованием признака, по которому шел отбор или чисто демографические факторы — отстрел крупных животных, без каких-либо направленных микроэволюционных тенденций. Для выяснения этого вопроса авторы создали модель, имитирующую различные механизмы изменения массы животных в популяции с помощью недавно разработанного метода интегрального проективного моделирования (integral projection modelling). В модели учитывались размерные параметры и возраст обоих полов. Результаты проведенного исследования позволяют авторам утверждать, что на изменение структуры изученной популяции толсторогов по массе тела влияют в основном не наследуемые (т.е. эволюционно закрепляемые) изменения, а демографические факторы, на которые популяция демонстрирует пластическую реакцию. Это означает, что если избирательный отстрел прекратится, то популяция, скорее всего, вернется к нормальному распределению по массе тела животных. Этот вывод может быть важен для сохранения живой природы и управления охотничьими хозяйствами, например, в развивающихся странах (где спортивная охота в национальных парках важна для поддержания экономики). Авторы, однако, отмечают, что в их работе пока не учитывалось влияние экологических факторов, которое может быть очень значительным. К тому же, модель не включает непосредственно генетические показатели, ни по массе тела, ни по длине рогов. Построение более подробной модели станет возможным тогда, когда будут изучены гены, отвечающие у снежных баранов за различные биометрические характеристики.

А.С. Коротяев

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

**Белок *custos* регулирует уровень β-катенина и развитие органов головы в процессе эмбриогенеза позвоночных**

Custos controls β-catenin to regulate head development during vertebrate embryogenesis. Y. Komiya, N. Mandrekara, A. Satob, I. B. Dawid, R. Habasa. PNAS. 2014. Vol. 111. No. 36. P. 13099–13104.

Канонический сигнальный Wnt-путь играет ключевую роль при формировании зародыша в раннем эмбриогенезе позвоночных. Детальное изучение механизмов, контролирующих этот путь, имеет огромное значение для предотвращения целого ряда заболеваний у человека, включая рак и врожденные пороки развития. Один из важных аспектов последнего — перемещение сигнального белка β-катенина из цитоплазмы в ядро — до сих пор остается до конца не изученным. В настоящей работе сообщается об открытии нового белка, названного *custos* (от лат. *custos* — «страж»), являющегося компонентом пути Wnt. Его функция в эмбриогенезе показана на примере зародышей лягушки *Xenopus* и рыбы *Danio*. Вначале Wnt-лиганд связывается с рецепторным комплексом, состоящим из Fz и LRP5/6. Оттуда сигнал передается фосфопротеину Dvl, и затем он может пойти либо по каноническому, либо по неканоническому пути. В каноническом варианте CK1 (казеинкиназа 1), связанная с Dvl, стабилизирует цитоплазматический белок β-катенин, блокируя его фосфорилирование и препятствуя его деградации. Накапливающийся в цитоплазме β-катенин перемещается в ядро и связывается с транскрипционными факторами семейства Lef/Tcf, регулируя транскрипцию соответствующих генов-мишеней. *Custos* был получен как белок, связывающийся с Dvl, который негативно регулируется стимуляцией Wnt-сигнала; было также показано, что он взаимодействует с ферментом CK1 и является его субстратом. *Custos* изучен у крыс, мышей и человека, и его последовательности являются консервативными. С помощью метода RT-PCR у зародышей *Xenopus* выявлена стабильная экспрессия материнских РНК белка *custos* вплоть до стадии головастика. На стадии нейрулы наблюдалась его повышенная экспрессия в области нервной пластинки и нервной складки. Известно, что Wnt-сигнальный путь регулирует формирование оси тела зародыша и необходим для индукции организатора Шперманн-Мангольд. Нарушения в экспрессии *custos* как у *Xenopus*, так и у *Danio*, останавливали развитие организатора, что приводило к дефектам в формировании передних головных структур. Экспрессия белка *custos* блокирует образование вторичной оси зародыша путем ингибирования β-катенин/TCF-зависимой транскрипции. Наконец, авторы выяснили, что *custos* не оказывает влияния на неканонический Wnt-путь. Было показано, что, связываясь с β-катенином, этот белок не влияет на его стабильность и содержание в цитоплазме, но зато участвует в его перемещении из цитоплазмы в ядро, локализуясь с ламинем A/C в ядерной оболочке. Это доказывается тем, что β-катенин аккумулируется в ядре в клетках зародышей с мутантным белком *custos*, который не может прикрепляться к ядерной оболочке. Таким образом, в исследовании найден еще один уровень регуляции передачи сигнала β-катенина в каноническом Wnt-пути в эмбриогенезе.

Л.А. Суязова

**Изучение структуры фотосистемы II с помощью рентгеновского фемтосекундного лазера в режиме последовательного временного разрешения**

Serial time-resolved crystallography of photosystem II using a femtosecond X-ray laser. Christopher Kupitz, Shibom Basu, Ingo Grotjohann, et al. Nature. 2014. Vol. 513. No 7517. P. 261.

В работе приведены результаты экспериментального изучения реакции фотосинтеза в фотосистеме II (PSII), связанной с белковой структурой мембраны, отвечающей за этот процесс, на основе анализа последовательной серии рентгеновских изображений с применением фемтосекундного рентгеновского лазера (ФРЛ). В процессе фотосинтеза фотосистема PSII включается после системы PSI, катализируя реакцию расщепления воды под действием света, благодаря чему образуется кислород. В этом процессе кислородсодержащий комплекс (ККК) системы PSII проходит через пять состояний  $S_0, \dots, S_5$ , в которых из ККК удаляется последовательно четыре электрона в результате четырех актов взаимодействия со светом. В работе изучалась структура PSII для мембранного комплекса *Thermosynechococcus elingatus* с применением недавно разработанной техники фемтосекундной кристаллографии. Структуры PSII определялись для «темного» состояния  $S_1$  и после двойного лазерного возбуждения ( $S_3$ ) с разрешением 0,5 и 0,55 нм. Результаты свидетельствуют о значительном конформационном изменении PSII в области, где происходит захват электрона, а также в области ядра ККК, содержащего кластер  $Mn_4CaO_5$ . Изменения связаны с удлинением металлического кластера и сопровождаются изменением белкового окружения, что позволяет связать вторую молекулу воды между атомами Mn на оборванной связи и в каркасе кластера  $Mn_3CaO_4$ . Применяемый метод позволяет визуализировать изменения вида электронной структуры системы в процессе ее взаимодействия со светом. В эксперименте поток нано/микроструктур PSII в материнской водной среде направлялся в анализируемую область и облучался импульсами ФРЛ с частотой 120 Гц и длиной волны 0,2 нм, что позволило получить миллионы мгновенных рентгеновских изображений за время около одного часа. Малая длительность рентгеновского импульса позволила избежать разрушения структуры. Дополнительное оптическое возбуждение осуществлялось импульсами оптического лазера с длиной волны 527 нм. Полученные результаты согласуются с данными спектроскопии и моделирования. Работа свидетельствует о большом потенциале фемтосекундной кристаллографии при изучении каталитических процессов в биомолекулах.

Г.В. Дедков

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

**Эволюция плаценты является движущей силой в сдвиге полового отбора у живородящих рыб**

The evolution of the placenta drives a shift in sexual selection in livebearing fish. B. J. A. Pollux, R. W. Meredith, M. S. Springer, T. Garland, D. N. Reznick. Nature. 2014. Vol. 513. No 7517. P. 233–240.

У современных плацентарных животных, произошедших от некоего неплацентарного предка, наблюдается сдвиг проявлений материнского инстинкта с периода, предшествующего оплодотворению, на период, следующий после него, что создает предпосылки для конфликта между родителями и потомством между 1-ой и 4-ой неделями беременности. Теоретически, возникновение таких конфликтов способствует сдвигу предпочтений самки в выборе партнера для копуляции в сторону полиандрии в привязке к постзиготическим механизмам полового отбора. Эмпирически эта гипотеза еще не проверялась. В настоящей работе с использованием сравнительных методов предпринята попытка тестирования ключевого предсказания этой гипотезы. Оно заключается в том, что эволюция плаценты ассоциирована с уменьшением у самки возможностей выбора полового партнера. Авторы использовали уникальное свойство живородящих рыб семейства *Poeciliidae*, у которых эволюционно чередовались приобретения и потери плаценты, что способствовало возникновению биологического разнообразия у близкородственных линий, отличающихся наличием или отсутствием плацентации. Показано, что наличие плаценты как способа постзиготического обеспечения плода ассоциировано с отсутствием яркого окрашивания, ритуала ухаживания и высокой выраженности орнаментов во внешних признаках самцов. Более того, авторами обнаружено, что для самцов плацентарных животных характерны меньшие размеры тела и более длинные гениталии, что облегчает неожиданное и принудительное спаривание, лишая тем самым самку возможности выбора полового партнера. Также удалось показать, что наличие плаценты коррелирует с повышенной плодовитостью, представляющей собой способ репродуктивной адаптации самок, результатом чего может стать появление смешанного потомства от разных отцов и развиваться полиандрия. Авторы делают заключение о том, что появление пренатального конфликта в процессе эволюции плаценты коррелирует с набором фенотипических и поведенческих признаков у самцов, что ассоциировано с уменьшением возможностей выбора полового партнера у самок.

Н.Т. Молдогазиева

**Карбоангидразы, EPF2 и новая протеаза участвуют в CO<sub>2</sub>-контролируемом развитии стомы**

Carbonic anhydrases, EPF2 and a novel protease mediate CO<sub>2</sub> control of stomatal development. Cawas B. Engineer, Majid Ghassemian, Jeffrey C. Anderson, Scott C. Peck, Honghong Hu, Julian I. Schroeder. Nature. 2014. Vol. 513. No 7517. P. 246–250.

Воздействие факторов окружающей среды, включая повышенные уровни двуокси углерода, влияет на развитие стомы. Однако ключевые механизмы, опосредующие восприятие и передачу сигнала CO<sub>2</sub> в процессе развития стомы, до сих пор остаются не выясненными. Адаптируя поглощение CO<sub>2</sub> к потере воды, растения регулируют развитие в стоме пор для газообмена в эпидермисе. В качестве ответа на продолжающееся повышение концентрации CO<sub>2</sub> в атмосфере самые разные виды растений демонстрируют снижение плотности стомы. На данный момент известна одна мутантная форма *hlc*, дефектная по биосинтезу воска клеточной стенки, в которой наблюдается нарушение регуляции этого CO<sub>2</sub>-контролируемого развития стомы. Авторы показали, что выделенные недавно из *Arabidopsis thaliana* двойные мутанты *b*-карбоангидразы (*ca1 ca4*), демонстрируют инверсию в своем ответе на повышенное содержание CO<sub>2</sub> при усиленном развитии стомы. Авторы охарактеризовали механизмы данного ответа и идентифицировали внеклеточный сигнальный путь, вовлеченный в процесс регулирования карбоангидразами CO<sub>2</sub>-контролируемого развития стомы. Анализ транскриптов РНК показал, что при повышенных уровнях CO<sub>2</sub> в листьях дикого типа, но не в листьях мутантной формы *ca1 ca4*, происходит индукция гена, кодирующего внеклеточный про-белок EPF2 (epidermal patterning factor 2), но не EPF1. Более того, было установлено, что EPF2 необходим для CO<sub>2</sub>-регулируемого развития стомы. Проанализировав протеом клеточной стенки и CO<sub>2</sub>-зависимый транскриптом, авторы идентифицировали новую CO<sub>2</sub>-индуцируемую внеклеточную протеазу CRSP (CO<sub>2</sub> response secreted protease), которая является участником CO<sub>2</sub>-контролируемого развития стомы: она расщепляет про-белок EPF2. Изучение этих механизмов позволит лучше понимать, как растения воспринимают и передают сигнал, вызванный повышением атмосферного содержания CO<sub>2</sub>. Результаты могут заложить основу для понимания того, как изменения окружающей среды влияют на процессы газообмена в растениях.

И.М. Мохосоев



# ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

## Разделение клеток с помощью стоячих звуковых волн, направленных под углом к потоку

Cell separation using tilted-angle standing surface acoustic waves. Xiaoyun Ding, Zhangli Peng, Sz-Chin Steven Lin, Michela Geri, Sixing Li, Peng Li, Yuchao Chen, Ming Dao, Subra Suresh, Tony Jun Huang. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 12992–12997.

Сортировка клеток на основании их характеристик — важная составляющая диагностики и лечения заболеваний. Акустические методы сортировки основаны на разности скоростей миграции клеток в узлы давления, создаваемые звуковым полем. Это позволяет рассортировать клетки по размеру и физическим параметрам с сохранением их биологических свойств, однако чувствительность и эффективность доступных сегодня акустических методов ограничены. При ориентации звуковых волн параллельно потоку клеток максимальная разделяющая клетки дистанция ограничивается четвертью длины звуковой волны.

В данной работе представлен уникальный способ сортировки с использованием звуковых волн, ориентированных под оптимальным углом к потоку клеток. При такой конфигурации волн клетки испытывают влияние не только силы звукового излучения, но и лобового сопротивления. Конкуренция этих сил определяет расположение клеток и направляет их вдоль узловых линий давления. В результате клетки могут быть разнесены на расстояние, превышающее длину звуковой волны в десятки раз. Это обеспечивает повышенную чувствительность метода. В отличие от традиционных акустических подходов, метод направления звуковых волн под углом к потоку позволяет создать несколько узловых линий давления, и клетки, уклонившиеся от одной линии, в итоге фиксируются на другой.

Этим путем удалось рассортировать гранулы полистирена диаметром 2 и 10 мкм с точностью 99%. При этом более крупные частицы располагались вдоль линий под углом 30° к каналу, тогда как более мелкие частицы мигрировали поперек этих линий. С высокой эффективностью удалось разделить и частицы более близких размеров: 7,3 и 9,9 мкм, с узловыми линиями давления под углом 15° по направлению к потоку.

Было показано, что частицы диаметром 15 мкм при силе звукового излучения 31 децибел/милливатт выстраиваются вдоль одной узловой линии, тогда как при воздействии силой 27, 23 и 19 децибел/милливатт пересекают 2, 3 и 5 линий соответственно. При разделении гранул диаметром 10 и 4 мкм было показано, что частицы максимально разнесены при направлении звуковой волны под углом 10–15°, тогда как при 45° степень изоляции значительно снижается.

Предлагаемый метод позволяет разделять частицы, сходные по плотности и размеру, но различающиеся по сжимаемости. Это подтверждается разделением полистиреновых гранул и клеток промиелоцитарной лейкемии человека HL-60. Эффективность метода подтверждена также успешным разделением клеток рака молочной железы человека MCF-7 и нормальных лейкоцитов с сохранением целостности и физиологических свойств клеток.

Разработанный метод является уникальной стратегией сортировки опухолевых клеток и может быть использован в биологических исследованиях, диагностике заболеваний и клинической практике.

А.Л. Братцева

## Направленная эволюция дальнего красного флуоресцентного родопсина

Directed evolution of a far-red fluorescent rhodopsin. R. Scott Mclsaac, Martin K. M. Engqvist, Timothy Wannier, Adam Z. Rosenthal, Lukas Herwig, Nicholas C. Flytzanis, Eleonora S. Imasheva, Janos K. Lanyi, Sergei P. Balashov, Viviana Gradinaru, Frances H. Arnold. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13034–13039.

Известно, что белок семейства микробных родопсинов археродопсин-3 (Arch) галобактерии *Halorubrum sodomense* при экспрессии в нейронах млекопитающих проявляет свойства флуоресцентного маркера мембранного потенциала, однако его флуоресценция слишком слаба, чтобы использовать его для наблюдений в живой клетке. В данном исследовании методами направленной эволюции были обнаружены мутации, значительно усиливающие флуоресценцию Arch.

При введении мутаций в сайт связывания ретиналя Arch было получено два мутанта с существенным сдвигом максимальной длины волны в сторону инфракрасной части спектра и пятикратным усилением флуоресценции по сравнению с диким типом: Arch(DETC) с заменой D95E/T99C и Arch(DETCAM) с заменой D95E/T99C/A225M. Для поиска других мутаций, усиливающих флуоресценцию белка, был использован случайный мутагенез Arch(DETC). При нейтральном pH замены V59A, P60L и P196S повысили интенсивность флуоресценции белка в 2–3 раза. Мутации I129T и I129V обладают тем же эффектом, но он проявляется в меньшей степени. Все эти мутации локализованы на расстоянии до 5 ангстрем от связываемого ретиналя или остатка лизина 226, формирующего основание Шиффа. Парная комбинация этих мутаций при нейтральном pH не вела к усилению флуоресценции по сравнению с одиночными заменами, однако белок с 5 мутациями Arch(D95E/T99C/V59A/P60L/P196S) флуоресцировал при кислых pH сильнее, чем белки с одной мутацией. Белок с 7 мутациями Arch(D95E/T99C/V59A/P60L/P196S/D222S/A225C) характеризовался повышенной флуоресценцией и сниженной чувствительностью к изменению pH. Мутантные формы Arch образовывали основания Шиффа с константой кислотности 6,85 – 8,44 (тогда как для дикого типа этот показатель выше 10), что позволяет использовать их как сенсоры изменения напряжения в нейронах.

Трансфекция клеток почки эмбриона человека HEK293 белком Arch млекопитающих и Arch(DETC) показала, что интенсивность флуоресценции мутанта в 4,5 раза выше по сравнению с диким типом. В клетках *Escherichia coli* дикий тип Arch не флуоресцировал, тогда как полученные формы белка с 5 и 7 мутациями флуоресцировали с повышенной интенсивностью.

Таким образом, показано, что введение мутаций в сайт образования основания Шиффа является продуктивным методом повышения интенсивности флуоресценции Arch. Ярко флуоресцирующие формы Arch могут быть использованы для маркирования биологических мембран. Испускаемый ими свет смещен к инфракрасной части спектра в большей степени, чем у других флуоресцентных белков. Флуоресцентные формы Arch, экспрессируемые у *E. coli*, могут быть использованы в качестве индикаторов pH среды.

А.Л. Братцева

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Пространственная конфигурация клетки обуславливает момент генерации натяжения и формирование фокальных контактов

Three-dimensional cell body shape dictates the onset of traction force generation and growth of focal adhesions. Jonathan Fouchard, Célian Bimbarb, Nathalie Bui, Pauline Durand-Smet, Amsha Proag, Alain Richert, Olivier Cardoso, Atef Asnacios. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13075–13080.

Форма клеток обуславливает характер их пролиферации и дифференцировки — процессов, контролируемых интегрин-зависимыми сигнальными путями фокальной адгезии. Так как форма клетки является результатом распределения силы и фокальные контакты (адгезивные пластинки) представляют собой механочувствительные комплексы, распределяющие механическое напряжение в клетке, особый интерес представляет исследование связи между формой клетки, натяжением и ростом адгезивных пластинок в начале распластывания клеток.

В данной работе этот вопрос был исследован методами измерений силы натяжения и наблюдений за адгезивными пластинками с помощью флуоресценции полного внутреннего отражения в фибробластах Ref-52. Наблюдение за ростом адгезивных пластинок и образованием контактов велось с помощью анализа распределения белка паксиллина, взаимодействующего с адгезивными пластинками. Так были определены две стадии формирования контактов и распластывания клеток. Первая стадия характеризуется случайным распределением паксиллина и быстрым ростом контактного радиуса, вторая — замедлением его роста и организацией паксиллина в хорошо различимые структуры, подобные адгезивным пластинкам. Статистический анализ показал, что адгезивные пластинки начинают формироваться при достижении контактного радиуса  $14,8 \pm 0,4$  мкм через  $290 \pm 30$  секунд после начала процесса, а переход от быстрой стадии к медленной происходит при достижении радиуса  $18,4 \pm 0,7$  мкм через  $450 \pm 50$  секунд.

Было показано, что натяжения клетки и образования различных структур адгезивных пластинок не происходит, пока клетка не примет положения под углом  $90^\circ$  к субстрату. Это позволяет предположить, что когда тело клетки теряет выпуклую форму и становится вогнутым, напряжение с апикального участка передается на ламеллу, где начинается рост механочувствительной адгезивной пластинки, причем при повышении жесткости субстрата сокращается временной интервал между началом генерации натяжения и последующим формированием адгезивной пластинки. Примечательно, что в адгезивной пластинке соотношение действующей силы к площади увеличивалось с повышением жесткости субстрата.

Идея прямой связи между напряжением апикальной поверхности клетки и тангенциальными силами, действующими на адгезивную пластинку в ламелле подтверждается тем фактом, что общая площадь адгезивной пластинки и ортогональная сила натяжения уменьшаются при повышении уровня ингибитора миозина блеббистатина.

Полученные результаты объясняют, каким образом пространственная структура клетки отражает ее внутреннюю организацию и определяет судьбу клетки через сигналы адгезивной пластинки.

А.Л. Братцева

### Передача сигнала, синхронизирующего движение клеточной массы *Myxococcus xanthus*

Transmission of a signal that synchronizes cell movements in swarms of *Myxococcus xanthus*. Dale Kaiser and Hans Warrick. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13105–13110.

Для формирования роя (swarm) — динамичной многослойной клеточной структуры — *Myxococcus xanthus* необходима периодическая смена направления скольжения клеток. Белки Frz создают пейсмейкер, помогающий менять направление клеток. Авторы считают, что должен существовать сигнал, синхронизирующий движение клеток. Использование покадровой микросъемки позволило проанализировать два организующих элемента роя: однослойные прямоугольные рафты и многослойные круглые холмики (mound). Рафты, состоящие из сотен клеток, ориентированных в одном направлении, увеличиваются по мере того, как отдельные клетки присоединяются к ним с разных сторон. Рафты способны надстраивать верхние слои, что в итоге приводит к формированию пятислойного холмика. Спустя примерно час после формирования холмика, все клетки верхнего слоя быстро и синхронно спускаются на периферию четвертого слоя, используя механизм S-подвижности. Подобное поведение клеток может объясняться распространением сигнала, синхронизирующего движение клеток. Благодаря A-подвижности, клетки заполняют пустоты, улучшая при этом фокальные адгезии. Через определенный промежуток времени реконструируется новый пятый слой, где клетки вновь плотно выстраиваются за счет A-подвижности. Липопротеины, такие как CglB, расположенные на внешней поверхности клеток, необходимы для A-подвижности. Мутантные *M. xanthus*, лишенные CglB, не могут создавать нормальные рафты или многослойные холмики. Исследователи предполагают, что сигнал, передаваемый через CglB и другие белки A-подвижности, связанные с фокальной адгезией, синхронизирует пейсмейкеры в контактирующих друг с другом клетках, что приводит к синхронному включению механизма S-подвижности и переходу клеток на слой ниже. Прокариотический механизм формирования динамичных многоклеточных структур, возможно, в ходе эволюции был адаптирован для регулирования морфогенных сигналов в животных тканях с помощью белков семейства Hedgehog и Wnt.

И.Н. Шандарин

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Экстенсивная перестройка фотосинтетического аппарата цианобактерий при дальнем красном освещении

Extensive remodeling of a cyanobacterial photosynthetic apparatus in far-red light. Fei Gan, Shuyi Zhang, Nathan C. Rockwell, Shelley S. Martin, J. Clark Lagarias, Donald A. Bryan. *Science*. Vol. 345. No 6202. P. 1312–1317.

Цианобактерии — единственные бактерии, способные к оксигенному фотосинтезу и нередко — к фиксации азота, поэтому они играют роль основных первичных продуцентов во многих экосистемах. Их способность к оксигенному фотосинтезу при дальнем красном освещении может быть широко использована в естественных и искусственных системах и представляет особый интерес. Штамм JSC-1 цианобактерии *Leptolyngbya* демонстрирует ярко выраженный приспособительный ответ на выращивание под действием дальнего красного света. Высокоэффективная обращено-фазная жидкостная хроматография пигментов клеток показала, что помимо хлорофилла *a*, в этих условиях бактерии начинают синтезировать хлорофилл типов *d* и *f*. Уровень транскрипции повышается более чем в два раза у 900 генов и снижается более чем в два раза у 2000 генов. Так ключевые компоненты фотосистем I и II и фикобилисомы заменяются белками, которые кодируются паралогами генов этих компонентов, образующими кластер из 21 гена. В том числе, этот кластер содержит ген *rfpA* чувствительного к красному и дальнему красному освещению фитохрома, без узлового участка в молекуле, и гены двух регуляторных белков. Данные биохимических исследований позволяют предположить, что именно *rfpA* управляет процессом фотоакклиматизации. Его экспрессия в штамме *Escherichia coli*, производящем фикобилилин, привела к синтезу белков со сходными фотохимическими свойствами и проявляющих чувствительность к красному или дальнему красному освещению в зависимости от условий. Уровень транскрипции *RfpA* повышен в клетках, культивируемых при дальнем красном освещении, кроме того это единственный ген, локализующийся с генами, экспрессирующимися только при дальнем красном освещении.

Реакция фотоакклиматизации оптимизирует использование света, дополняющего основное освещение (при длине волны 700–750 нм), и стимулирует выработку кислорода при дальнем красном освещении.

Полученные результаты доказывают, что цианобактерии способны сохранять копии генов-паралогов специализированных фотохимических реакционных центров и представляют интерес для исследования эволюции реакционных центров типа 1 и 2 в ходе эволюции фотосинтеза и развития путей биосинтеза хлорофилла. Результаты исследования могут быть использованы для изучения влияния дальнего красного освещения на растения.

А.Л. Братцева

### Локальная реорганизация ксантофоров определяет детали и цвета полосок данио-рерио

Local reorganization of xanthophores fine-tunes and colors the striped pattern of zebrafish. Prateek Mahalwar, Brigitte Walderich, Ajeet Pratap Singh, Christiane Nüsslein-Volhard. *Science*. Vol. 345. No 6202. P. 1362–1364.

Взрослые рыбы данио-рерио обладают полосатой окраской благодаря наличию трех типов пигментных клеток: черных меланофоров, желтых ксантофоров и серебристо-голубых иридофоров. В данной работе изучено взаимодействие этих типов клеток и его вклад в формирование окраски.

Исследование мутантов подтвердило определяющее значение взаимодействия этих типов пигментных клеток для формирования конечной полосатой окраски. Мутанты с отсутствием иридофоров не имеют полосок. В отсутствие ксантофоров или меланофоров полоски сохраняются, но нарушается структура узора: у взрослых особей с мутацией гена *rfe*, экспрессирующегося только в ксантофорах, полоски неправильной формы, меланофоры распределены точечно, участки с плотным расположением иридофоров попадают внутрь полосок, и в участках между полосками наблюдаются меланофоры. Введение эмбрионам с мутацией *rfe* предшественников ксантофоров путем blastomeric трансформаций восстанавливало нормальный узор полосок, что подтверждает важность ксантофоров для формирования окраски рыб.

Динамика ксантофоров была изучена методом длительной покадровой съемки. Было показано, что у личинок ксантофоры начинают пролиферировать с началом метаморфоза и покрывают бока животного до появления иридофоров и меланофоров. Маркирование ксантофоров путем слияния характерных белков с GFP выявило их присутствие на дорсальной стороне тела 24-часового эмбриона. Эти клетки, делаясь, мигрировали в дорсолатеральном направлении через нервный гребень и распределялись в коже личинки, с наименьшей плотностью в вентральной части. В участках, соответствующих полоскам, плотность ксантофоров была в 2,5 раза меньше, чем в интервалах между полосками. При пересадке меченых клеток эмбрионам дикого типа на стадии бластулы, их количество оставалось постоянным до начала метаморфоза (16–20 дней после оплодотворения), затем начинается их постоянное деление.

При формировании полосок кластеры ксантофоров сохраняли свое расположение, но число клеток в кластере постоянно росло за счет пролиферации. Таким образом, глобальной реорганизации ксантофоров при формировании полосок не происходит. Однако при миграции иридофоров в исследуемый участок ксантофоры группировались более плотно, и при миграции меланофоров перемещались так, чтобы приспособиться к росту численности черных пигментных клеток. Постепенно меланофоры вытесняли ксантофоры из областей полосок.

Таким образом, было доказано, что ксантофоры, плотно группирующиеся в присутствии иридофоров и вытесняемые меланофорами, обеспечивают четкость и окраску узора. Вариации в поведении этих клеток, предположительно, вносят вклад в цветовое разнообразие окрасок рыб.

А.Л. Братцева



## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Вирусное маркирование позволяет обнаружить отдельные группы в пространстве последовательностей геномов вирусов, специфичных для синехококка

Viral tagging reveals discrete populations in *Synechococcus* viral genome sequence space. Li Deng, J. Cesar Ignacio-Espinoza, Ann C. Gregory et al. *Nature*. 2014. Vol. 513. No 7517. P. 242–245.

Микробы и вирусы являются движущей силой огромного количества процессов во всех экосистемах. Однако несмотря на повсеместную распространенность, их многообразие в природе только начинает полноценно изучаться. Разнообразие вирусов со специфичностью к определенному хозяину также изучено недостаточно. В ходе исследования, описанного в данной публикации, количественно оценивалось разнообразие вирусов со специфичностью к определенному хозяину методом вирусного маркирования: связывания вируса с клетками-хозяевами с целью высокопроизводительного скрининга и секвенирования. Был проведен скрининг порядка 107 видов тихоокеанских вирусов из одного образца воды, связанных со штаммом WH7803 цианобактерии синехококка. Вирусы с ДНК, помеченной флуоресцентным красителем, смешивали с клетками предполагаемого хозяина, чья ДНК предварительно помечалась изотопами. Инфицированные клетки собирали с помощью флуоресцентной точечной цитометрии. Затем легкие молекулы вирусной ДНК отделяли от тяжелых, уже зараженных молекул ДНК хозяина с помощью градиента плотности, после чего инфекционная вирусная ДНК подвергалась количественной амплификации для получения маркированных вирусных метагеномов. Метагеномный анализ выявил 97 изолированных популяций, 90 из которых составляли популяции миовирусов специфичных для синехококка, причем с большей вероятностью вирусы инфицировали клетки, а не адсорбировались на их поверхности. Были получены геномные данные для 42 других специфичных для WH7803 вирусов: 8 подовирусов, 1 сифовирус и 33 контига (частичных генома), не идентифицированных однозначно или не проявляющих сходства ни с одним из известных вирусных или бактериальных геномов. При метагеномном анализе специфичных для WH7803 вирусов в единичном образце морской воды было обнаружено, по меньшей мере, 26 неперекрывающихся групп последовательностей, так называемых «популяций» последовательностей вирусов с двухспиральной ДНК. Чтобы установить, соответствуют ли эти «популяции» отдельным видам, потребуется дополнительное исследование их полных геномов и биологических процессов. К этим вирусам относятся как уже известные цианофаги, так и вирусы новых типов, не изученные ранее. Относительное «обилие видов» этих «популяций» варьирует в пределах 0,06–18,2%, а нуклеотидная тождественность гомологичных генов — в пределах менее 1% внутри популяции, даже на участках с повышенной вариабельностью, и в пределах 42–71% между популяциями.

Анализ полученных экспериментальных данных позволяет считать, что данный метод вирусного маркирования является качественно новым подходом к изучению экологии вирусов и количественно отражает связь вирусных популяций и их геномов с их хозяевами. Метод вирусного маркирования позволяет отслеживать изменения вирусных популяций во времени и пространстве и выяснить, какие процессы обуславливают их структуру в живой природе.

А.Л. Братцева

### Формирование аксохорда у аннелид: новый взгляд на эволюцию нотохорда

Development of the annelid axochord: Insights into notochord evolution. Antonella Lauri, Thibaut Brunet, Mette Handberg-Thorsager, Antje H.L. Fischer, Oleg Simakov, Patrick R. H. Steinmetz, Raju Tomer, Philipp J. Keller, Detlev Arendt. *Science*. Vol. 345. No 6202. P. 1365–1368.

Происхождение хордовых активно обсуждается уже более ста лет, и одним из ключевых аспектов этого вопроса является появление нотохорда. У позвоночных нотохорд образуется из хордомезодермы — популяции клеток с уникальными молекулярными свойствами. В данном исследовании у эмбрионов морского беспозвоночного — аннелиды *Platynereis dumerilii* — была обнаружена популяция мезодермальных клеток, стабильно экспрессирующих ген *colA1* коллагена А. Методами микроскопии с суперразрешением было установлено, что эти клетки мигрируют под нейроэктодермой в направлении средней линии. Затем клетки сужались и вытягивались, причем площадь их не возрастала. В эту группу клеток мигрировали и встраивались дополнительные клетки из верхнего слоя мезодермы. Этот процесс напоминает формирование хордомезодермы. Мезодермальное происхождение изучаемых клеток было доказано методом направленного фотопереключения флуоресцентного белка *kikGR*.

С использованием конфокальной микроскопии и гибридизации *in situ* на тотальных препаратах удалось проанализировать профили экспрессии в клетках средней линии *Platynereis dumerilii*: клетки этой популяции экспрессировали комбинацию генов, специфичную для нотохорда.

Мечение фаллоидином и анализ экспрессии маркеров мышечной ткани показали, что после растяжения эти клетки средней линии дифференцируются и образуют продольную мышцу — так называемый аксохорд, располагающуюся, по данным иммунного мечения, между центральной нервной системой и осевым кровеносным сосудом и секретирующую коллагенозный матрикс. Были обнаружены поперечные мышцы, соединяющиеся с аксохордом. Сканирующая электронная микроскопия показала, что у взрослых червей аксохорд погружен в фиброзную оболочку вентрального нервного тяжа и сохраняет контакт с поперечной мускулатурой, так как уничтожение аксохорда лазером препятствует передвижению животных.

Реконструирующий анализ показал, что сократимые мезодермальные клетки средней линии существовали у двусторонне-симметричных предков *Platynereis dumerilii*. С использованием окрашивания фаллоидином удалось обнаружить аксохорд у представителей практически всех семейства аннелид.

Полученные результаты позволяют предположить, что клетки найденной популяции, путем вакуолизации и уплотнения дали начало нотохорду хордовых.

А.Л. Братцева

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Математика

**Потенциально-сингулярные решения  
3D-уравнений Эйлера  
для несжимаемой жидкости**

Potentially singular solutions of the 3D axisymmetric Euler equations. Guo Luo and Thomas Y. Hou. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 12968–12973.

Численно исследуется образование конечно-временной сингулярности в решении трехмерных гидродинамических уравнений Эйлера (УЭ) для несжимаемой жидкости в периодическом цилиндре с твердой границей. Нахождение первоначально гладких решений УЭ в трехмерной геометрии, которые за конечное время становятся сингулярными, является одной из фундаментальных задач гидродинамики несжимаемой жидкости. Поставленная 250 лет назад, эта задача тесно связана с задачей решения уравнений Навье-Стокса, которая отнесена Институтом Клэя к фундаментальным математическим проблемам тысячелетия, наряду с задачей Пуанкаре и др. Наличие сингулярного решения физически связано с образованием из первоначально гладкого течения несжимаемой жидкости «бесконечно быстро» вращающихся вихрей за конечное время. Эта проблема также тесно связана с возникновением турбулент-

ности в вязких течениях. Используя осевую симметрию задачи, УЭ решались численно на дискретной сетке меридиональной плоскости с адаптивным выбором пространственного и временного шага. Компьютерное моделирование показало развитие завихренности со скоростью, пропорциональной  $(t_s - t)^{-2.46}$ , где  $t_s = 0,0035056$  — характерный временной масштаб сингулярности. Локальный анализ также подтвердил наличие автомодельного взрывного возрастания решения (blowup). Моделирование прекратилось в момент времени  $\tau_2 = 0,003505$ , когда завихренность возросла в  $3 \cdot 10^8$  раз, а максимальное число узлов сетки превысило  $\sim 10^{25}$ . На всем протяжении вычислений наблюдалось сохранение четырех значащих цифр в величине вектора завихренности. Таким образом, численное моделирование доказывает существование класса вращательно-симметричных течений, из которых за конечное время возникают «бесконечно быстро» вращающиеся вихри. Вычисления также подтверждают возможность конечно-временного взрывного возрастания решений 2D-уравнений Буссинеска, описывающих движение стратифицированных течений жидкости с переменной плотностью в гравитационном поле. Решение задачи Буссинеска и ограниченной одномерной задачи для УЭ являются предметом отдельного исследования.

Г.В. Дедков

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

### Близость к магистральному шоссе и выбросы сажи из печей — важные факторы риска развития гипертонии у жительниц сельских районов Китая

Highway proximity and black carbon from cookstoves as a risk factor for higher blood pressure in rural China. Jill Baumgartner, Yuanxun Zhang, James J. Schauer, Wei Huang, Yuqin Wang, Majid Ezzati. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13229–13234.

В Китае и других азиатских странах концентрация твердых частиц (ТЧ) в воздухе в 10 раз и более превосходит рекомендуемые нормы ВОЗ (для взвешенных в воздухе твердых частиц с аэродинамическим диаметром меньше 2,5 мкм ( $ТЧ_{2,5}$ ) норма среднегодовой экспозиции — 10 мкг/м<sup>3</sup>, среднесуточной экспозиции — 25 мкг/м<sup>3</sup>). Основными причинами такого ухудшения экологической ситуации считаются увеличение загрязняющих атмосферу выбросов из растущей сети угольных электростанций и бурный рост числа автомобилей (по прогнозам, в следующие 20 лет ожидается увеличение числа автомобилей в 4 раза). Кроме того, почти половина всех китайских семей по-прежнему готовят пищу и обогревают жилища, используя сильно загрязняющие воздух уголь и топливную биомассу.

В данной статье авторы продолжают свои исследования воздействия взвешенных в воздухе твердых частиц  $ТЧ_{2,5}$  на артериальное давление женщин, живущих в сельских районах Китая. Они отмечают, что загрязнение воздуха ТЧ различного происхождения является важнейшим фактором, угрожающим здоровью людей, и вносит основной вклад в антропогенное изменение климата. Кроме того, авторы отмечают, что как независимое, так и совместное воздействие на здоровье людей компонентов ТЧ из разных источников пока еще мало изучено.

Для исследования было отобрано 280 женщин возрастом от 25 до 90 лет (среднее значение — 51,9 лет) из шести деревень в предгорьях Гималаев, расположенных вдоль магистрального шоссе Юньнань-Тибет. Все они использовали топливную биомассу для приготовления пищи и обогрева жилищ. Ученые применяли химические и оптические методы для анализа дневной экспозиции обследуемых женщин по  $ТЧ_{2,5}$  различного происхождения. Расстояние до шоссе было выбрано в качестве показателя степени загрязнения воздуха.

В ходе исследования зимой и летом измерялись артериальное давление, расстояние до крупных магистралей и суточная экспозиция для различных видов ТЧ из сажи кухонных печей и растворимых в воде органических аэрозолей (WSOM), образующихся в результате неполного сгорания биомассы. Помимо этого, в отдельной группе измерялись концентрации гопанов — специфических маркеров автомобильных выхлопных газов. Экспозиция по всем видам ТЧ летом была меньше, чем зимой.

Результаты исследования показывают, что для сельских жительниц Китая, использующих топливную биомассу, воздействие на артериальное давление чистой сажи в два с лишним раза больше, чем влияние WSOM или общей массы  $ТЧ_{2,5}$ . Выяснилось также, что одновременное присутствие автомобильных выхлопных газов и сажи вызывает еще больший рост артериального давления (влияние сажи на систолическое давление было почти в 3 раза больше у женщин, живущих возле магистрали). Эти результаты, по мнению авторов, могут быть полезны при разработке политики в области экологии, направленной на уменьшение загрязнения воздуха и улучшение здоровья населения в Китае и других развивающихся странах.

А.С. Кортаев

### Потери филогенетического разнообразия птиц различных сельскохозяйственных районов Южной Америки

Loss of avian phylogenetic diversity in neotropical agricultural systems. Luke O. Frishkoff, Daniel S. Karp, Leithen K. M'Gonigle, Chase D. Mendenhall, Jim Zook, Claire Kremen, Elizabeth A. Hadly, Gretchen C. Daily. Science. Vol. 345. No. 6202. P. 1343–1346.

Хорошо известно, что преобразование человеком природных местообитаний является основным фактором, вызывающим снижение биоразнообразия во всем мире. Гораздо менее исследован вопрос о том, как человеческая деятельность воздействует на филогенетическое древо жизни, давая преимущество одним эволюционным линиям и элиминируя другие. При этом важно учитывать и то, что разные типы преобразованных местообитаний обладают различной экологической емкостью, и то, что сами виды различаются по своей способности адаптироваться к нарушенным условиям. Для изучения этой комплексной проблемы, авторы статьи проанализировали совокупность данных по фауне птиц Коста-Рики, полученных за последние 12 лет (118 127 местонахождений, относящихся к 487 видам), разделив их по трем типам местообитаний — природные леса, территории экстенсивного земледелия (с большим разнообразием культур и частично сохранившейся древесной растительностью) и площади, занятые исключительно монокультурами. Результаты работы приводят к трем важным выводам. Во-первых, среди птиц действительно есть группы, способные процветать в нарушенных условиях — как правило, это молодые, близко родственные друг другу эволюционные линии с высокой скоростью диверсификации. Во-вторых, видовое разнообразие птиц мало различается в естественных лесах и в условиях экстенсивного сельского хозяйства (леса богаче видами лишь на 15%), однако резко падает в условиях монокультур (на 40% по сравнению с лесами). В-третьих, несмотря на почти столь же богатую, как в лесах авифауну, территории экстенсивного земледелия не в состоянии поддерживать существование древних по происхождению, филогенетически изолированных групп птиц, которые, таким образом, выживали только в лесах. Еще меньше древних и изолированных групп сохраняется в условиях монокультур. В итоге, территории экстенсивного земледелия поддерживают филогенетическую историю птиц на 600 млн лет более продолжительную, чем территории монокультур, а леса по этому параметру превосходят экстенсивные угодья еще на 300 млн лет вглубь филогенеза. Следовательно, формальное фаунистическое богатство не гарантирует полноценной охраны филогенетического разнообразия фауны. Именно поэтому охрана еще сохранившихся участков дикой природы, играющих роль «филогенетических рефугиумов» должна иметь во всем мире первоочередной приоритет.

В.Э. Скворцов



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

### Изучение роли нейтральной эволюции в формировании биогеографических паттернов у морских микроорганизмов при помощи моделирования

Biogeographic patterns in ocean microbes emerge in a neutral agent-based model. Ferdi L. Hellweger, Erik van Sebille, Neil D. Fredrick. *Science*. 2014. Vol. 345. No. 6202. P. 1346–1349.

В современной экологии продолжается дискуссия о сравнительном вкладе нейтральной эволюции (стохастическая модель) и отбора (селективная модель) в формирование видовой состава экосистем и, следовательно, в возникновение определенных биогеографических паттернов. Известно, впрочем, что эти два механизма не вполне исключают друг друга, и что удобной моделью для изучения их совместного влияния может служить сообщество микроорганизмов, обитающих в поверхностных слоях Мирового океана. Чтобы количественно оценить вклад нейтральной модели в эволюцию данного сообщества, авторы создали серию моделей, оперирующих 100 000 индивидуальными клетками бактерий и воспроизводящих их миграции, мутации, размножение и смерть в течение условных 100 000 лет. Данные, полученные в ходе моделирования, анализировались с помощью программы BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) и метагеномного метода; на их основе были также созданы аналоги биогеографических карт для различных этапов симуляции. Результаты исследования показывают, что нейтральная эволюция (нейтральные мутации, плюс дрейф генов) способны сами по себе создавать обособленные биогеографические единицы (провинции) и поддерживать их целостность. Периодически, некоторые провинции сливаются или поглощают друг друга, однако вслед за этим нейтральная эволюция приводит к образованию новых, причем структура биогеографического районирования всякий раз меняется. Таким образом, модель нейтральности способна приводить к сложной циклической динамике сообществ в глобальном масштабе. Модель демонстрирует также, что при определенных условиях микроорганизмы эволюционируют быстрее, чем водные течения успевают выровнять их видовой состав по всему океану. Это, по мнению авторов, — хороший аргумент против распространенной идеи, что «все живет везде» — напротив, следует ожидать, что океаническая биота реагирует на глобальные изменения условий весьма сложным образом. Модель, использованная в работе, содержит целый ряд упрощений, однако авторы считают ее перспективной и для исследования селективных процессов. Это потребует введения в модель связей между генами и экологическими функциями, что технически сложно, но все же, выполнимо уже сейчас.

*В.Э. Скворцов*

### Обширное наступление ледников в тропических Андах во время холодного Антарктического реверса

A major advance of tropical Andean glaciers during the Antarctic cold reversal. V. Jomelli, V. Favier, M. Vuille, R. Braucher, L. Martin, P.-H. Blard, C. Colose, D. Brunstein, F. He, M. Khodri, D. L. Bourles, L. Leanni, V. Rinterknecht, D. Grancher, B. Francou, J. L. Ceballos, H. Fonseca, Z. Liu, B. L. Otto-Bliesner. *Nature*. 2014. Vol. 513. No 11 P. 224–228.

По мнению многих исследователей, последнее крупное оледенение в тропических Андах совпало по времени с эпохой верхнего дриаса в Европе (Younger Dryas, 12 800–11 500 лет назад). Это мнение основано на ряде датировок ледниковых отложений, сделанных по уровню распада космогенных изотопов  $^{10}\text{Be}$  и  $^3\text{He}$ . Однако точность этого совпадения сейчас представляется сомнительной, поскольку недавно были получены новые данные о скорости образования вышеупомянутых изотопов под воздействием космических лучей, что требует заново проверить все ранее опубликованные датировки ледниковых морен и пересмотреть гипотезы о причинах, вызвавших наступление ледников. Авторы заново датировали восемь морен образованных обширным ледником Ritacubo Negro (Колумбия, Sierra Nevada del Cocuy), на поздних стадиях его последнего отступления. Свои результаты они сравнили с заново пересчитанными данными 246 датировок 47 ледниковых морен в северных тропических Андах (СТА) и южных тропических Андах (ЮТА). Взятые вместе эти данные, по мнению авторов, позволяют ответить на три основных вопроса: 1) когда происходили максимальные наступления ледников в СТА и ЮТА за последние 15 тыс. лет; 2) демонстрировали ли тропические Андские ледники синхронное наступление и отступление; 3) какие климатические механизмы ответственны за периодически наблюдавшиеся флуктуации ледников. Полученные результаты показывают, что ледники в СТА гораздо сильнее увеличивались в размерах во время холодного Антарктического реверса (14 500–12 900 лет назад), чем в эпоху верхнего дриаса. Изучение флуктуаций в расположении ледников демонстрирует общую тенденцию изменения размера ледников в СТА и ЮТА, причем данная тенденция в течение всего времени, охватывающего период холодного Антарктического реверса, совпадает с поведением других ледников в Южном полушарии (например, в Патагонии и Новой Зеландии). Эта синхронность позволяет предположить существование общей движущей климатической силы. Авторы считают, что эту роль сыграла изменчивость холодной Атлантической меридиональной циркуляции (АМЦ), на которую наложились увеличение концентрации в атмосфере диоксида углерода, возникшее в результате таяния льдов. Напротив, в эпоху верхнего дриаса СТА испытывали временное сокращение, вызванное внезапным локальным потеплением, возникшим в ответ на сокращение количества осадков в связи со сменой направления АМЦ. В целом, полученные данные свидетельствуют о том, что все ледники Южного полушария одинаково реагировали на похолодание, вызванное существованием холодного Антарктического реверса, которое продлилось значительно позднее конца эпохи верхнего дриаса.

*А.С. Коротяев*

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

### Экспериментальное доказательство межполушарного паритета гидроксил-радикала

Observational evidence for interhemispheric hydroxyl-radical parity. P. K. Patra, M. C. Krol, S. A. Montzka, T. Arnold, E. L. Atlas, B. R. Lintner, B. B. Stephens, B. Xiang, J. W. Elkins, P. J. Fraser, A. Ghosh, E. J. Hintsa, D. F. Hurst, K. Ishijima, P. B. Krummel, B. R. Miller, K. Miyazaki, F. L. Moore, J. Mühle, S. O'Doherty, R. G. Prinn, L. P. Steele, M. Takigawa, H. J. Wang, R. F. Weiss, S. C. Wofsy, D. Young. *Nature*. 2014. Vol. 513. No 7517. P. 219–223.

Гидроксил-радикал является важным для атмосферы окислителем, отвечающим за удаление оксидов азота и метана в тропосфере на высоте до 10–15 км. В работе впервые измерено отношение содержания гидроксил-радикала в Северном полушарии к Южному (NH/SH). Согласно прошлым оценкам, полученным методами компьютерного моделирования, для параметра предлагались значения от 0,85 до 1,4. Теперь авторами экспериментально установлено его значение  $0,97 \pm 0,12$ . Таким образом, впервые экспериментально доказан паритет гидроксил-радикала между Северным и Южным полушариями. Поскольку время жизни радикала OH около 1 с, а содержание низкое, его очень трудно измерить напрямую и тем более в масштабах планеты. В работе предложена методика определения содержания гидроксил-радикала на основе измерения метилхлороформа (CH<sub>3</sub>CCl<sub>3</sub>), который удаляет гидроксил-радикал из атмосферы полностью. Для расчета соотношения содержания гидроксил-радикала в Южном и Северном полушариях (NH/SH) собран огромный экспериментальный материал. Использованы данные двух наземных сетей лабораторий, а также летающей лаборатории, оборудованной специально для целей эксперимента. Дополнительно проведены компьютерные расчеты с помощью модели трехмерного химического транспорта, которая, как было показано ранее, оправдала себя для расчетов межполушарного переноса при измерениях содержания гексафторида серы. Ранее считалось, что содержание гидроксил-радикала больше в Северном полушарии, чем в Южном, поскольку выброс оксидов азота там выше из-за транспорта, систем отопления и промышленных объектов. Как показано в статье, это предположение не оправдалось. Полученный результат поможет лучше понять процесс кругооборота веществ, загрязняющих атмосферу, а также газов, вызывающих парниковый эффект, а значит, точнее предсказывать возможные изменения климата и окружающей среды на Земле.

Г.В. Хворых

### Граничные состояния контуров притирки перед разрушением антарктического ледникового шельфа

Boundary conditions of grounding lines prior to collapse, Larsen-B Ice Shelf, Antarctica. Larsen-B. M. Rebesco, E. Domack, F. Zgur, C. Lavoie, A. Leventer, S. Brachfeld, V. Willmott, G. Halverson, M. Truffer, T. Scambos, J. Smith, E. Pettit. *Science*. 2014. Vol. 345. No 6202. P. 1354–1358.

Системы зон притирки ледовых пластов, в которых происходит переход от ледников, лежащих на скальных породах, к плавающим льдинам, играют важную роль в регулировании ледовых потоков с материка. Стабильность антарктического шельфового ледника Larsen-B Ice Shelf (LiS-B) в период голоцена и его недавнее разрушение в марте 2002 г. с потерей 3250 км<sup>3</sup> плавучего льда подтверждают, по мнению авторов, высокую чувствительность шельфовых ледников к потеплению и обуславливают актуальность изучения контуров притирки. Одним из источников информации служат продукты седиментации осадочных проб из лимана морского дна, которые образовались после разрушения ледника и дают представление о его истории. Для данного анализа были использованы морские геофизические данные 2006 г., свидетельствующие о дугообразной форме и сложном составе осадочных пород зоны притирки в передней части Crane Fjord. Радиоуглеродная хронология морских отложений указывает на потерю контакта льда с морским дном около 12 000 лет назад. Предыдущие исследования и морфологическое картирование фьорда позволяют предположить, что зона притирки ледовых пластов ледника Crane Fjord до 2002 г. находилась внутри фьорда и не отступала дальше до момента разрушения ледника. Это означает, что разрушение ледового шельфа LiS-B может быть вызвано реакцией на поверхностное потепление, и подтверждает предположение о том, что именно поверхностные процессы ответственны за распад LiS-B. После его разрушения значительно ускорилось движение притоковых ледников, питающих LiS-B с материка. В работе приведены обширные морфологические данные о геометрии, структуре и эволюции контуров притирки LiS-B.

Результаты работы свидетельствуют о нестабильности арктических шельфовых ледников и о необходимости их дальнейшего изучения, несмотря на труднодоступность, материально-технический риск и конкуренцию за ресурсы.

Г.В. Дедков

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Прочие естественные и точные науки

### Незаконная добыча слоновой кости приводит к повсеместному снижению численности популяций африканских слонов

Illegal killing for ivory drives global decline in African elephants. George Wittemyer, Joseph M. Northrup, Julian Blanc, Iain Douglas-Hamilton, Patrick Omondi, Kenneth P. Burnham. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13117–13121.

Незаконная торговля дикими животными и получаемой из их туш продукцией приобретает во всем мире масштабы, угрожающие существованию коммерчески ценных видов. Помимо глобальных потерь биоразнообразия, она негативно влияет на функционирование экосистем, здоровье людей и социальную экономику. Однако сокращение численности животных в результате браконьерства носит скрытый характер и с трудом поддается количественному учету.

В данной работе сделана попытка разделить количественный вклад браконьерства и природных причин в смертность слонов из интенсивно изучаемой кенийской популяции, обитающей на территории заповедного комплекса Замбару (Samburu). Исследование базировалось на точном подсчете числа мертвых туш и детальном анализе демографического спектра данной популяции.

По результатам локального исследования — на основе данных по учету мертвых животных в рамках Конвенции СИТЕС/SITES — были созданы прогностические модели для трех крупных регионов (Южная, Восточная и Центральная Африка) и для всего африканского

континента. Для экстраполяции данных использовались две модели — эмпирическая и квазибиномиальная. Было показано, что общее снижение численности слонов, вызванное браконьерством, началось в Африке в 2010 г. и достигло максимума в 2011 г., когда нелегальный отстрел составил около 8% от общей смертности, что в пересчете на весь континент означает гибель около 40 000 животных и сокращение общей численности вида на 3%. Предварительные данные за 2013 г. показывают, что бесконтрольная добыча бивней продолжается.

Падение численности слонов обусловлено тем, что их гибель от рук браконьеров уже превысила репродуктивный потенциал вида. Наибольшей опасности подвергаются лесные популяции слонов в Центральной Африке, которые испытывают постоянное сокращение численности уже в течение 10 лет. Саванные популяции вида выглядели относительно стабильными в период 2002–2009 гг., после чего и здесь началось снижение численности. Активизация браконьерства в Африке, и в частности, Замбару, коррелирует с уровнем цен на слоновую кость на местном черном рынке; особенно велика доля нелегального экспорта бивней в Китай.

Результаты исследования дают самую достоверную на сегодняшний день количественную оценку уровня нелегальной добычи слоновой кости и доказывают, что нынешний уровень потребления этого продукта неприемлем. Подход, опробованный в работе, создает солидный методический базис для выявления скрытых причин повышенной смертности у животных и понимания особенностей демографии у видов, находящихся под угрозой исчезновения.

В.Э. Скворцов

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Грелин способствует образованию жиров в печени посредством активации сигнального пути mTOR-PPAR $\gamma$

Ghrelin promotes hepatic lipogenesis by activation of mTOR-PPAR $\gamma$  signaling pathway. Ziru Li, Geyang Xu, Yan Qin, Chao Zhang, Hong Tang, Yue Yin, Xinxin Xiang, Yin Li, Jing Zhao, Michael Mulholland, Weizhen Zhang. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13163–13168.

В предыдущих исследованиях было показано, что грелин стимулирует ассимиляцию и катаболизм калорийных питательных веществ посредством активации центральной нервной системы (ЦНС). Однако его влияние на метаболизм жиров в печени остается во многом неизвестным.

Антагонисты рецепторов грелина или делеция его гена существенно уменьшают жировую дегенерацию печени, связанную с ожирением, подавляя образование жиров *de novo*, а экзогенный грелин стимулирует образование жиров и обуславливает их накопление в печени у мышей.

Эффекты грелина обусловлены прямой активацией его рецепторов на поверхности гепатоцитов. Клеточная культура гепатоцитов реагирует на воздействие грелина повышением содержания жиров и активацией генов, связанных с синтезом липидов.

Грелин усиливал фосфорилирование белка S6, который в культуре клеток гепатоцитов — активируется через сигнальный путь, однако у млекопитающих этот путь блокируется антибиотиком рапамицином (mTOR). В то же время антагонисты рецепторов грелина снижали фосфорилирование S6 в печени db/db мышей с диабетом. Блокирование сигнального пути mTOR рапамицином заметно ослабляло грелин-индуцированную активацию липогенеза в гепатоцитах, в то время как активация сигнального пути mTOR делецией в TSC1 усиливала липогенез в печени. Активация липогенеза в гепатоцитах, индуцированная грелином, происходит через сигнальный путь mTOR, который стимулирует пролифератор-активируемые рецепторы пероксисом  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ). Стимулирующий эффект грелина на липогенез в печени был значительно ослаблен антагонистами PPAR $\gamma$  в культуре гепатоцитов и в PPAR $\gamma$ -дефицитных мышцах. Авторы работы отмечают, что грелин активирует рецепторы гепатоцитов для стимуляции липогенеза, используя механизм, который затрагивает сигнальный путь mTOR-PPAR $\gamma$ .

А.С. Боголюбов

## Эффективная репликация парамиксовирусов независимо от полной укладки шести $\alpha$ -спиральной стержневой структуры белков слияния

Efficient replication of a paramyxovirus independent of full zippering of the fusion protein six-helix bundle domain. Melinda A. Brindley, Philippe Plattet, Richard Karl Plemper. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. E3785–E3794.

Вирусы с оболочкой, такие как ВИЧ и представители семейства парамиксовирусов, используют для заражения метастабильный белковый механизм осуществляющий слияние вирусной оболочки с клеточной мембраной. Отличительной особенностью гликопротеинов этих патогенов, отвечающих за слияние мембран, является их специфический рефолдинг в термодинамически высокостабильный стержневой комплекс, состоящий из шести антипараллельных  $\alpha$ -спиралей. Считается, что эта структура отвечает за расширение или раскрытие пор.

Авторы работы вносили мутации в белок слияния парамиксовирусов (F), чтобы проверить это предположение. В работе получены ковалентно-сжатые рекомбинантные формы белка F, которые предположительно не способны полностью свернуть и закрыть стержневую структуру, состоящую из шести  $\alpha$ -спиралей. Несколько кандидатных связей между  $\alpha$ -спиралями образовывались эффективно, давая в результате тримеры белка F, и комплексы более высокого порядка, содержащие ковалентно-связанные димеры.

Полученные комплексы белка F были способны эффективно встраиваться в рекомбинантные вирионы и конформационно перестраивать их изнутри, переводя в состояние, которое наблюдается после слияния мембран. Причем производилось это как без временного, так и без постоянного разрушения дисульфидных связей. Комплексы белка F эффективно образовывали поры для слияния, что было подтверждено проверкой репликации и количественными оценками результатов иммунопреципитации синцитиальных форм при слияниях клетка-клетка и вирус-клетка. Комплементарное слияние этих мутантов мономерным вариантом белка F, неспособным осуществлять слияние мембран, приводило к образованию на поверхности клеток гетеротримеров, содержащих единственную дисульфидную связь со способностью к слиянию, сравнимую с белком F дикого типа. Таким образом, полное «закрывание» шести- $\alpha$ -спиральной стержневой структуры не требуется для заражения клетки. Авторы работы считают, что результаты могут быть использованы для разработки стратегий предотвращения проникновения вируса в клетку.

А.С. Боголюбов



# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Непосредственное наблюдение кальций-зависимых нарушений фолдинга на уровне отдельных молекул у нейронального кальциевого сенсора-1 человека

Direct single-molecule observation of calcium-dependent misfolding in human neuronal calcium sensor-1. Pétur O. Heidarsson, Mohsin M. Naqvi, Mariela R. Otazo, Alessandro Mossa, Birthe B. Kragelund, Ciro Cecconi. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13069–13074.

Нейродегенеративные заболевания тесным образом связаны с нарушениями пространственной структуры белков, поэтому для понимания особенностей их патогенеза необходимо изучение механизмов, лежащих в основе структурных изменений в белках, и путей, приводящих к образованию состояний с неправильной конформацией. В настоящей работе авторы использовали оптический твизер (физическое вычленение на микроуровне) единичных молекул для прямого наблюдения за нарушением фолдинга у нейронального кальциевого сенсора-1 человека — белка, участвующего в высвобождении нейромедиаторов и ассоциированного с тяжелыми неврологическими заболеваниями. Авторам удалось выявить две траектории нарушения фолдинга, ведущие к двум различным конформациям, отличающимся кинетическими параметрами. Образование обеих конформаций протекает через одно и то же промежуточное состояние и конкурирует с процессом нормального фолдинга по кальций-зависимому пути. Относительная вероятность возникновения каждой из траекторий может искусственно регулироваться через уровень релаксации приложенной силы, что дает беспрецедентную возможность контролировать поверхность свободной энергии молекулы в режиме реального времени. Эксперименты с постоянным значением приложенной силы, в сочетании со скрытым анализом Маркова, позволили описать кинетические параметры состояний с нарушенной конформацией как при физиологических, так и при аномальных значениях концентрации ионов кальция. Авторы выяснили, что повышение концентрации ионов  $Ca^{2+}$  увеличивает время существования неправильно свернутых молекул белка и уменьшает скорость нормального фолдинга, приводящего к образованию нативной конформации, — явление, весьма примечательное для такого белка, как кальциевый сенсор. Авторы предполагают наличие у нейронального кальциевого сенсора-1 многомерного пересеченного ландшафта поверхности свободной энергии и делают заключение о существовании прямой взаимосвязи между нарушением фолдинга белка и аномалиями в регуляции концентрации  $Ca^{2+}$ , что может играть важную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний. Результаты исследования могут поэтому иметь большое значение для разработки методов лечения таких болезней.

И.М. Мохосоев

## Лимфоидные клетки врожденного иммунитета регулируют гликозилирование эпителиальных клеток кишечника

Innate lymphoid cells regulate intestinal epithelial cell glycosylation. Yoshiyuki Goto, Takashi Obata, Jun Kunisawa, Shintaro Sato, Ivaylo I. Ivanov, Aayam Lamichhane, Natsumi Takeyama, Mariko Kamioka, Mitsuo Sakamoto, Takahiro Matsuki, Hiromi Setoyama, Akemi Imaoka, Satoshi Uematsu, Shizuo Akira, Steven E. Domino, Paulina Kulig, Burkhard Becher, Jean-Christophe Renauld, Chihiro Sasakawa, Yoshinori Umetsaki, Yoshimi Benno, Hiroshi Kiyono. Science. 2014. Vol. 345. No 6202. P. 124009–124011.

Иммунная система слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) должна одновременно защищать от патогенов и поддерживать гомеостаз с кишечной микробиотой, так как она необходима для организма. Поддержание микробиоты требует гликозилирования поверхностных клеток эпителия остатками фукозы. Эпителиальное фукозилирование осуществляется с помощью фермента фукозилтрансферазы 2 (Fut2). Полиморфизмы в гене Fut2 у людей связаны с различными заболеваниями. Механизмы, лежащие в основе эпителиального фукозилирования в ЖКТ изучены недостаточно. Чтобы исследовать роль лимфоидных клеток врожденного иммунитета (ILCs) в данном процессе, были использованы генетически модифицированные мыши, у которых отсутствовали гены, связанные с развитием и функционированием ILCs. Оказалось, для экспрессии Fut2 и последующего эпителиального фукозилирования в ЖКТ необходимы лимфоидные клетки врожденного иммунитета третьего типа (ILC3), которые экспрессируют транскрипционный фактор ROR $\gamma$ t, интерлейкин-22 (IL-22) и лимфотоксин (LT). Для экспрессии IL-22 клеткам ILC3 требовались бактерии комменсалы, в то время как LT экспрессировался вне зависимости от них. При отсутствии IL-22 или LT наблюдалось ухудшение фукозилирования эпителия. Для выявления физиологической функции эпителиального фукозилирования, использовалась модель инфицирования мышей с недостатком Fut2 патогеном *S. typhimurium*. Таким образом, продемонстрирована важная роль цитокинов IL-22 и LT, продуцируемых ILC3 — для регуляции фукозилирования клеток кишечного эпителия. Также были раскрыты новые детали системы гликозилирования и гомеостатических ответов в кишечнике, и показано, что фукозилирование эпителия клетками ILC3 защищает хозяина от проникновения *S. typhimurium* в кишечник. Регуляция гликозилирования эпителия иммунными клетками может предотвратить новые способы лечения или предотвращения инфекционных заболеваний у людей.

И.Н. Шандарин

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Подавление репликации вируса болезни Борна с помощью эндогенных борнавирус-подобных элементов из генома *Ictidomys tridecemlineatus*

Inhibition of Borna disease virus replication by an endogenous bornavirus-like element in the ground squirrel genome. Kan Fujino, Masayuki Horie, Tomoyuki Honda, Dana K. Merriman, Keizo Tomonaga. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13175–13180.

Геномы животных содержат эндогенные вирусные последовательности, такие как эндогенные ретровирусы и ретротранспозоны. Недавно было обнаружено, что в геномах многих позвоночных также могут находиться последовательности неретроидных вирусов. Борнавирусы принадлежат к семейству *Mononegavirales*, и в геномах многих млекопитающих оставили эндогенные фрагменты, которые носят название «эндогенные борнавирус-подобные элементы» (ЭБП). Яркой особенностью этих ЭБП является то, что они содержат относительно длинные открытые рамки считывания (ОРС), кодирующие аминокислотные последовательности высокоомологичные белкам ныне существующих борнавирусов. Более того, некоторые ЭБП, имеющие происхождение от нуклеопротеина борнавирусов (ЭБПН), могут быть транскрибированы в мРНК и, возможно, транслированы в белки. Эти особенности позволяют авторам работы проводить спекуляции, что ЭБП могут функционировать как гены «реквизированные» клеткой. ЭБПН элемент в геноме *Ictidomys tridecemlineatus* (itEBLN) кодирует ОРС с идентичностью аминокислотной последовательности 77% по отношению к нуклеопротеину современного борнавируса. Авторы работы клонировали itEBLN и исследовали возможность его участия в репликации вируса болезни Борна (ВББ). С помощью методов флуоресцентной микроскопии, иммунофлуоресценции и иммунопреципитации авторы показали, что itEBLN, но не ЭБПН человека, локализуется с «вирусными фабриками» в ядрах зараженных клеток, способен оказывать влияние на активность полимеразы ВББ и включается в состав вирусного рибонуклеопротеина. Эти результаты показывают, что, подобно некоторым эндогенным ретровирусам, itEBLN может подавлять инфекцию родственных вирусов *in vivo*.

А.С. Боголюбов

## *Staphylococcus aureus* секретирует уникальный класс ингибиторов сериновых протеиназ нейтрофилов

*Staphylococcus aureus* secretes a unique class of neutrophil serine protease inhibitors. Daphne A. C. Stapels, Kasra X. Ramyar, Markus Bischoff, Maren von Köckritz-Blickwede, Fin J. Milder, Maartje Ruyken, Janina Eisenbeis, William J. McWhorter, Mathias Herrmann, Kok P. M. van Kessel, Brian V. Geisbrecht, Suzan H. M. Rooijakker. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13187–13192.

Нейтрофилы задействованы в процессах избавления от инфекций, которые вызывает хорошо известный патоген человека *Staphylococcus aureus*.

Авторы работы сообщают об обнаружении семейства белков, которые выделяет *S. aureus* в процессе своей жизнедеятельности. Эти белки способны ингибировать активность сериновых протеиназ нейтрофилов (СПН): нейтрофил-эластазы (НЭ), протеиназы 3 и катепсина G. Исследователи показали, что СПН, но не другие родственные сериновые протеиназы, специфически блокируются белком внеклеточной адгезии (Еар) и его функционально неродственными гомологами ЕарН1 и ЕарН2.

Супернатант культуры *S. aureus* дикого типа (WT) в стационарной фазе, содержащий белки *ear*, полностью ингибировал все три СПН, а супернатант культуры тройного мутанта по генам *ear*, практически полностью утрачивал эту способность.

Значениям констант ингибирования СПН белками *ear* имеют низко-наномолярный порядок, как было показано с помощью метода изотермальной титриметрической колориметрии. Белки Еар в целом необходимы *S. aureus* для ингибирования СПН *in vitro* и способствуют развитию стафилококковой инфекции *in vivo*.

Авторы исследования предполагают, что гены *ear* могут дифференциально экспрессироваться клетками *S. aureus* в процессе инфекции, что дает патогену больше возможностей блокировать СПН. Кристаллическая структура комплекса ЕарН1 с НЭ показала, что молекулы Еар составляют уникальный класс нековалентных ингибиторов протеаз, которые закупоривают каталитическую щель СПН.

Данные, полученные в работе, расширяют представления о сложном процессе патогенеза *S. aureus* и создают возможности для разработки новых стратегий лечения воспалительных реакций, связанных с избыточной активностью СПН. Кроме того, следует отметить, что белки Еар могут служить моделью для дизайна синтетических ингибиторов СПН.

А.С. Боголюбов

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## «Внезапный» анализ характеризует динамику колебаний свободной энергии раковых клеток, претерпевающих изменение эпителий-мезенхима

Surprisal analysis characterizes the free energy time course of cancer cells undergoing epithelial-to-mesenchymal transition. Sohila Zadran, Rameshkumar Arumugam, Harvey Herschman, Michael E. Phelps, R.D. Levine. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13235–13240.

Изменение эпителий-мезенхима (ИЭМ) запускает инвазивный и метастазирующий характер многих форм рака эпителиального происхождения. Механизм находящийся в основе ИЭМ не полностью понятен.

Авторы работы использовали сложный метод, разработанный на основе теории информации Клода Шеннона, который они называют «внезапным» анализом (ВА). Этот аналитический метод используется для выявления двух основных фенотипов в образцах мРНК, отобранных через определенные временные интервалы из раковых клеток легкого и поджелудочной железы в состоянии ИЭМ, индуцированном белком TGF- $\beta$ 1. Исследование данных, соответствующих этим двум фенотипам, показывает, что ИЭМ представляет собой перепрограммирование здоровых клеток, происходящее в несколько этапов. Оно включает в себя инициацию, созревание и стабилизацию, которые коррелируют с изменениями клеточного метаболизма.

По мнению авторов работы, ВА характеризует временные изменения свободной энергии уровней экспрессии, происходящие в процессе изменения, для чего используются две переменные состояния. Наблюдаемый рельеф поверхности изменения уровня свободной энергии во время ИЭМ для клеток рака легкого предполагает существование некоего стабильного промежуточного состояния. Авторы исследования объясняют эти результаты наличием предложенной ранее стадии созревания.

Используя метод измерения уровня АТФ в одиночной клетке, исследователи продемонстрировали, что ИЭМ в клетках легкого, индуцированное TGF- $\beta$ 1, особенно во время стадии созревания раковых клеток, совпадает по времени с метаболической перестройкой, приводящей к повышению уровня цитозольного АТФ.

По мнению авторов работы, ВА также характеризует абсолютные уровни экспрессии мРНК и таким образом позволяет оценить состояние гомеостаза транскрипционной системы во время ИЭМ.

А.С. Боголюбов

## Проникновение и связывание местных анестетиков и противоэпилептических лекарств с бактериальным потенциал-зависимым натриевым каналом

Local anesthetic and antiepileptic drug access and binding to a bacterial voltage-gated sodium channel. Céline Boiteux, Igor Vorobyov, Robert J. French, Christopher French, Vladimir Yarov-Yarovoy, Toby W. Allen. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13057–1362.

Потенциал-зависимые натриевые каналы высших животных (Nav) контролируют передачу нервного сигнала и являются ключевыми мишенями для обезболивающих средств местного действия, противоэпилептических препаратов и других лекарств, применяемых при лечении широкого спектра заболеваний. Бактериальные Nav, строение которых сейчас хорошо известно, также обладают чувствительностью к местным анестетикам и противоэпилептическим средствам, что делает их удобной моделью для изучения молекулярных механизмов взаимодействия натриевых каналов с лекарствами. В частности, уже было показано, что бактериальные каналы не подвергаются быстрой инактивации по механизму «навесной крышки», как это происходит в соответствующих каналах у эукариот. В настоящей работе были исследованы молекулярные механизмы взаимодействия липофильных лекарств с клеточной мембраной бактерии *Arcobacter butzleri*, у которой пространственная структура канала NavAb недавно была изучена с помощью рентгеноструктурного анализа. Взаимодействие моделировалось с помощью метода молекулярной динамики (мультимикросекундная траектория, в условиях водной среды (TIP3P), в явно заданном виде). Белок NavAb (база данных PDB, 3DVY) был погружен в бислой дилапидоилфосфатидилхолина в солевой среде, содержащей 150 мМ NaCl. Расчеты молекулярной динамики осуществлялись в силовом поле CHARMM с использованием программного пакета Anton. Результаты моделирования показали высокоаффинное связывание молекул бензокаина (местного анестетика) с остатком фенилаланина-203 (F203), который у млекопитающих соответствует остатку фенилаланина, обозначаемому как FS6 и располагающемуся в спирали S6 домена IV натриевого насоса. Было выявлено также связывание бензокаина и с некоторыми низкоаффинными участками, которые, как предполагается, ответственны за стабилизацию канала в различных состояниях. Другой липофильный агент — фенитоин (противоэпилептический препарат) демонстрирует различную степень связывания, преимущественно с мембраной и границей раздела белок-вода. По значениям минимумов свободной энергии были выявлены два пути проникновения лекарств через поры: путем латеральной фенестрации через липидную фазу, или же непосредственно из водного раствора через внутриклеточно активируемые каналы, хотя последние и оставались все время закрытыми. Результаты исследования позволяют глубже понять механизмы ингибирования Nav лекарственными препаратами, что необходимо для дальнейшего совершенствования синтетических лекарств.

Н.Т. Молдогазиева

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Синаптические и анатомические процессы, лежащие в основе создания эфферентных копий сигналов моторной коры в слуховой коре мозга

A synaptic and circuit basis for corollary discharge in the auditory cortex  
David M. Schneider, Anders Nelson, Richard Mooney. *Nature*. 2014. Vol. 513. No 7517. P. 189–205.

Принято считать, что знания об окружающем мире — это производная ощущений, обеспечиваемых органами чувств и передающихся в соответствующие области коры головного мозга (слуховую, зрительную и т.д.). Также известно, что сенсорные области мозга согласуют поступающие извне сигналы с копиями моторных команд, что позволяет подстраивать восприятие под особенности текущих движений. В частности, существуют связи слуховых и моторных областей коры мозга, объясняющие влияние активности нейронов моторной коры на характеристики работы слуховой коры. У млекопитающих данная связь является общей чертой строения мозга. Поступление сигналов от моторной коры мозга к слуховой, по-видимому, играет решающую роль в развитии нормального слуха и некоторых форм поведения (таких как речь и музыка), требующих умения слушать и предвосхищать события. Возможно, что в случае психопатологии эти же механизмы способствуют появлению галлюцинаций. В то же время синаптические и анатомические механизмы, лежащие в основе влияния моторных команд на активность нейронов слуховой коры, известны лишь в общих чертах. Применение методики регистрации мембранного потенциала нейронов в ходе подвижной деятельности мышей позволило выявить, что активность нейронов слуховой коры подавляется до и во время движения, отчасти благодаря повышенной активности парвалбумин-положительных интернейронов самой слуховой коры. Электрофизиологические и оптогенетические исследования, позволяющие нарушить или имитировать нормальную работу отдельных зон моторной коры, показали, что изменения активности в слуховой коре происходят под влиянием подгруппы нейронов вторичной моторной коры, которые иннервируют слуховую кору и активны во время выполнения движений. Полученные данные могут служить основой для объяснения синаптических и анатомических механизмов формирования эфферентных копий моторных сигналов, которые лежат в основе нормального слухового восприятия и тех форм поведения, в которых используется слуховая информация.

А.А. Созинов

## Гипергликемия при диабете II типа у грызунов вызывается инсулин-резистентностью альфа-клеток поджелудочной железы

Hyperglycemia in rodent models of type 2 diabetes requires insulin-resistant alpha cells. Young Lee, Eric D. Berglund, Xinxin Yu, May-Yun Wang, Matthew R. Evans, Philipp E. Scherer, William L. Holland, Maureen J. Charron, Michael G. Roth, Roger H. Unger. *PNAS*. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13217–13222.

Актуальность настоящего исследования продиктована широким распространением сахарного диабета II типа, связанного с нездоровым питанием, который постепенно приобретает характер эпидемии. У больных с сахарным диабетом II типа наблюдается потеря чувствительности клеток к инсулину и, как следствие, повышение концентрации инсулина и глюкозы в сыворотке крови. Настоящая работа посвящена выявлению роли глюкагона в возникновении диабета II типа под воздействием вида питания и генетических факторов у грызунов, страдающих ожирением при скормливания им богатой жирами пищи (DIO — high-fat-diet-induced obese), или же имеющих дефектный лептиновый рецептор (LepR<sup>-/-</sup>), как в присутствии, так и в отсутствии рецепторов глюкагона (GcgRs). У мышей группы DIOиLepR<sup>-/-</sup>,GcgR<sup>+/+</sup> наблюдались: гиперинсулинемия, ожирение и повышенное содержание белка 1с, связывающего стерол-респонсивный элемент печени. Относительно мягкая форма диабета II типа возникала у мышей GcgR<sup>+/+</sup>, находящихся на богатой жирами диете, в то время как у мышей LepR<sup>-/-</sup>, GcgR<sup>+/+</sup> развивалась тяжелая форма диабета II типа. У мышей, дефицитных по глюкагоновому рецептору, не развивалось ни гиперинсулинемии, ни ожирения, ни повышения уровня мПНК для белка 1с. Введение инсулина мышам, находящимся на богатой жирами диете GcgR<sup>-/-</sup>, с целью спровоцировать у них гиперинсулинемию, вызванную потреблением богатой жирами пищи, приводило к ожирению и развитию сахарного диабета II типа с мягким течением. У животных группы LepR<sup>-/-</sup>, GcgR<sup>-/-</sup> гиперинсулинемия или гипергликемия не развивались. Аденовирусная трансфекция (заражение клеток генетическим материалом вируса) гена GcgR мышам группы GcgR<sup>-/-</sup>, LepR<sup>-/-</sup> вызывала тяжелую форму гиперинсулинемии и угрозу гипергликемии у мышей группы LepR<sup>-/-</sup>. Спонтанное исчезновение трансгена GcgR приводило к отмене гиперинсулинемии и гипергликемии. На основании полученных результатов авторы делают заключение о том, что при сахарном диабете II типа гипергликемия возникает вследствие персистирующей (постоянно сохраняющейся) высокой концентрации глюкагона, вырабатываемого инсулинрезистентными  $\alpha$ -клетками, и может быть предотвращена подавлением или блокадой действия глюкагона.

Н.Т. Молдогазиева



# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Глютоматергические нейроны паравентрикулярного гипоталамуса, синаптически связанные с нейронами парабрахиального ядра и экспрессирующие рецепторы MC4R, регулируют потребление пищи

MC4R-expressing glutamatergic neurons in the paraventricular hypothalamus regulate feeding and a resynaptically connected to the parabrachial nucleus. Bhavik P. Shah, LinhVong, David P. Olson, Shuichi Koda, Michael J. Krashes, Chianping Ye, Zongfang Yang, Patrick M. Fuller, Joel K. Elmquist, Bradford B. Lowell. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13193–13198.

Активация рецепторов меланокортина-4 (MC4R) как у грызунов, так и у людей, сдерживает потребление пищи и препятствует ожирению. Однако природа, расположение этих нейронов и направление их аксонов, несущих рецепторы меланокортина-4, остаются не известными. Каковы нейронные механизмы регуляции потребления пищи также неясно. Открытие этих механизмов привело бы к широким возможностям лечения ожирения. В настоящей работе было показано, что мыши, у которых отсутствовали рецепторы меланокортина-4 на так называемых SIM1 нейронах паравентрикулярного гипоталамуса, весили больше, имели большую массу жировых отложений и увеличенный линейный размер, а также страдали гиперфагией. Посредством удаления и повторной экспрессии рецепторов меланокортина-4 на сге-экспрессирующих нейронах, было установлено, что наличие этих рецепторов на нейронах паравентрикулярного ядра гипоталамуса является необходимым и достаточным условием для контроля потребления пищи, опосредуемого данными рецепторами. Удаление рецепторов меланокортина-4 только на глютаматергических нейронах паравентрикулярного гипоталамуса также приводило к увеличению общего веса тела, массы жировых отложений и линейного размера. Восстановление этих рецепторов на нейронах паравентрикулярного гипоталамуса предотвращало гиперфагию и ожирение. Аналогичные процедуры, проводимые на ГАМК-эргических нейронах, не имели таких последствий. По-видимому, рецепторы меланокортина-4 на ГАМК-эргических нейронах не участвуют в регуляции энергетического баланса. Реактивация аллеля гена рецепторов меланокортина-4 на ГАМК-эргических нейронах не приводила к снижению ожирения у мышей. Также было показано, что нейроны паравентрикулярного гипоталамуса, участвующие в регуляции потребления пищи, не экспрессируют такие нейропептиды, как окситоцин, кортикотропин-релизинг гормон, продинорфин и вазопрессин. Также удалось идентифицировать проекции этих глютаматергических нейронов. Важно, что эти возбуждающие нейроны паравентрикулярного гипоталамуса, имеющие рецепторы меланокортина-4, являются синаптически связанными с нейронами парабрахиального ядра, которое опосредует передачу висцеральной информации в передний мозг. Описанные взаимодействия составляют основу эффектов регуляции потребления пищи, опосредуемых рецепторами меланокортина-4, расположенных на нейронах паравентрикулярного гипоталамуса.

О.Е. Сварник

## Избыточная активация рецепторов кортикотропин-релизинг гормона (типа 1) и аквапорина-4 при гипоксии вызывает отек головного мозга

Overactivation of corticotropin-releasing factor receptor type 1 and aquaporin-4 by hypoxia induces cerebral edema. Shao-Jun Chen, Jia-Fang Yang, Fan-Ping Kong, Ji-Long Ren, KeHao, Min Li, Yuan Yuan, Xin-Can Chen, Ri-Sheng Yu, Jun-Fa Li, Gareth Leng, Xue-Qun Chen, Ji-Zeng Du. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13199–13204.

Приблизительно 140 млн людей во всем мире живут в районах, расположенных выше уровня 2500 метров, включая 8 млн, которые живут на Цинхай-Тибетском нагорье в Китае, средняя высота которого более 4000 метров. Существование на таких высотах требует физиологической адаптации, направленной на компенсацию снижения парциального давления кислорода. Согласно данным литературы у путешественников, которые поднимаются на слишком большие высоты или делают это слишком быстро, у людей со сниженным иммунитетом или в состоянии психологического стресса, гипоксия может вызывать горную болезнь с возможностью развития высокогорного отека головного мозга. Этот тип отека мозга потенциально опасен для жизни. Однако в настоящее время неизвестно, каковы механизмы, лежащие в основе отека мозга при гипоксии. В данной работе продемонстрировано, что гипобарическая гипоксия вызывает отек головного мозга у крыс и апоптоз нейронов, а также увеличивает экспрессию нейропептида кортикотропин-релизинг гормона (CRF), рецептора к кортикотропин-релизинг гормону типа 1 (CRFR1), белка каналов воды аквапорина-4 (AQP4) и эндотелина-1 (ET-1) в коре. Эти эффекты, за исключением увеличения экспрессии самого кортикотропин-релизинг гормона, могут быть заблокированы путем предварительного введения антагониста рецепторов кортикотропин-релизинг гормона типа 1. Также показано, что в структуре первичных астроцитов экспрессируются и рецептор кортикотропин-релизинг гормона типа 1, и аквапорин-4. В культуре первичных астроцитов экзогенный кортикотропин-релизинг гормон, действуя через свои рецепторы типа 1, запускает активацию сигнального пути цАМФ/протеинкиназа А, внутриклеточных ионов кальция и протеинкиназы С эпсилон (PKCε). Активация сигнального пути цАМФ/протеинкиназы А (PKA) вносит вклад в фосфорилирование и экспрессию аквапорина-4, что приводит к вбросу воды в астроциты и запуску экспрессии ET-1. В исследовании также использовали клетки линии CHO (клетки яичников китайского хомячка), трансфицированные рецепторами к кортикотропин-релизинг гормону типа 1 (CRFR1+) и аквапорин-4 (AQP4+). Было показано, что трансфекция этих клеток CRFR1+ и AQP4+ приводит к набуханию. Таким образом, можно сказать, что гипоксия вызывает в коре высвобождение CRF, который действует на рецепторы CRFR1, что, в свою очередь, запускает активацию сигнального пути цАМФ / PKA в корковых астроцитах и приводит к активации AQP4 и отеку мозга. На основании этих данных можно предположить, что поиски средства, предотвращающего развитие этого заболевания при гипоксии, должны быть направлены на белки рецепторов кортикотропин-релизинг гормона типа 1.

О.Е. Сварник

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Редкие аллели рецептора PPARG, связанные со сниженной активностью дифференциации адипоцитов, ассоциированы с повышенным риском диабета II типа

Rare variants in PPARG with decreased activity in adipocyte differentiation are associated with increased risk of type 2 diabetes. Amit R. Majithia et al. PNAS. 2014 Vol. 111. No 36. E13127-E13132

Клеточный гамма-рецептор PPARG, активирующий пролиферацию пероксисом, принимает важное участие в регуляции дифференциации адипоцитов. Он является мишенью для противодиабетических лекарств, основанных на тиазолидиндионе. Носители нормального аллеля рецептора PPARG имеют пониженную предрасположенность к диабету II типа. Наоборот, у представителей целого ряда семей, у которых когда-либо выявлялся мутантный, имеющий сниженную активность, аллель этого гена, наблюдаются резистентность к инсулину и липодистрофия. Чтобы проверить и дополнить эти ранее известные данные, было изучено 19 752 человека, имеющих разное этническое и географическое происхождение (европейцы, американцы европейского происхождения, жители Восточной Азии, жители Южной Азии, афроамериканцы и испаноговорящее население США). В пределах этой выборки 9070 человек были носителями мутантного фенотипа, а остальные 10 682 составили контрольную группу здоровых людей. В результате исследования среди испытуемых было выявлено 53 новых несинонимичных варианта, которые затрагивали транскрибируемые участки (из них две мутации вызывали преждевременную остановку синтеза PPARG), причем 49 вариантов были прежде неизвестны. Все мутации имели очень низкую частоту в мировой популяции. Только одна мутация в позиции rs1801282, связанная с заменой аланина на пролин в позиции 12 (в полипептидной цепи), имеет частоту больше 1% в любой из исследованных человеческих популяций, а 33 аллели пока вообще выявлены только у одного индивида каждый. Из оставшихся аллелей, доля большинства не превышала 0,6% в любой из сравниваемых групп. Биоинформационный анализ показал, что большинство мутаций вряд ли вызывают диабет II типа или же их вредный эффект очень ограничен. Поэтому был проведен специальный тест в условиях *in vitro*, в котором культура клеток преадипоцитов была трансформирована лентивирусами, содержащими мутантные аллели, после чего оценивалась скорость дифференциации преадипоцитов в адипоциты. Среди всех типов 41 аллель не подавлял дифференциальную активность преадипоцитов, 12 аллелей подавляли дифференциацию этих клеток в адипоциты. Про подавляющее влияние на синтез трех этих вариантов было уже известно из литературных данных, а девять оказались впервые обнаруженными вариантами. Во все клетки носителей аллелей, подавляющих дифференциальную активность преадипоцитов, был добавлен агонист росиглитазон, так как уже было известно, что тиазолидиндион не всегда приводит к стимуляции роста клеток, а добавление этого вещества стимулировало их рост. Но в случае нескольких мутаций (замена аргинина на гистидин в 140 позиции, замена глутамата на лизин в 217 позиции, замена тирозина на цистеин в 278 позиции замена метионин на изолейцин в 376 позиции), для этого потребовались повышенные дозировки стимулирующего вещества.

А.С. Коньков

## Геномные наблюдения проливают свет на происхождение и распространения вируса Эбола во время вспышки 2014 года

Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak. Stephen K. Gire, Augustine Goba, Kristian G. Andersen et al. Science. 2014. Vol. 345. No 6202. E1369-E1372.

Вирус Эбола, прежде называвшийся «заирским эболовирусом», является одним из пяти представителей семейства эболовирусов. Он проявляет себя как сильный патоген, который приводит к летальному исходу в 78% случаев. До недавнего времени случаи заболевания вирусом Эбола отмечались только в удаленных регионах Центральной Африки. Самая крупная вспышка эпидемии произошла в 1976 г. и затронула 318 человек. Нынешний всплеск заболевания произошел в Западной Африке. Первый случай заражения был зарегистрирован в феврале этого года в Гвинее. В марте эпидемия достигла Либерии. В мае она охватила Сьерра-Леоне, а в конце июля уже затронула Нигерию. К 19 августа 2014 г. зафиксировано 2240 случаев заражения, из которых 1229 закончились смертельным исходом. Это самая масштабная из известных эпидемий вируса Эбола, причем ее рост увеличивается экспоненциально. Всего за 34,8 дня число заболевших возросло в 2 раза. Захватываемые главные города Западной Африки болезнь грозит приобрести международный масштаб. Для исследования генотипа возбудителя этого заболевания были секвенированы 99 геномов вируса Эбола, взятых у 78 пациентов из правительственного госпиталя Кенемы в Сьерра-Леоне. Использовались четыре разных метода для создания геномных библиотек и две разные платформы для секвенирования. Эти образцы сравнивались с данными по трем опубликованным образцам этого года из Гвинеи. Было выявлено быстрое накопление изменчивости вируса как между разными носителями, так и у одного и того же носителя. Так при сравнении образцов из Сьерра-Леоне с гвинейскими была выявлена 341 замена (35 несинонимичных, 173 синонимичных, 133 замены в некодирующих областях). Тем не менее, показано, что современные разновидности вируса Эбола в Сьерра-Леоне и Гвинее восходят к одному и тому же источнику. Когда в исследование были вовлечены данные по двадцати геномам родственных штаммов вируса, которые вызывали сходные эпидемии в Центральной Африке в более ранние годы, то выяснилось, что современная разновидность вируса Эбола, скорее всего, произошла от его центральноафриканских штаммов. Нынешний штамм вируса Эбола из Сьерра-Леоне и Гвинеи, очевидно, возник в течение последнего десятилетия, и вероятно, он распространялся от человека к человеку без посредничества животных. Средний темп мутирования оценивается равным  $8 \times 10^{-4}$  заменам на локус в год. По мнению авторов статьи, результаты данной работы помогут улучшить диагностику и профилактику заболеваний, вызываемых этим вирусом, позволят отслеживать его новые формы и будут способствовать разработке эффективной терапии эболовирусных инфекций.

А.С. Коньков

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Пирин-содержащие инфламмосомы врожденного иммунитета распознают модификации Rho ГТФаз, вызванные бактериями

Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the PIRIN inflammasome. Hao Xu, Jieliang Yang, Wenqing Gao, Lin Li, Peng Li, Li Zhang, Yi-Nan Gong, Xiaolan Peng, Jianzhong Jeff Xi, She Chen, Fengchao Wang, Feng Shao. Nature. 2014. Vol. 513. No 7517. P. 237–241.

Активация каспазы 1, осуществляемая цитозольными инфламмосомными комплексами, защищает от патогенов, запуская пироптоз. Инфламмосомные комплексы регулируются посредством образ-распознающих рецепторов (PRR). Пирин, предположительно, один из PRR, способствует формированию активационного комплекса каспазы 1, связываясь с ASC, адапторным белком инфламмосомы. Пирин играет важную роль в процессах иммунитета. Мутации в гене MEFV, кодирующем пирин, вызывают аутовоспалительное заболевание, называемое семейная средиземноморская лихорадка (FMF). Тем не менее, физиологическая функция пирина остается неизвестной. В данной работе она исследуется, в частности, в отношении бактерии *Clostridium difficile* — основной причины инфекционной диареи. Главные вируальные факторы *C. difficile* — это секретируемые белковые токсины TcdA и TcdB, а также летальный токсин *C. sordellii* — TcdL. Они принадлежат большому семейству гликозилирующих токсинов, которые инактивируют Rho и/или Ras малые ГТФазы путем моногликозирования треонинового остатка, необходимого для связывания с ГТФазой. Иммуноблоттинг и другие методы позволили выявить, что рекомбинантный TcdB запускает активацию каспазы 1, продукцию интерлейкина  $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) и пироптоз в макрофагах костного мозга мышей. Было показано, что пирин регулирует активацию каспазы 1 в ответ на гликозильрование Rho ГТФазы цитотоксином TcdB. При этом TcdB не влияет на активность инфламмосом у трансгенных мышей с инактивированной гликозилтрансферазой. Далее было показано, что другие Rho инактивирующие токсины, включая аденилтрансферазы с FIC-доменом и ADP-рибозилирующий С3 токсин могут также активировать пириновые инфламмосомы. Rho ГТФазы являются прямой мишенью данных токсинов, которые модифицируют участки switch-I. Также установлено, что *Burkholderia cepacia* инактивирует малую ГТФазу RHOA, дезаминируя ее в положении Asn 41, в участке switch-I, и тем самым активирует инфламмосому. Подавление пирина интерферирующими РНК ингибирует активацию каспазы 1 и вызывает повышенное содержание *B. cepacia* в макрофагах, а также снижает легочное воспаление у мышей. Таким образом, пирин, связанный с заболеванием FMF, является специфическим иммунным сенсором к модификациям Rho ГТФаз, вызванных бактериями и регулирует активацию инфламмосом.

И.Н. Шандарин

## Нелитический путь распространения вируса, усиленный компонентами системы аутофагии

Nonlytic viral spread enhanced by autophagy components. Sara Whitney Bird, Nathaniel D. Maynard, Markus W. Covert, Karla Kirkegaard. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13081-13086.

Полиовирус использует литический путь распространения, хотя известны случаи его распространения нелитическим путем, требующим неканонической секреции цитозольного материала из клетки без ее лизиса. Механизм распространения полиовирусной инфекции нелитическим путем изучен недостаточно.

В данном исследовании была выдвинута гипотеза об участии компонентов системы аутофагии в распространении инфекции. Примечательно, что мембранные везикулы, индуцируемые при полиовирусной инфекции, и клеточные аутофагосомы обладают некоторыми ультраструктурными сходствами: пузырек с цитозольным содержимым покрыт двумя липидными бислоями; поздний эндосомальный белок LC3 с липидными модификациями и лизосомальный катепсин локализируются сходным образом. Аналогия прослеживается и в том, что, как и аутофагосомы, индуцированные полиовирусом везикулы при созревании приобретают деструктивные свойства за счет слияния с лизосомами и эндосомами. Методами покадровой количественной микроскопии удалось проследить распространение инфекционного цитоплазматического материала среди клеток в отсутствие лизиса. Были инфицированы гепатоциты человека линии Huh7-A-1. Часть популяции экспрессировала белок системы аутофагии LC3, маркированный GFP. При этом число клеток, экспрессирующих химерный белок, увеличивалось со временем в инфицированной популяции, но оставалось стабильным в контроле.

Стимуляция пути аутофагии лоперамидом и никардипином ускорила распространение вируса в культуре ткани и способствовала развитию патологий у мышей. Однако присутствие этих фармакологических агентов не повлияло на синтез вирусных белков в клетках, инфицированных в присутствии ингибитора синтеза РНК гуанидина. На проникновение вируса в клетки и накопление в них РНК эти соединения также не оказали непосредственного влияния. У инфицированных мышей при введении лоперамида усиливался паралич и повышалось содержание вирусных частиц в мышцах голени. Посредством аксонального транспорта вирус проникал в ЦНС, затем инфицировал мотонейроны, что приводило к их гибели.

Подавление белка LC3 аутофагии с помощью малой интерферирующей РНК препятствовало нелитическому распространению вируса. В клетках с нокаутом LC3 лоперамид не способствовал развитию инфекции, что подтверждает зависимость его действия от компонентов системы аутофагии.

Таким образом, был показан вклад пути аутофагии в неканоническую секрецию инфекционного материала и распространение вируса. Вероятно, и другие вирусы, не несущие оболочки, используют этот механизм для распространения нелитическим путем, что ведет к развитию патологий в инфицированном организме.

А.Л. Братцева

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Связь популяционных генетических вариаций и аутоиммунных заболеваний при активации Т-лимфоцитов у людей

Intersection of population variation and autoimmunity genetics in human T cell activation. Chun Jimmie Ye, Ting Feng, Ho-Keun Kwon, Towfique Raj, Michael Wilson, Natasha Asinowski, Cristin McCabe, Michelle H. Lee, Irene Frohlich, Hyun-il Paik, Noah Zaitlen, Nir Hacohen, Barbara Stranger, Philip De Jager, Diane Mathis, Aviv Regev, Christophe Benoist. Science. 2014. Vol. 345. No 6202. P. 1254665-1–1254665-9.

Активация Т-лимфоцита CD4+ антигеном приводит к его пролиферации, дифференцировке в эффекторные клетки и, в конечном итоге, запуску адаптивного иммунного ответа. Однако о вариациях в ответах Т-клеток CD4+ у разных людей, и о том, как генетические вариации влияют на характер и интенсивность этого ответа, известно мало. В ходе данного исследования у 348 добровольцев из стран Европы, Азии и Африки взяли образцы крови для генотипирования и выделения Т-клеток CD4+. Анализировали экспрессию генов Т-клеток CD4+ после активации различными цитокинами или дифференцировки их в фенотип TH17 (Т-хелперы 17). Такие условия позволяли выявить вариации в транскрипционных ответах Т-клеток у различных индивидов. Методом картирования eQTL были найдены генетические вариации в регуляторных элементах, обеспечивающих разнообразие транскриптов Т-лимфоцитов. Была показана высокая степень варьирования в транскриптах различных цитокиновых генов, при этом для них не было обнаружено генетической цис-регуляции. У генов цитокиновых рецепторов, напротив, наблюдалась меньшая вариабельность, но для них удалось обнаружить несколько eQTL. У людей африканского происхождения наблюдалась самая сильная активация цитокиновых генов семейства IL17 при TH17 клеточном ответе. Было найдено 39 локусов генетической цис-регуляции экспрессии генов. Компьютерный анализ позволил выявить генетические и молекулярные механизмы вариабельности при адаптивном иммунном ответе, который, как оказалось, имеет как генетические, так и средовые компоненты. Также были картированы одиночные нуклеотидные полиморфизмы (SNP), которые регулируют связывание транскрипционного фактора YY1, и, следовательно, активность энхансерного элемента, контролирующего ген IL2RA, связанный с аутоиммунными заболеваниями. Данная работа показывает, что при иммунном ответе в экспрессии генов, кодирующих цитокины, имеет место существенная популяционная разница. Дальнейшие исследования в данной области помогут понять генетические основы аутоиммунных заболеваний.

*И.Н. Шандарин*

## Фруктозо-1,6-дифосфатаза противодействует прогрессии почечной карциномы

Fructose-1,6-bisphosphatase opposes renal carcinoma progression. Bo Li, Bo Qiu, David S. M. Lee, Zandra E. Walton, Joshua D. Ochocki, Lijoy K. Mathew, Anthony Mancuso, Terence P. F. Gade, Brian Keith, Itzhak Nissim, M. Celeste Simon. Nature. 2014. Vol. 513. No 7517. P. 251–255.

Паренхиматозно-клеточная карцинома почки (clear cell renal cell carcinoma — ccRCC) является наиболее распространенной формой рака почек. Она характеризуется повышенным уровнем гликогена и образованием жировых отложений. Эти стойкие метаболические изменения ассоциируются со стабилизацией индуцируемых гипоксией факторов (hypoxia-inducible factors — HIF) после мутаций ван Хиппеля-Линдау (von Hippel-Lindau — VHL), которые наблюдаются в 90% опухолей ccRCC. Однако специфичная для почек делеция VHL у мышей не привела к возникновению ccRCC-специфичных метаболических фенотипов и образованию опухоли, что позволяет предполагать, что в этом процессе существуют дополнительные механизмы. Выполненное недавно крупномасштабное секвенирование привело к выявлению в подгруппе ccRCC потери нескольких ремоделирующих хроматин ферментов (включая, среди прочих, полибромо-1, SET домен-содержащий белок 2 и BRCA1-ассоциированный белок-1). Эти данные указывают на то, что, возможно, эпигенетические пертурбации вносят большой вклад в естественную историю этого заболевания. В данной работе авторы использовали метаболическое профилирование и анализ набора генов метаболизма и обнаружили, что фермент глюконеогенеза фруктозо-1, 6-бисфосфатаза (fructose-1,6-bisphosphatase 1 — FBP1) однозначно отсутствует в более чем 600 проанализированных опухолях ccRCC. Следует отметить, что локус FBP1 человека расположен на хромосоме 9q22, потеря которой ассоциируется с плохим прогнозом для пациентов с ccRCC. Так, по данным авторов, FBP1 ингибирует прогрессию ccRCC двумя способами. Во-первых, FBP1 катализирует реакцию, противоположную той, которая происходит в гликолитическом пути в клетках эпителия почечных канальцев и предположительно дает начало клеткам ccRCC, тем самым ингибируя потенциальный эффект Варбурга. Во-вторых, в дефицитных по белку-продукту VHL-гена в клетках ccRCC фермент FBP1 ограничивает пролиферацию клеток, гликолиз и пентозофосфатный путь независимым от проявления каталитической активности способом, а именно путем ингибирования функции HIF через взаимодействие с ингибиторным доменом HIF. Эта уникальная двойная роль белка FBP1 объясняет его отсутствие в ccRCC и отличает FBP1 от ранее идентифицированных опухолевых супрессоров.

*И.М. Мохосоев*



# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Дестабилизация транскрипта супрессора метастазов при связывании TARBP2 белка со шпильками структуры мРНК

Metastasis-suppressor transcript destabilization through TARBP2 binding of mRNA hairpins Hanani Goodarzi, Steven Zhang, Colin G. Buss, Lisa Fish, Saeed Tavazoie, Sohail F. Tavazoie. *Nature*. 2014. Vol. 513. No. 7517. P. 256–260.

Нарушение регуляции стабильности РНК играет важную роль при возникновении многих заболеваний. Например, известно, что сбои в регуляции на пост-транскрипционном уровне с участием микроРНК, которые нацелены на определенные элементы линейной последовательности мРНК, приводят к прогрессированию многих разновидностей рака. Для РНК характерна способность свертываться в пространственные структуры. Однако роль в развитии рака структурных элементов в мРНК остается неизученной. В данной работе авторы стремились идентифицировать пост-транскрипционные модуляторы стабильности мРНК при раке молочной железы, для чего провели измерения стабильности транскриптов по всему геному в слабо и высоко метастатических изогенных линиях рака молочной железы человека. Используя компьютерные инструменты для глобального поиска последовательностей и структур РНК, среди структурных элементов стабильности РНК авторы выявили семейство ГЦ-богатых структурных cis-регуляторных РНК-элементов, названных RSE. Они наблюдаются в избыточных количествах в транскриптах, для которых характерна пониженная стабильность в высоко метастазирующих клетках. Сочетая компьютерные и биохимические методы исследования, авторы идентифицировали белок TARBP2 (белок, связывающий двуцепочечную РНК), который участвует в процессинге микроРНК как трансфактор, связывающийся с семейством sRSE и подобными структурными элементами (вся эта группа называется TARBP2-связывающими структурными элементами -TBSE) в транскриптах. TARBP2 синтезируется в повышенных количествах в метастазирующих клетках и опухолях молочной железы у человека и нарушает стабильность транскриптов, содержащих TBSE. Эндогенный TARBP2 способствует инвазии метастазирующей клетки и ее колонизации, дестабилизируя транскрипты APP и ZNF395 — двух генов, которые ранее ассоциировались с болезнью Альцгеймера и Хантингтона, соответственно. Авторы впервые выявили, что эти гены являются новыми генами, супрессирующими метастазы при раке молочной железы. Продукт расщепления APP, внеклеточный амилоидный пептид, напрямую подавляет инвазию, в то время как ZNF395 транскрипционно репрессирует программу экспрессии гена, ассоциированного с метастазированием. Уровни экспрессии TARBP2, APP и ZNF395 при карциномах молочной железы у человека свидетельствуют в пользу их экспериментально выявленной роли при метастазах. Результаты работы указывают на прямое участие TARBP2 в регуляции экспрессии генов у млекопитающих. Было установлено, что регулируемая дестабилизация РНК через опосредуемое белками связывание структурных элементов мРНК может управлять прогрессией рака.

И.М. Мохосоев

## Лиганд- и мутационно-конформационная селекция в хемокиновом рецепторе CCR5, сопряженном с G-белком

Ligand- and mutation-induced conformational selection in the CCR5 chemokine G protein-coupled receptor. Ravinder Abrol, Bartosz Trzaskowski, William A. Goddard III, Alexandre Nesterov, Ivan Olave, Christopher Irons. *PNAS*. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13040–13045.

Хемокиновый рецептор CCR5 принадлежит семейству рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR). Отсутствие CCR5 обеспечивает резистентность людей к ВИЧ, поэтому данный рецептор является основной мишенью для предотвращения заражения ВИЧ. Однако при разработке противовирусного лекарства главную трудность представляет тот факт, что CCR5 имеет приблизительно 10–20 различных низкоэнергетических конформаций, каждая из которых способна по-разному связываться с лигандом, что может приводить к различным эффектам. Некоторые лиганды препятствуют взаимодействию ВИЧ с CCR5, среди них: Maraviroc (MVC), PF-23798 (PF), Aplaviroc (APL) и TAK-779 (TAK). С помощью новой методики GEnSeMBLE был проведен полный конформационный анализ различных вариантов расположения трансмембранных петель белка. Основой для анализа послужили экспериментальные и теоретические структурные данные о рецепторе. В результате анализа было получено примерно 11 млрд вариантов конформаций, из которых были отобраны 20 наиболее стабильных низкоэнергетических структур (обозначенных WT1–WT20 в порядке повышения энергии). Также были теоретически рассчитаны места связывания лигандов. Оказалось, ни один из лигандов не связывается с наиболее низкоэнергетической (апо) конформацией (WT1). Лиганды MVC, PF, APL (с похожим фармакофором) связываются с более высокоэнергетической конформацией рецептора — WT7, в то время как TAK (с другим фармакофором) связывается с конформацией WT10. Эти результаты согласуются с имеющимися данными об участках связывания лигандов и кристаллизованной структурой лиганд-рецептора. Далее были выполнены сайт-специфичные мутации, чтобы точнее определить места связывания. Устоявшейся парадигмой считалось, что сайт связывания не меняется при точечной мутации. Однако каждая из 11 мутаций влияла на связывание CCR5 с лигандом. Например, MVC и PF, которые одинаково связывались с CCR5 дикого типа, по-иному взаимодействовали с разными конформациями мутантного рецептора. Таким образом, лиганды могут стабилизировать различные конформации CCR5. Единственная мутация CCR5 (и других GPCR) может значительно повлиять на сайт связывания лиганда. Данное исследование показывает, что для разработки нового терапевтического средства на основе CCR5 и других GPCR недостаточно создать лиганд для одной конкретной конформации белка. Необходимо учитывать все низкоэнергетические конформации и возможные структурные взаимодействия лиганд-рецептора. Авторы считают, что методы, представленные в данной работе для прогнозирования воздействий мутаций на структуру GPCR, хорошо подойдут для разработки высокоселективных и эффективных лигандов.

И.Н. Шандарин

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ ·

## Клиническая медицина

### Направляемая РНК эндонуклеаза как основа терапевтической стратегии для лечения скрытой герпесвирусной инфекции

RNA-guided endonuclease provides a therapeutic strategy to cure latent herpesviridae infection. Jianbin Wang, Stephen R. Quake. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13157–13162.

Скрытая вирусная инфекция является постоянным источником заболеваний человека. Несмотря на то, что стандартные противовирусные способы лечения могут подавлять активную репликацию вируса, пока не существует способа эффективного удаления скрытой инфекции, и по этой причине отсутствуют способы лечения многих широко распространенных вирусных заболеваний.

Прокариотическая система «иммунитета» сгруппированных равномерноразделенных коротких палиндромных повторов (CRISPR)/Cas эволюционировала как естественный ответ против фаговой инфекции. Авторы работы показывают, что система (CRISPR)/Cas может быть адаптирована для противовирусной обработки клеток человека, поскольку она специфическим образом нацеливается на геномы вирусов, находящиеся в скрытой форме.

Для дизайна направляющей РНК исследователи полагались на референсный геном вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) штамма В95-8. Авторы отмечают, что несмотря на использование семи направляющих РНК для гидролиза ядерной ДНК, процессы трансфекции и репликации скорее всего носят вероятностный характер. По этой причине некоторые клетки неизбежно получают различные наборы или смеси направляющих РНК, что могло бы повлиять на эффективность воздействия.

После экспозиции с векторной системой (CRISPR)/Cas, направленной против вирусного генома, клетки пациентов, страдающих лимфомой, вызванной скрытой формой инфекции ВЭБ, проявляли ярковыраженный арест пролиферации, и количество вируса уменьшалось.

В работе были использованы современные методики полногеномной и количественной амплификации, получения рекомбинантных конструкций и клонирования, флуоресцентной микроскопии и цитометрии.

Авторы работы отмечают, что дальнейшее развитие метода, позволяющего лечение скрытой инфекции, потребует более совершенных подходов к процессу доставки векторной системы (CRISPR)/Cas.

А.С. Боголюбов

### Cap1/клаудин-4-зависимый путь регуляции играет важную роль в реабсорбции ионов хлора через канальцы почек и поддержании артериального давления

The Cap1–claudin-4 regulatory pathway is important for renal chloride reabsorption and blood pressure regulation. Yongfeng Gong, Miao Yu, Jing Yang, Ernie Gonzales, Ronaldo Perez, Mingli Hou, Piyush Tripathi, Kathleen S. Hering-Smith, L. Lee Hamm, Jianghui Hou. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. E3766–E3774.

Транспорт ионов хлора через плотные контакты эпителиальных клеток играет важную роль в реабсорбции этих ионов через канальцы почек, что необходимо для поддержания физиологической концентрации солей в сыворотке крови и регуляции артериального давления. В настоящей работе авторами выявлен ранее неизвестный способ регуляции проницаемости почечных канальцев для ионов Cl<sup>-</sup> с участием активирующей ионные каналы протеазы-1 (Channel-activating protease 1 — Cap1) и клаудина-4. Клаудины представляют собой семейство белков, характерных для животных и участвующих в формировании ионных каналов, расположенных перпендикулярно плоскости мембраны и соединяющих межмембранные пространства соседних клеток (так называемые параклеточные каналы). Взаимодействие между разными типами клаудинов играет существенную роль в формировании плотных межклеточных контактов. Показано, что сериновая протеаза Cap1 вызывает кратковременное нарушение этого взаимодействия и дестабилизирует клеточные мембраны. У трансгенных мышей с отсутствием гена клаудина-4 наблюдались гипотензия, гипохлоремия и метаболический алкалоз. Показано, что участок разрыва полипептидной цепи клаудина-4 под воздействием Cap1, очевидно, располагается во второй внеклеточной петле. Действие Cap1 может быть пролонгировано другими протеазами (например, трипсином), что дает основание предполагать наличие единого механизма регуляции транспорта ионов через плотные контакты. Авторы выдвигают гипотезу о том, что этот путь регуляции может играть большую роль в транспорте ионов хлора через эпителий не только почечных канальцев, но и в легких, слюнных железах и коже. Обнаружение нового пути регуляции подтверждает концепцию «драгируемых» плотных контактов. Выявление таких протеаз или протеазозависимых механизмов транспорта ионов может служить основанием для создания фармакологических препаратов, пригодных для кратковременного воздействия на проницаемость почечных канальцев, кишечного эпителия и гематоэнцефалического барьера.

Н.Т. Молдогазиева

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Клиническая медицина

## Индукция штамм-неспецифических кросс-реагирующих антител на стержневую часть поверхностного гемагглютинина вируса гриппа после вакцинирования человека вирусом H5N1

Induction of broadly cross-reactive antibody responses to the influenza HA stem region following H5N1 vaccination in humans. Ali H. Ellebedy, Florian Krammer, Gui-Mei Li, Matthew S. Miller, Christopher Chiu, Jens Wrämmert, Cathy Y. Chang, Carl W. Davis, Megan McCausland, Rivka Elbein, Srilatha Edupuganti, Paul Spearman, Sarah F. Andrews, Patrick C. Wilson, Adolfo Garcia-Sastre, Mark J. Mulligan, Aneesh K. Mehta, Peter Palese, Rafi Ahmed. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13133–13138.

Появление пандемических вирусов гриппа может представлять угрозу для здоровья широких масс населения. По этой причине существует потребность в вакцине, которая может индуцировать изолят-неспецифические кросс-реагирующие антитела, которые могут защищать против сезонных и пандемических штаммов гриппа. Недавно были описаны человеческие антитела, направленные против высоко-консервативных эпитопов стержневой части поверхностного гемагглютинина (ГА) вируса гриппа. Однако их важные характеристики, такие как начальный уровень антител и В-клеток памяти иммунитета, были неизвестны. И, что важнее, было неизвестно до какого уровня поднимается анти-ГА В-клеточный ответ в человеке после сезонного вакцинирования против гриппа. В работе показано, что антитела и В-клетки памяти иммунитета, направленные против консервативных эпитопов стержневой части ГА, присутствуют в организме человека, но их уровень существенно ниже, чем количество В-клеточных ответов, направленных против вариабельных эпитопов в области головки ГА. Сезонные вакцины, которые используются сейчас против гриппа, эффективны для индукции В-клеточного ответа против вариабельной части головки ГА, но не способны вызывать иммунный ответ против консервативной стержневой части ГА. В противоположность этим двум результатам в работе показано, что иммунизация человека вирусом птичьего гриппа H5N1 индуцирует образование штамм-неспецифических кросс-реагирующих антител на стержневую часть ГА. Результаты работы дают возможность разработки потенциальной стратегии вакцинирования, при которой иммунизация против гетерологичного штамма вируса гриппа может быть использована для повышения уровня штамм-неспецифических кросс-реагирующих антител и для примирования населения для быстрого реагирования на потенциальные угрозы появляющихся пандемических штаммов гриппа.

А.С. Боголюбов

## Изолят-неспецифические нейтрализующие антитела подавляют ВИЧ в устойчивом вирусном резервуаре

Broadly neutralizing antibodies suppress HIV in the persistent viral reservoir. Tae-Wook Chun, Danielle Murray, Jesse S. Justement, Jana Blazkova, Claire W. Hallahan, Olivia Fankuchen, Kathleen Gittens, Erika Benko, Colin Kovacs, Susan Moir, Anthony S. Fauci. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13151–13156.

Применение антиретровирусной терапии (АРТ) для подавления инфекции ВИЧ существенно улучшает результаты лечения зараженных пациентов. Однако достижение цели полного уничтожения вируса, способного к репликации, часто сильно затруднено или невозможно. Из В-клеток ВИЧ-зараженных индивидов недавно были выделены несколько видов ВИЧ-специфических антител, обладающих способностью нейтрализовать вирус независимо от его изолята. Однако, эффект воздействия этих антител на устойчивый вирусный резервуар у ВИЧ-зараженных пациентов, получающих АРТ, был неизвестен. В работе сначала была оценена способность ВИЧ-специфических моноклональных антител связываться с поверхностными антигенами оболочки вируса, полученного из скрыто зараженных Т-клеток CD4+ пациентов с АРТ. Так как способность антител связываться с вирионами не обязательно блокирует их проникновение в Т-клетки CD4+, в работе был оценен эффект этих антител на проникновение. Было показано, что несколько моноклональных антител, особенно PGT121, VRCD1 и VRCD3, были способны потенциально ингибировать проникновение ВИЧ в Т-клетки CD4+. В этом случае вирус также был выделен из скрытого вирусного резервуара зараженных индивидов, в которых вирусемия плазмы регулировалась с помощью АРТ. Также было показано, что эти три и некоторые другие ВИЧ-специфические моноклональные антитела были способны существенно подавлять репликацию в аутологичных клетках CD4+ ВИЧ-зараженных индивидов, получающих АРТ. В работе предполагается, что в случае терапевтического применения этих антител их время полужизни в плазме пациента может быть продлено с помощью биохимической модификации. Полученные результаты можно применять при разработке стратегий пассивной иммунотерапии как способ для регуляции вирусемии плазмы пациентов после прекращения АРТ.

А.С. Боголюбов

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Клиническая медицина

## Энтеротоксичность нерибосомного пептида вызывает антибиотик-ассоциированный колит

Enterotoxicity of a nonribosomal peptide causes antibiotic-associated colitis. Georg Schneditz, Jana Rentner, Sandro Roier, Jakob Pletz, Kathrin A. T. Herzog, Roland Bückler, Hanno Troeger, Stefan Schild, Hansjörg Weber, Rolf Breinbauer, Gregor Gorkiewicz, Christoph Högenauer, Ellen L. Zechner. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13181–13186.

Лечение антибиотиками разрушает естественную флору кишечника человека. У некоторых пациентов быстрый рост кишечных бактерий *Klebsiella oxytoca* вызывает антибиотик-ассоциированный геморрагический колит (ААГК). Клинический изолят *K. oxytoca* (АНС-6), вызывающий ААГК, был подвергнут случайному мутагенезу с использованием транспозона Tn5, и цитотоксичность мутантов была проверена на культуре эпителиальных клеток человека (Нер2).

Авторы исследования выделили сайты случайной инеграции транспозона в токсин-дефицитных мутантах, определили нуклеотидные последовательности этих сайтов и прилегающих к ним областей бактериальной хромосомной ДНК. Ученые идентифицировали инактивированные гены как *araX* (Mut2), кодирующий 2-кето-3-деокси-D-арабино-гептулозонат-7-фосфат (DAHП) синтазу, *nspA* и *nspB* (Mut873, Mut89), кодирующие нерибосомную пептид синтазу (NRPS), и *aroB* (Mut614), кодирующий 3-дегидрохиннат синтазу. Авторы работы выделили и определили токсин *K. oxytoca* — пирролобензодиазепин тививаллин и продемонстрировали его эффект в механизме развития колита на модели животного.

Тививаллин вызывал апоптоз в культуре клеток человека *in vitro* и разрушал барьерную функцию эпителия, что хорошо согласуется с повреждением слизистой, происходящим во время ААГК у человека и у животного при соответствующем моделировании.

Результаты работы показывают, что пирролобензодиазепины присутствуют в микрофлоре кишечника, что объясняет механизм развития колита, вызываемого присутствующей патологической бактерией.

Данные, полученные в работе, связывают прием пирролобензодиазепинов с болезнью человека и идентифицируют тививаллин как потенциальную цель для диагностики и разработки стратегий нейтрализации его вредного эффекта для профилактики и лечения колита.

А.С. Боголюбов

## Транскрипционный фактор PREP1 индуцирует эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) и метастаз, контролируя TGF-β–SMAD3 путь при мелкоклеточном раке легких

Transcription factor PREP1 induces EMT and metastasis by controlling the TGF-β–SMAD3 pathway in non-small cell lung adenocarcinoma. Maurizio Risolino, Nadia Mandia, Francescopaolo Lavarone, Leila Dardaei, Elena Longobardi, Serena Fernandez, Francesco Talotta, Fabrizio Bianchi, Federica Pisati, Lorenzo Spaggiari, Patrick N. Harter, Michel Mittelbronn, Dorothea Schulte, Mariarosaria Incoronato, Pier Paolo Di Fiore, Francesco Blasi, Pasquale Verde. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. E3775–E3785.

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) — это программа трансдифференцировки опухолевых клеток, способствующая их распространению, контролируемая множественными взаимодействиями транскрипционных факторов, отвечающих на паракринные сигналы. Примером таких сигналов является TGF-β — повсеместно распространенный гомеодоминантный транскрипционный фактор, участвующий в раннем развитии, стабилизации генома, чувствительности к инсулину и гемопоэзе. Ранее было установлено, что PREP1 является онкосупрессором, однако новые данные показывают его прометастатическую роль. PREP1 регулирует клеточный ответ на TGF-β, путем контроля экспрессии различных транскрипционных факторов, таких как SMAD3 и множественные компоненты транскрипционного фактора AP-1, в том числе онкобелок FRA-1. Подавление экспрессии белка PREP1 ингибирует возникновение ЭМП в ответ на TGF-β. SMAD3 — главный трансдуктор TGF-β-сигнала, является прямой мишенью PREP1. Методом ChIP было показано, что PREP1, связываясь с регуляторным элементом в первом интроне SMAD3, трансктивирует SMAD3-промоутер и тем самым регулирует клеточную чувствительность к TGF-β. Также PREP1 вместе с PBX1 участвуют в накоплении SMAD3 в ядре клетки в ответ на TGF-β и вызывают ЭМП. Инъекция мышам клеток, сверхэкспрессирующих PREP1, приводит к появлению у них метастатических узелков в легких. Также анализ метастаз в образцах человеческого мозга с различными раковыми заболеваниями показал, что почти все они экспрессируют PREP1, и наибольший уровень экспрессии наблюдается при мелкоклеточном раке легких. Статистический анализ продемонстрировал, что у пациентов с первой стадией мелкоклеточного рака легких высокий уровень экспрессии PREP1 отрицательно коррелирует с выживаемостью. Таким образом, PREP1 является новым индуктором ЭМП, прометастатическим транскрипционным фактором и представляется многообещающей мишенью для терапевтического воздействия при мелкоклеточном раке легких.

И.Н. Шандарин



# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ ·

## Клиническая медицина

### Аттенуация респираторно-синцитиального вируса человека с помощью полногеномной деоптимизации кодоновых пар

Attenuation of human respiratory syncytial virus by genome-scale codon-pair deoptimization. Cyril Le Nouën, Linda G. Brock, Cindy Luongo, Thomas McCarty, Lijuan Yang, Masfique Mehedi, Eckard Wimmer, Steffen Mueller, Peter L. Collins, Ursula J. Buchholz, Joshua M. DiNapoli. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13169–13174.

Респираторно-синцитиальный вирус человека (РСВЧ) является важнейшим вирусным агентом, вызывающим заболевания респираторного тракта у детей во всем мире. В настоящее время вакцина против него или противовирусные лекарственные препараты общего действия еще не разработаны. Авторы работы предлагают использование в качестве кандидатных вакцин живых аттенуированных штаммов вируса, в которых произведена деоптимизация кодоновых пар (ДКП).

В работе были произведены специфические перестановки в синонимичных кодонах кодирующих областей генома вируса для увеличения содержания в открытых рамках считывания (ОРС) кодоновых пар, которые в клетках представлены на недостаточном уровне. При таких перестановках полностью сохранялись аминокислотный состав и последовательность кодируемых белков.

Авторы работы выполнили дизайн четырех геномов РСВЧ с ДКП, в которые были внесены изменения в следующие ОРС: Min A (NS1, NS2, N, P, M и SH), Min B (G и F), Min L (L) и Min FLC (все ОРС, кроме M2-1 и M2-2). Репликация рекомбинантных вирусов с ДКП *in vitro* была температурно-чувствительной (уровни чувствительности: Min FLC > Min L > Min B > Min A).

Все мутантные варианты с ДКП росли менее эффективно, чем рекомбинантный РСВЧ дикого типа (WT) *in vitro*, даже при обычно перmissive температуре 32°C (эффективность роста: WT > Min L > Min A > Min FLC > Min B). ДКП в ОРС поверхностных гликопротеинов G и F обеспечивали наибольший сдерживающий эффект.

Инфекция вирусов с ДКП в мышах и африканских зеленых обезьянах была ранжированно-ограниченной и сравнимой с инфекцией двух аттенуированных штаммов РСВЧ, которые сейчас проходят клинические испытания.

Эта работа предлагает новый тип аттенуированных РСВЧ и показывает, что с помощью ДКП можно быстро производить кандидатные вакцины против вирусов с несегментированным (-) РНК геномом, которые представляют собой большую и постоянно растущую группу разнообразных патогенов человека и животных.

А.С. Боголюбов

### Создание донекопрайда, лиганда двойного действия — агониста рецепторов серотонина подтипа 4 и ингибитора ацетилхолинэстеразы — для потенциального применения при лечении болезни Альцгеймера

Design of donecopride, a dual serotonin subtype 4 receptor agonist/ acetylcholinesterase inhibitor with potential interest for Alzheimer's disease treatment. Cédric Lecoutey, Damien Hedou, Thomas Freret, Patrizia Giannoni, Florence Gaven, Marc Since, Valentine Bouet, Céline Ballandonne, Sophie Corvaisier, Aurélie MalzertFréon, Serge Mignani, Thierry Cresteil, Michel Boulouard, Sylvie Claeysen, Christophe Rochais, Patrick Dallemagne. PNAS. 2014. V. 111. No 36. E3825–E3830. doi:10.1073/pnas.1410315111

Разработка такого вещества, которое было бы нацелено сразу на несколько молекулярных причин развития болезни Альцгеймера, является важной задачей, поскольку это помогло бы понять причину множества неудач в этой области. Донекопрайд является как раз таким мультицелевым лигандом, нацеленным сразу на две мишени: рецептор серотонина подтипа 4 и ацетилхолинэстеразу. Известно, что вещество RS67333 является частичным агонистом рецепторов серотонина подтипа 4 (5-HT<sub>4</sub>R), который был широко изучен вследствие его положительного эффекта на когнитивную деятельность. Совсем недавно было показано, что его способность стимулировать неамилоидогенетическое расщепление предшественника нейротоксического пептида β-амилоида приводит к секреции нейротрофического sAPPα белка. Такой эффект вызвал большой интерес к RS67333 как к потенциальному средству для лечения болезни Альцгеймера. В данной работе было установлено, что RS67333 также является субмикромольным ингибитором ацетилхолинэстеразы (AChE) и поэтому, может способствовать восстановлению холинергической передачи, которая изменяется при болезни Альцгеймера. Для целей разработки средства от болезни Альцгеймера планировалась такая фармакологическая модуляция RS67333, которая усиливала бы его ингибиторную активность по отношению к ацетилхолинэстеразе. Воспользовавшись его плейотропным фармакологическим профилем, можно было бы создать такой новый мультицелевой лиганд, который оказывал не только симптоматическое действие, но и был способен модифицировать процессы при болезни Альцгеймера. Были синтезированы многочисленные производные RS67333, среди них компонент MR31147 (донекопрайд) был отобран на основании его выдающейся активности *in vitro* по отношению к рецепторам серотонина подтипа 4 и к ацетилхолинэстеразе. Таким образом, донекопрайд оказывается таким веществом двойного действия. Было установлено, что донекопрайд (в дозах 0,3 и 1 мг/кг) обладает прокогнитивным эффектом. Внутривентрикулярное введение донекопрайда за 30 минут до обучения приводило к улучшению памяти у мышей при решении задачи по распознаванию объектов. Учитывая многообещающие данные, полученные *in vitro* и *in vivo* с этим веществом, можно ожидать, что донекопрайд может стать потенциальным лекарством для лечения болезни Альцгеймера.

О.Е. Сварник

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Клиническая медицина

## Полная молекулярная характеристика аденокарциномы желудка

Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. A. J. Bass, P. W. Laird, I. Shmulevich et al. Nature. 2014. Vol. 513. No 11. P. 202–209.

Рак желудка является одним из самых широко распространенных раковых заболеваний с высокой летальностью, однако анализ его молекулярных и клинических признаков долгое время затруднялся несходством различных случаев по их этиологии и гистологическим характеристикам. Существовавшие до сих пор классификация этих злокачественных опухолей, основанные на морфологических и гистологических особенностях (такие как классификация, принятая Всемирной организацией здравоохранения или альтернативная ей классификация по Лаурену), не могут использоваться в клинической практике для эффективной направленной терапии. Поэтому целью данного исследования, проведенного в рамках проекта «Атлас генома рака» (The Cancer Genome Atlas, TCGA), была разработка надежной молекулярной классификации различных типов рака желудка и выявление механизмов возникновения каждого из них. Описание и систематизация 295 образцов первичных аденокарцином с помощью анализа экспрессии генов, секвенирования ДНК и протеомного анализа выявила существование 4 подтипа рака желудка, имеющих разную частоту распределения в различных отделах желудка. Первый подтип (обозначается EBV) — это опухоли, положительные по вирусу Эпштейн-Барр и имеющие периодически повторяющиеся мутации по гену PIK3C (который ингибирует активность PI(3)-киназы), а также избыточное гиперметилирование ДНК в областях промоторов различных регуляторных генов и повышенную экспрессию генов JAK2, CD274 и PDCD1LG2. Последние кодируют белки-иммунодепрессанты PD-L1 и PD-L2, подавляющие противоопухолевую иммунную реакцию. Второй подтип (MSI) — это нестабильные опухоли с высоким уровнем микросателлитных РНК, участвующих в эпигенетической регуляции активности генов, с гиперметилированием промоторного участка регуляторного гена MLH1 и повышенным числом мутаций в генах, кодирующих онкогенные сигнальные белки. Третий подтип (GS) — опухоли со стабильным геномом, большинство из которых гистологически соответствует диффузному типу рака по классификации Лаурена. Они имеют высокую частоту мутаций гена белка RhoA (который связывается с G-белком и через различные эффекторы контролирует актин-миозин-зависимые сокращения и клеточную подвижность) и гена CDH1 (кодирующего E-кадгерин), а также межхромосомные транслокации генов семейства Rho (CLDN18–ARHGAP), связывающихся с ГТФазами и активирующих их. Последний подтип (CIN) — опухоли с хромосомной нестабильностью, соответствующие кишечному типу рака по Лаурену. Они имеют мутации в гене TP53 (кодирует супрессор опухолей p53) и амплификации гена-рецептора тирозинкиназы, следствием чего является избыточная активация сигнальных путей RTK-RAS и RTK-PI(3)K. Ожидается, что разработанная в данном исследовании молекулярная классификация окажется востребованной при создании направленной терапии для пациентов с разными подтипами аденокарцином.

Л.А. Суязова

## Активация системы UPR препятствует секреции и внеклеточному накоплению амилоидогенных легких цепей иммуноглобулинов

Unfolded protein response activation reduces secretion and extracellular aggregation of amyloidogenic immunoglobulin light chain. Christina B. Cooley, Lisa M. Ryno, Lars Plate, Gareth J. Morgan, John D. Hulleman, Jeffery W. Kelly, R. Luke Wiseman. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13046–13051.

Амилоидоз легких цепей — дегенеративное заболевание, характеризующееся внеклеточным накоплением амилоидогенных легких цепей иммуноглобулинов, секретируемых плазматическими клетками, прошедшими клональную экспансию. На сегодняшний день все методы лечения заболевания сводятся к химиотерапии, которую переносят лишь 70% больных. Внеклеточное накопление легких цепей иммуноглобулинов в виде растворимых олигомеров токсично для тканей и не только существенно ухудшает переносимость лечения, но и приводит к дисфункции сердца, почек и других органов и, в конечном итоге, к смерти. Преодоление этого токсического эффекта является серьезной проблемой.

В данном исследовании было показано, что активация сигнального пути UPR (unfolded protein response — реакция на белки в ненативной конформации) препятствует секреции амилоидогенных легких цепей, не затрудняя секрецию нормальных легких цепей. Для наблюдения за секрецией легких цепей была получена химерная конструкция ALLC-GLuc, состоящая из амилоидогенной легкой цепи V $\lambda$ 6 (ALLC) и усиленной люциферазы *Gaussia princeps* (GLuc). Для определения метаболических путей, влияющих на секрецию ALLC-GLuc, провели скрининг библиотеки фармакологически активных веществ LOPAC в клетках пигментного эпителия сетчатки APRE-19. Такие активаторы пути UPR, как тапсигаргин и эллиптицен в значительной степени препятствовали этой секреции, не влияя на секрецию GLuc, что может говорить о селективном влиянии пути UPR на секрецию легких цепей. 15-часовая инкубация клеток с тапсигаргином препятствовала секреции ALLC, причем секреция нормальной легкой цепи V $\lambda$ 6 сохранялась. Это подтверждает селективность действия препарата. Анализ с применением денатурации показал, что амилоидогенные легкие цепи менее стабильны, чем нормальные, что, возможно, объясняет их чувствительность к действию тапсигаргина.

Активация UPR-зависимых транскрипционных факторов ATF6 и XBP1 низкомолекулярными веществами, не вызывающими стресс эндоплазматического ретикула, также препятствовала секреции дефектной легкой цепи. Активация XBP1, как и обработка тапсигаргином, предположительно, приводит к деградации ALLC, тогда как активация ATF6 обуславливает накопление ее внутри клетки. Это может объясняться тем, что активация ATF6 вызывает связывание дефектных легких цепей с протеостатическими факторами ЭПР — шаперонами BiP и GRP94.

Полученные результаты говорят о том, что стресс-независимая активация UPR-ассоциированных транскрипционных факторов, является перспективным терапевтическим методом ослабления наблюдаемых протеотоксических эффектов и улучшения переносимости химиотерапии.

А.Л. Братцева

## ГУМАНИТАРНЫЕ НАУКИ · История и археология

### Время создания наскальной живописи в стиле Барьерного каньона удалось уточнить на основе синтеза различных подходов, подкреплённых методикой люминесцентного датирования

Age of Barrier Canyon-style rock art constrained by cross-cutting relations and luminescence dating techniques. Joel L. Pederson, Melissa S. Chapot, Steven R. Simms, Reza Sohbati, Tammy M. Rittenour, Andrew S. Murray, Gary Cox. PNAS. 2014. Vol. 111. No 23. P. 12986–12991.

В статье обсуждается датировка древней наскальной живописи в стиле Барьерного каньона на примере рисунков из Большой галереи в каньоне Лошадиная подкова на плато Колорадо (Национальный парк Каньонлендс, штат Юта, США). Попытки прямой датировки этих пиктограмм с помощью радиоуглеродного анализа давали очень широкий разброс значений, равно как и методы косвенной оценки по типологическому сходству, стилистическому содержанию и связи с близлежащими точно датированными археологическими находками. В итоге, гипотетические датировки охватывают почти весь период голоцена. Между тем, точная датировка необходима для выяснения источников и значения этого культурного феномена и его взаимоотношений с другими хронологически и географически близкими культурами. В частности, очень интересен вопрос о связи наскальной живописи в стиле Барьерного каньона с Фремонтской культурой.

В своем исследовании авторы объединили в общую систему целый набор методов для более точного определения верхней и нижней границы гипотетического времени создания рисунков из Большой

галереи. Верхняя граница (минимальный возраст) оценивалась с помощью хроностратиграфического анализа скального уступа, на котором расположены рисунки, и аллювиальных отложений, накопившихся ниже уступа. Нижняя граница (максимальный возраст) оценивалась по возрасту горного обвала, разрушившего часть рисунков. При этом использовалась как радиоуглеродная датировка, так и недавно разработанный, но уже широко применяющийся метод оптически стимулируемого люминесцентного датирования. Данный метод позволил, в частности, оценить тот период времени, в течение которого ныне погребенные в отвале участки скального уступа подвергались воздействию солнечного света (то есть, когда на них можно было рисовать). Авторы подчеркивают, что используемые ими методы не вредят изучаемым рисункам (например, они не требуют, взятия образцов красящего пигмента для радиоуглеродного анализа).

Анализ и сопоставление всех результатов, полученных разными методами, приводят авторов к выводу, что наскальные рисунки в Большой галерее создавались в период 1 г.н.э — 1100 г.н.э., что значительно ближе к современности, чем датировки, предлагавшиеся ранее. Это позволяет предположить, что наскальная живопись в стиле Барьерного каньона не была привязана к конкретной археологической культуре, а существовала и развивалась в течение всего переходного периода от собирательства (поздний архаический период) к земледелию (Фремонтская культура) на Юго-Западе США. Тем самым подкрепляется гипотеза о том, что в тот период существовали и взаимодействовали многочисленные традиции наскальной живописи. Более поздняя датировка делает более понятной и хорошую сохранность этих рисунков.

А.С. Коротяев

## ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ-

### Электротехника

#### Зондирование темных экситонных состояний в однослойном дисульфиде вольфрама

Probing excitonic dark states in single-layer tungsten disulphide. Ziliang Ye, Ting Cao, Kevin O'Brien, Hanyu Zhu, Xiaobo Yin, Yuan Wang, Steven G. Louie, Xiang Zhang. Nature. 2014. Vol. 513. No 7517. P. 214–218.

Экситон представляет собой связанное состояние заряженного электрона и дырки, он играет важную роль в оптических свойствах тонкопленочных полупроводниковых структур. Двухфотонные резонансные возбуждения известны как темные экситонные состояния, поскольку они не проявляются в линейном оптическом спектре.

Слоистые дихалькогениды переходных металлов (TMDC) в последнее время возникли как важный класс двумерных полупроводников, перспективных для использования в электронных и оптоэлектронных устройствах. При переходе к монослоям TMDC изменяют запрещенную зону с непрямыми переходами на запрещенную зону с прямыми, проявляя несколько интересных оптических свойств, например аномальный круговой дихроизм, наличие зависимых от легирования заряженных экситонов и высокую чувствительность фототока. Тем не менее фундаментальный механизм, лежащий в основе такого сильного взаимодействия света и вещества, все еще находится в стадии исследования.

В работе представлены исследования экситонных эффектов в монослое дисульфида вольфрама  $WS_2$ , полученном при рассло-

нии на подложку из плавленного кварца, с помощью спектроскопии двухфотонного возбуждения. Измеренный спектр, возбужденный сверхбыстрым лазером в импульсном режиме при 10 К, содержит два пика при 2,28 и 2,48 эВ, соответствующие двум экситонным возбужденным состояниям  $2p$  и  $3p$ . Показано, что заявленный ранее межзонный механизм перехода в оптический отклик монослоя  $WS_2$  является неточным, поскольку отклик определяется экситонными состояниями внутри запрещенной зоны, а реальная ширина запрещенной зоны квазичастицы оказалась значительно больше. Предполагается распространение полученного вывода на монослои TMDC аналогичных структур.

Измерения двухфотонного спектра монослоя в различной диэлектрической среде (воздух, вода, масло,  $Al_2O_3$ ) и при различных температурах не выявили изменений в положениях энергий возбуждений  $s$  и  $p$  состояний. Измеренная энергия возбуждения  $2p$  и  $3p$  состояний, свойственная монослою, хорошо согласуется с расчетами GW-BSE для вакуума.

Экспериментальные наблюдения двумерных темных экситонных состояний в монослое  $WS_2$  позволили наблюдать интенсивный многоэлектронный эффект в этом классе 2D систем. Определение ширины запрещенной зоны даст возможность точно разработать конструкцию гетероструктур, состоящую из монослоя TMDC и других материалов. Открытие сильных экситонов в TMDC обеспечивает основу для использования необычного взаимодействия света и вещества, а также должно помочь в разработке новых информационных технологий, средств связи и биосенсорных систем.

Н.А. Соколова



## ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ-

## Энергетика и рациональное природопользование

**Каталитическое получение  
чистого водорода электролизом  
воды с помощью молекулярного  
окислительно-восстановительного  
медиатора**

Decoupled catalytic hydrogen evolution from a molecular metal oxide redox mediator in water splitting. Benjamin Rausch, Mark D. Symes, Greig Chisholm, Leroy Cronin. Science. 2014. Vol. 345. No 6202. P. 1326–1330.

Данная работа посвящена вопросам, связанным с получением водородного топлива как источника альтернативной энергии. Многие из используемых сейчас способов получения водорода приводят к загрязнению окружающей среды (в том числе, углекислым газом), поэтому особое внимание уделяется электролизу воды как экологически чистому методу получения  $H_2$ . При этом существующие способы электролиза  $H_2O$  не могут решить проблему полного разделения выделяющихся  $O_2$  и  $H_2$ , что ведет к необходимости дополнительной очистки получаемых газов и постепенной деградации мембраны в электролитической ячейке из-за локальных перегревов, возникающих при рекомбинации водорода и кислорода. Поэтому авторами был предложен новый метод электролиза воды с использованием

в качестве окислительно-восстановительного медиатора водного раствора кремнийвольфрамовой кислоты  $H_4[SiW_{12}O_{40}]$ , которая обратимо восстанавливается в электролитической ячейке, в то время как  $H_2O$  окисляется на аноде, а затем передается в отдельную камеру, где и происходит выделение  $H_2$ . Такой способ имеет ряд достоинств перед существующими аналогами: во-первых, отсутствие необходимости повышения давления ( $p = 1$  атм.); во-вторых, выделение водорода происходит в отдельной камере, а значит, дополнительной стадии очистки водорода не требуется; в третьих, скорость выделения водорода с использованием данной методики более чем в 30 раз выше, чем при использовании электролизера с протонообменной мембраной. В качестве катализатора может выступать металлическая Pt, а также порошки  $MoS_2$  и  $Ni_2P$ , однако наибольшая скорость выделения водорода была достигнута при использовании в качестве катализатора металлов платиновой группы, диспергированных на поверхности углеродного материала. Чистота водорода, получаемого таким методом, оценивалась с помощью газовой хроматографии, при этом было показано отсутствие кислорода в детектируемых количествах. Таким образом, доказано, что кремнийвольфрамовая кислота может использоваться для быстрого получения масштабируемых количеств чистых кислорода и водорода.

А.С. Калякина

## ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ-

### Механика и машиностроение

#### Бесконтактная ориентация объектов в трехмерном пространстве с помощью магнитной левитации

Noncontact orientation of objects in three-dimensional space using magnetic levitation. Anand Bala Subramaniam, Dian Yang, Hai-Dong Yu, Alex Nemiroski, Simon Tricard, Audrey K. Ellerbee, SiowlingSoh, George M. Whitesides. 2014. PNAS. Vol. 111. No 36. P. 12980–12985.

Надежные способы ориентации объектов в трехмерном пространстве очень важны для многих производственных процессов, таких как сортировка и предварительное позиционирование деталей на автоматических сборочных линиях, контроль качества деталей и др.

В данной работе изучались способы ориентации твердых и мягких диамагнитных объектов различной формы и размеров с помощью явления магнитной левитации (МЛ). Объекты погружались в водный раствор парамагнитной соли  $MnCl_2$  и левитировали в градиентном магнитном поле между одноименными полюсами двух NdFeB магнитов. Ориентация левитирующих объектов могла изменяться двумя способами: 1) поворот или перемещение всего МЛ-прибора; 2) возмущение основного магнитного поля внешним магнитом.

Исследовались образцы различной формы (цилиндр, параллелепипед, призма), изготовленные из органических полимеров. Изучалась зависимость ориентации образца в магнитном поле от геометрического отношения толщины образца к характерной длине ( $A_R = T/l$ ). В графиках зависимости ориентации образцов от их геометрии наблюдалось скачкообразное изменение равновесного положения (на  $90^\circ$ ) при определенных пороговых значениях  $A_R$ . Было представлено теоретическое объяснение скачкообразной зависимости ориентации от геометрии на основе численного моделирования распределения плотности энергии внутри МЛ-устройства.

В работе была продемонстрирована возможность ориентации образца в лабораторной системе отсчета с помощью поворота всего МЛ-прибора. Как пример был зарегистрирован полный поворот образца (нейлонового винта) на  $360^\circ$  вслед за градиентом основного магнитного поля. Также была показана возможность ориентации образца с помощью небольшого ( $0,64 \times 0,64 \times 0,64 \text{ см}^3$ ) внешнего магнита, расположенного на внешней стенке МЛ-устройства. Таким образом, в работе показано, что МЛ можно использовать как метод трехмерной бесконтактной ориентации различных объектов. МЛ-метод не требует высоких затрат и предоставляет ряд важных для многих технологических процессов возможностей: 1) работы с хрупкими предметами; 2) использования для объектов различной формы и размеров; 3) возможность 3D-ориентации; 4) ориентации предметов в закрытом контейнере; 5) обеспечения биосовместимости при использовании хелатных парамагнитных солей; 6) использования безводных парамагнитных жидкостей в качестве раствора для ориентации водовосприимчивых предметов.

С.А. Стоклицкий

#### Солитонный механизм нелинейной проводимости в топологическом механическом изоляторе

Nonlinear conduction via solitons in a topological mechanical insulator. Bryan Gin-ge Chen, Nitin Upadhyaya, Vincenzo Vitelli. 2014. PNAS. Vol. 111. No 36. P. 13004–13009.

Механические системы, состоящие из вращающихся складных элементов, встречаются повсеместно в технике, материаловедении и биологии. Известные примеры таких систем — автомобильный стеклоочиститель, рука робота, биологические шарниры, игрушки (сфера Гобермана и др.). При увеличении числа элементов повышается вероятность сбоев в работе таких механизмов (возможно падение точности обработки или нежелательные возмущения), также требуются специальные усилия для обеспечения отказоустойчивости, например, ужесточение производственных допусков или использование активной обратной связи.

В данной работе развивается альтернативный подход к обеспечению отказоустойчивости, основанный на факте, что топология может ослаблять чувствительность системы к возмущениям (аналогично квантовым 2D-системам).

В работе рассматривалась модельная периодическая 1D-система, состоящая из  $N$  твердых связанных безмассовых стержней (роторов) длиной  $r$ , размещенных на расстоянии  $a$  друг от друга, которые могут вращаться вокруг закрепленного конца. На свободных концах стержней размещаются грузы, соединенные пружинами длиной  $l$ .

Система имеет положение равновесия, при котором четные роторы располагаются под углом  $+\Theta$ , а нечетные — под углом  $-\Theta$  к оси симметрии.

Поведение системы связанных роторов исследовалось теоретически (численное интегрирование уравнений движения для различных наборов геометрических параметров  $l$ ,  $r$  и  $a$ ) и экспериментально (опыты с простыми пластмассовыми моделями). Было показано, что в периодической системе роторов могут распространяться нелинейные возмущения в форме солитонов (изолированных волн). В зависимости от геометрических параметров системы движение роторов может иметь характер «переворота» (угол положения ротора изменяется от  $+\Theta$  до  $-\Theta$  при прохождении солитона), или «вращения» (угол изменяется на величину  $\varpi$ ).

Таким образом, в работе продемонстрирован пример топологического «метаматериала», в котором существуют возмущения в виде движущейся границы раздела (солитона) между различными топологическими фазами.

С практической точки зрения систему можно рассматривать как топологически защищенный классический механизм, не чувствительный к изменениям механических параметров и плавным деформациям, который может передавать механическое состояние из одной точки в другую.

С.А. Стоклицкий

## ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ- Нанотехнологии

### Прочная, легкая и способная к восстановлению после деформации трехмерная керамическая наноструктура

Strong, lightweight, and recoverable three-dimensional ceramic nanolattices. Lucas R. Meza, Satyajit Das, Julia R. Greer. Science. 2014. Vol. 345. No 6202. P. 1322–1326.

Многие материалы с высокими отношениями прочности и жесткости к массе (керамика, алмазы и металлические стекла) перспективны для использования, поскольку они прочные и легкие. Однако эти возможности ограничены из-за их хрупкости и чувствительности к трещинам. Некоторые из этих материалов демонстрируют размерный эффект, выраженный в повышении показателей их механических свойств при переходе к наноразмерным величинам. Авторы исследования разработали прочную, жесткую и поглощающую энергию наноструктуру оксида алюминия из полых трубок, полученную с использованием двухфотонной литографии, атомно-слоевого осаждения и травления кислородной плазмой. Толщина трубок  $t$  составила от 5 до 60 нм с основной осью трубки  $a$  в диапазоне 0,45–1,38 мкм и шириной решетки от 5 до 15 мкм. Вычисленное значение плотности составило от 6,1 до 249 кг/м<sup>3</sup>.

В первой серии экспериментов структуры одноосно сжимались до деформации 50%. Во второй — образцы 3 раза испытывались циклично с приложением нагрузки величиной до 70% от нагрузки

разрушения. При сжатии наблюдались две характерных деформации: при  $t/a \geq 0,03$  (т.е. для толстостенной структуры) — линейная пластическая деформация и последующее катастрофическое хрупкое разрушение. В тонкостенной структуре при  $t/a \leq 0,02$  вместо катастрофического хрупкого разрушения происходила вязкая деформация. Тонкостенная керамическая структура при сжатии 50% восстановила до 98% исходной высоты. РЭМ-изображения выявили наличие трещин, что предполагает хрупкость оксида алюминия, а способность к восстановлению объясняется структурными эффектами. При  $0,02 \leq t/a \leq 0,03$  наблюдалось сочетание двух типов приложения нагрузки. Проведенные прочностные расчеты показали, что  $t/a_{\text{крит}}$  для пластического разрушения должно быть между 0,0161 и 0,0262, что согласуется с экспериментальными результатами.

Измеренные модуль Юнга и прочность зависят от плотности как  $E \sim \rho^{1,61}$  и  $\sigma_y \sim \rho^{1,76}$ , тогда как расчетами предполагалась линейная зависимость для обеих величин. Это может быть объяснено факторами эллиптичности и несовершенностью структуры, а также погрешностью эксперимента.

Решение задачи по превращению хрупкого керамического материала в сверхлегкую и прочную наноструктуру может внести вклад в концепцию разработки материалов с заранее заданными параметрами. Представленные результаты говорят о значении взаимодействия между микроструктурой материала, иерархическим строением и механическими свойствами при наноразмерных параметрах.

Н.А. Соколова

## ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ- Технологии материалов

### Полностью оптическое управление ферромагнитными тонкими пленками и наноструктурами

All-optical control of ferromagnetic thin films and nanostructures. C-H. Lambert, S. Mangin, B. S. D. Ch. S. Varaprasad, Y. K. Takahashi, M. Aeschlimann, E. E. Fullerton. Science. 2014. Vol. 345. No 6202. P. 1337–1340.

Важным результатом исследований магнитных систем является демонстрация возможности управления светом с круговой поляризацией магнитными доменами в ферромагнитных пленках сплава GdFeCo без приложения магнитного поля. До последнего времени использование лазерных импульсов с круговой поляризацией, относящееся к полностью оптическому хирально зависимому переключению (АО-HDS), было применимо только к ферромагнетикам. При исследовании редкоземельных материалов, а также искусственных ферромагнетиков эффект АО-HDS наблюдался в системах с двумя отличными подрешетками, магнитные моменты которых антипараллельны. Авторы поставили перед собой открытый вопрос применимости АО-HDS к другим материалам.

Исследования многослойных ( $N = 2-10$ ) ферромагнитных пленок, включая  $[\text{Co}(t_{\text{Co}})/\text{Pt}(t_{\text{Pt}})]_N$ ,  $[\text{Co}(t_{\text{Co}})/\text{Pd}(t_{\text{Pd}})]_N$ ,  $[\text{Co}_x\text{Ni}_{1-x}(0,6 \text{ нм})/\text{Pt}(0,7 \text{ нм})]_N$  и  $[\text{Co}/\text{Ni}]_N$ , показало, что во всех этих материалах наблюдалось АО-HDS, включая монослои Co между слоями платины. Представлены экспериментальные результаты пороговой мощности лазера,

необходимой для достижения АО-HDS или тепловой размагниченности (ТР). АО-HDS наблюдается для слоев  $N = 2, 3$  (т.е. более тонких образцов), а ТР — для более толстых образцов, при этом пороговая мощность лазера возрастает линейно с  $N$  и  $t_{\text{Co}}$ . Установлено, что для трехслойных структур (например,  $\text{Pt}/\text{Co}(t_{\text{Co}})/\text{Pt}$ ) АО-HDS наблюдается при толщине  $0,6 \text{ нм} \leq t_{\text{Co}} \leq 1,5 \text{ нм}$ , где верхний предел устанавливается толщиной, при которой образец остается перпендикулярен магнитной анизотропии, а нижний — чувствительностью оптического определения. Эти результаты свидетельствуют, что АО-HDS является общим явлением для ферромагнитных пленок, но ограничивается их толщиной.

Полученные результаты предполагают, что нагрев вблизи точки Кюри важен для АО-HDS в ферромагнитных материалах. Состояние намагниченности, однажды перемагниченное вблизи точки Кюри, сохранится при охлаждении образца. Если размагничивание или тепловые энергии слишком большие, то образец размагнитится при охлаждении.

Представленная работа по ферромагнитным материалам демонстрирует свойства нового и технологически важного класса материалов, управляемые АО-HDS, и открывает новые направления в применении этого эффекта в магнитно-оптической памяти, обработке данных и их накопителях. Кроме того, проведенные исследования позволяют лучше понять взаимодействие импульсного поляризованного света и магнитных материалов.

*Н.А. Соколова*



## ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ- Экологические технологии

### Глобальная стратегия строительства дорог

A global strategy for road building. William F. Laurance, Gopalasamy Reuben Clements, Sean Sloan, Christine S. O'Connell, Nathan D. Mueller, Miriam Goosem, Oscar Venter, David P. Edwards, Ben Phalan, Andrew Balmford, Rodney Van Der Ree, Irene Burgues Arrea. *Nature*. 2014. Vol. 513. No 11. P. 229–232.

С начала нынешнего столетия, строительство дорог во всем мире приобрело небывалый размах. К 2050 г. ожидается появление как минимум 25 млн км новых дорог, что увеличит на 60% длину дорожной сети, существовавшей в 2010 г. При этом 9/10 всего дорожного строительства приходится на развивающиеся страны, и в ходе прокладки дорог будут неизбежно затронуты регионы, критически важные с точки зрения сохранения глобального биоразнообразия и поддержания экологического равновесия на планете. В статье обсуждается разработанная авторами «глобальная карта строительства дорог», которая должна помочь оптимизировать процесс строительства новых магистралей и улучшения старых, а также минимизировать экологический ущерб от расширения дорожной сети и получить максимальные социально-экономические выгоды, прежде всего путем стимулирования прогресса в сельскохозяйственном производстве. Несмотря на экономические выгоды от развития дорожной сети, особенно в малоосвоенных регионах, прокладка новых путей сообщения всегда приводят к серьезным экологическим проблемам — сведению лесов, стихийным пожарам, браконьерству, утрате природных сообществ и дезинтеграции естественной среды. Карта содержит два аналитических компонен-

та (слоя): описание экологических сервисов и перечень экономических выгод от дорожного строительства. Первый слой включает три класса параметров: биоразнообразие, ключевые биотопы и характеристики местных экосистем, в частности, их влияние на регулирование климата и ассимиляцию CO<sub>2</sub>. Во втором слое показаны регионы, где наличие новых дорог может потенциально улучшить сельскохозяйственное производство. Авторы разделили каждый слой на децили, обозначенные различными цветами, и сопоставили их, получив в результате 100 комбинаций цветов, каждая из которых обозначает определенное сочетание параметров. Например, зеленые зоны обозначают районы, где новые дороги принесут лишь скромные выгоды для сельского хозяйства, при весьма высоком экологическом ущербе. Красные зоны — это, напротив, регионы, где можно добиться существенного роста в сельском хозяйстве без большого ущерба для экологии. Черные и темные зоны — это «конфликтные регионы» с высокой вероятностью как экономических выгод, так и экологического ущерба, а белые и светлые — это регионы мало приоритетные по обоим показателям. На карту наложено 177 857 полигонов, обозначающих охраняемые природные территории (по данным Всемирной базы по охраняемым территориям, [www.wdpa.org](http://www.wdpa.org)). Опубликованные результаты могут быть использованы для стратегического планирования при строительстве дорог. Поскольку на практике такое планирование происходит в национальном или региональном масштабе, авторы разработали набор более детальных карт. Они свободно доступны на сайте <http://global-roadmap.org>.

А.С. Коротяев

## ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ-

### Прочие технологии

#### Оптоэлектронная система адаптивного камуфляжа, разработанная по примеру кожи головоногих (моллюсков)

Adaptive optoelectronic camouflage systems with designs inspired by cephalopod skins. Cunjiang Yu, Yuhang Li, Xun Zhang, Xian Huang, Viktor Malyarchuk, Shuodao Wang, Yan Shi, Li Gao, Yewang Su, Yihui Zhang, Hangxun Xu, Roger T. Hanlon, Yonggang Huang, John A. Rogers. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 12998–13003.

Осьминоги, кальмары, каракатицы и другие виды морских существ проявляют удивительную способность визуальной адаптации к окраске или текстуре их окружения. Достигнутое в последнее время понимание принципов работы основных органов и механизмов на клеточном уровне, позволяющих изменять окраску головоногих, создает возможности для разработки аналогичных систем.

Предлагаемая авторами система — это многослойная тонкопленочная структура. Два верхних слоя содержат краситель (он становится прозрачным при повышении его температуры), нанесенный на светоотражающую поверхность (Ag); третий слой образован сверхтонкими кремниевыми диодами; а нижний слой, отделенный прозрачным гибким полимером, состоит из высокочувствительных фотодатчиков. Система размером 1,4 см × 1,4 см представляет собой массив из 16 × 16 внутренне связанных ячеек. Свет, попадая

на фотодатчик, генерирует управляющий сигнал, через который на кремниевые диоды подается электрический ток определенной величины. Диоды разогреваются, и слой верхнего красителя становится прозрачным, пропуская назад отраженный от серебра свет. Получены вольт-амперные характеристики устройства в зависимости от температуры. Показано, что изменение температуры в пределах одной ячейки практически не оказывает воздействия на соседние ячейки. При этом температура не изменяется в зависимости от глубины, поскольку конструкция обладает малой толщиной.

Созданная система демонстрирует возможности данного направления разработок. Экспериментальный образец работает только в черно-белом режиме. Экспериментально показано, что на изменение маски света, падающего на слой фотодатчиков, и ее положения система реагирует практически моментально, изменяя цвет в соответствующих ячейках.

Кроме военного применения, такая технология может быть успешно использована и в мирных целях, например, в управлении освещением помещений и в конструкции различных датчиков.

Предложенная система может быть усовершенствована за счет использования более современных материалов и доработки ее структуры, а способность многих головоногих воспроизводить физические текстуры остается интересной и сложной темой для исследований.

*Н.А. Соколова*

## СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ · Психологические науки

### Мораль в повседневной жизни

Morality in everyday life. Wilhelm Hofmann, Daniel C. Wisneski, Mark J. Brandt, Linda J. Science. 2014. Vol. 345. No 6202. P. 1340–1343.

Мораль определяет, какое поведение человека «правильное» («хорошее», моральное), и какое «неправильное» («плохое», аморальное). В современной науке представления о морали (moral science) развиваются в целом ряде дисциплин, в том числе философии, биологии, антропологии и психологии. Однако большинство исследований морали проводятся в хорошо контролируемых — искусственных — лабораторных условиях. Данное исследование посвящено изучению того, как совершаются поступки, связанные с моральным поведением, и как особенности и динамика их переживания проявляются в естественной, повседневной жизни. С помощью методики оценки текущих событий (ecological momentary assessment) было опрошено 1252 испытуемых, проживающих на территории США и Канады. В течение трех дней в любое время с 9 часов утра до 9 часов вечера испытуемым присылали вопросы, касающиеся текущих событий и переживаний, затрагивающих их моральные принципы. В результате анализа письменных ответов было выявлено, что при описании событий и переживаний испытуемые используют разные характеристики морали в зависимости от политических убеждений (либеральных или консервативных). Выявлено, что вероятность совершения моральных и аморальных поступков сходна у религиозных и нерелигиозных людей. Также обнаружено, что оценка чужих поступков как моральных или аморальных связана с тем, насколько счастливыми в этот момент чувствуют себя испытуемые. На ощущение осмысленности жизни влияют их собственные поступки. Анализ динамики ответов испытуемых в течение суток показал, что моральные и аморальные поступки совершаются по разным причинам. «Правильный» поступок с высокой вероятностью совершается после того, как испытуемый сам стал объектом чьего-либо «правильного» поступка. Этот феномен может быть следствием «морального заражения» (moral contagion). Вслед за моральным поступком индивид совершает аморальный поступок с большей вероятностью, чем еще один моральный, как бы давая себе разрешение на «плохое» поведение (moral licensing). Согласно представлениям авторов, изучение морального поведения может значительно усилиться за счет исследования причин текущих поступков и динамики их переживания в естественных условиях.

А.А. Созинов

### Память на ошибки, совершенные в ходе сенсомоторного обучения

A memory of errors in sensorimotor learning. David J. Herzfeld, Pavan A. Vaswani, Mollie K. Marko, Reza Shadmehr. 2014. Science. Vol. 345. No 6202. P. 1349–1353.

Современное представление об обучении движениям предполагает, что, когда мы повторяем какое-либо действие, мозг воспроизводит ранее усвоенные двигательные команды. Согласно этой точке зрения, содержание моторной памяти — это моторные команды, сформированные за счет подкрепления путем проб и ошибок. В данном исследовании показано, что мозг также определяет, в какой степени он готов учиться на собственных ошибках за счет работы надежного механизма, хранящего историю прошлых просчетов и промахов. Испытуемые выполняли двигательную задачу, управляя курсором с помощью джойстика. Экспериментаторы вносили искажения в движения курсора так, что движения джойстика приходилось корректировать (например, отклонять вправо от исходного пути, чтобы достичь той же цели). Направление искажения менялось (с коррекции вправо на коррекцию влево), причем у одной группы испытуемых смена происходила редко, а у других групп — более часто и менее предсказуемо. Регистрируя компенсацию искажений, авторы выявили, что чувствительность к ошибкам (error sensitivity) зависит от того, насколько часто изменяются условия искажения. Если характер искажений постоянно меняется, то движения в меньшей степени корректировались на основании текущих сбоев. Таким образом, чувствительность к ошибкам зависит от истории их совершения. Математическая модель компенсации искажений, включающая представление о памяти на ошибки, позволяет разрешить затруднения в интерпретации большого объема ранее полученных данных: феномена краткосрочного переноса научения (savings), то есть ускорения повторной адаптации к искажению после временного отсутствия искажения или даже после адаптации к противоположному искажению; и феномена мета-научения, при котором такой перенос выявляется после случайного чередования направления искажений. Следовательно, существует ранее неизвестная форма памяти — памяти на ошибки. Это означает, что когда мы совершенствуем какой-либо двигательный навык, то отчасти это происходит за счет распознавания ошибок, совершенных в недавнем прошлом.

А.А. Созинов

## СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ · Социологические науки

### Связь общих знаний и конкретных действий фермеров в их ментальных моделях устойчивого развития

Linking knowledge and action through mental models of sustainable agriculture. Matthew Hoffman, Mark Lubell, Vicken Hillis. PNAS. 2014. Vol. 111. No 36. P. 13016–13021.

Современное природопользование основано на квалифицированном применении научных знаний, принципе ресурсосбережения и минимизации нарушений экосистемы — концепции устойчивого развития. В сельском хозяйстве это направление (sustainable agriculture) получает все более широкое распространение, однако формулировка единого определения и его применение в конкретной эколого-социальной системе вызывают значительные сложности. В частности, от определения устойчивого развития зависит воплощение имеющихся знаний в реальные действия растениеводов и фермеров. Поэтому выявление их представлений о ресурсосбережении в сельском хозяйстве является важной задачей. В настоящем исследовании анализировали «ментальные модели» устойчивого развития у растениеводов трех винодельческих райо-

нов Калифорнии, где эта методология положена в основу местных целевых программ дополнительного образования. С помощью почтового опроса были получены письменные определения устойчивого развития от 822 виноградарей. Ментальные модели строились как сети понятий, использованных в этих определениях. Узлом сети служили сами понятия, а связи между узлами устанавливали, если соответствующие понятия встречались в одном определении. Согласно полученным результатам, ментальные модели фермеров имеют иерархическую структуру с более абстрактными понятиями в центре модели и конкретными стратегиями работы на периферии. Структуры моделей у фермеров из разных районов сходны. Различия между моделями связаны с участием в целевых программах и применением технологий ресурсосбережения. Выявлена высокая положительная корреляция между степенью сложности и продуманности представления об устойчивом развитии, участием в целевых программах и внедрением методик ресурсосбережения. Следовательно, ментальные модели устойчивого развития отражают связь знаний с реальной деятельностью растениеводов. Результаты исследования вносят вклад в оценку роли региональных целевых программ для формирования системы знаний об устойчивом развитии.

А.А. Созинов



## МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Синхронизация музыкальных ритмов и взаимодействие в сложных системах

Synchronization in human musical rhythms and mutually interacting complex systems. Holger Hennig. PNAS. 2014. V. 111. No 36. P. 12974–12979.

Ритм музыкального произведения в «живом» исполнении отличается от идеального. Как любитель, так и профессиональный музыкант обычно запаздывают или обгоняют ритм на 5–15 мс. Распределение этих смещений неслучайно: наличие «дальних» (долговременных) корреляций между событиями временного ряда (например, ударами барабана) показывает, что момент данного удара зависит от длительной истории предшествующего исполнения. Подобный феномен «памяти» наблюдается при оценке интервалов между событиями самого разного рода: шагами, ударами сердца, сигналами электроэнцефалограммы (ЭЭГ), финансовыми операциями и т.д. Согласованное взаимодействие двух объектов также описывается едиными статистическими закономерностями. Например, временные интервалы между финансовыми операциями разных компаний, сигналами ЭЭГ разных людей, действиями животных в разных стаях и другими событиями того же типа характеризуются долго-

временными корреляциями. Считается, что два временных ряда образуют единую сложную систему (фрактальную структуру), когда кросс-корреляционная функция описывается степенным законом. В настоящем исследовании проведена оценка статистических характеристик взаимодействия при синхронизации музыкальных ритмов пар музыкантов, показывающая наличие долговременных кросс-корреляций (до нескольких минут), не выявленных при анализе исполнения того же ритма одним человеком (двумя руками). Поскольку сложно предположить наличие долговременной «памяти» на сотни микроинтервалов времени, авторы ищут объяснение данного феномена в характеристиках самого взаимодействия. Предложена стохастическая модель взаимодействия сложных систем (mutually interacting complex systems; MICS), имеющая физиологическое обоснование. Она предполагает, что согласованность активности двух индивидов возникает вследствие адаптации к расхождениям ритмов. Данное исследование вносит вклад в понимание фундаментальных характеристик согласованной активности объектов исследования в самых разных областях, включая физиологию, экономфизику, этологию и т.д. Применение выявленных закономерностей при создании электронной музыки позволит более точно воссоздавать эффект «живого» исполнения.

А.А. Созинов

Еженедельный журнал Российской ассоциации содействия науке

# НАУКА В мире

**Следующий номер журнала выйдет  
30 сентября 2014 года**