

# НАУКА **В мире**

Обзор журналов  
Nature, PNAS, Science

Номер 3 (1)  
7 октября 2014 г.

Анатолий Золотухин:  
«Сегодня мы идем уже в такую Арктику,  
в которой вообще никто и никогда не был,  
куда не ступала нога человека»

стр. 8

«В мерзлоте углерода больше,  
чем во всех почвах мира, больше,  
чем во всех лесах и атмосфере»

стр. 7

Зубы можно вырастить  
из нервной ткани:  
о происхождении  
стволовых клеток

стр. 24

Найден ген, полиморфизм  
которого отражается  
на умственных способностях

стр. 56

В Северной Африке  
обнаружен самый крупный за  
всю историю палеонтологии  
хищный наземный ящер.

стр. 23



**ЖУРНАЛ «НАУКА В МИРЕ» №3 (1)**

7 октября 2014 года

Издается еженедельно

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

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

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

Светлана Александровна ХОЗИНСКАЯ

**РЕДАКЦИЯ****Главный редактор**Денис Сергеевич АНДРЕЮК,  
руководитель Аналитической группы РАСЧ**Заместитель главного редактора**

Евгения Борисовна МАХИЯНОВА

**Старшие научные редакторы**Владимир Энгельсович СКВОРЦОВ  
Роман Александрович ФИШМАН**Редакторы-референты**Барыкин Е.П., Беляев А.В., Братцева А.Л., Дедков Г.В.,  
Жармухамедов С.К., Касацкая С.А., Коньков А.С.,  
Коротаев А.С., Кутукова Е.А., Марыгин Р.А., Моисеев А.,  
Молдогазиева Н.Т., Ольховик А.Ю., Панова Т.В.,  
Петрова Н.С., Петухов С.П., Сварник О.Е., Скворцов В.Э.,  
Созинов А.А., Стрекопытов В.В., Суязова П.А.,  
Ташкеев А.И., Черданцев В.Г., Шандарин И.Н.,  
Шустикова Л.А., Якименко А.В., Ястребов С.А.**Адрес редакции (для переписки):**105066, г. Москва, ул. Спартаковская, 11-1.  
e-mail: naukvmire@allrussia.ru  
сайт РАСЧ: russian-science.com© ООО «ВР Медиа групп». Все права защищены.  
Любое использование материалов допускается  
только с письменного разрешения редакции.

## Читайте в этом номере:

### Информационное поле

#### 4 По мнению редакции

Самое интересное в рефератах

#### 5 Новости

Ионосферные эффекты от падения Челябинского метеорита

Ученые продолжают изучать последствия падения Челябинского метеорита

#### Растем в рейтинге

МГУ и НГУ — в числе 400 лучших вузов мира, по версии Times Higher Education

#### Первый Нобель — 2014

Шведская королевская академия наук объявила лауреатов первой из Нобелевских премий 2014 года

#### 6

#### Возвращение телегонии?

Семенная жидкость самца влияет на потомство самки от следующих скрещиваний

#### Жаркие дни на Байконуре

Успешные запуски — новый экипаж на МКС, новый телекоммуникационный спутник «Луч»

#### 7 Комментарий эксперта

#### Потепление из мерзлоты

Почва древних мамонтовых степей — мощный неучтенный источник парниковых газов. Рассказывает начальник Северо-Восточной научной станции РАН Сергей Зимов

#### 8 От первого лица

#### Нефть и холод



Научный руководитель Института арктических нефтегазовых технологий Анатолий Борисович Золотухин — о разработке ресурсов Арктики

#### 12 Ученые и общество

#### Наука в Арктике

На общественных слушаниях РАН обсудили проблемы освоения Арктического шельфа

### Nature · PNAS · Science: рефераты статей

#### 14 Естественные и точные науки

Физика и астрономия **14**

Химические науки **17**

Биологические науки **19**

Науки о Земле и смежные экологические науки **40**

Прочие естественные и точные науки **45**

#### 47 Медицинские науки и общественное здравоохранение

Фундаментальная медицина **47**

Клиническая медицина **57**

#### 58 Гуманитарные науки

Языки и литература **58**

#### 59 Техника и технологии

Электротехника, электронная техника, информационные технологии **59**

Медицинские технологии **60**

Нанотехнологии **61**

Промышленные биотехнологии **62**

# Самое интересное в рефератах

## ТОП-10 статей текущего номера

Уважаемые читатели!

По уже сложившейся традиции предлагаем вашему вниманию 10 рефератов текущего номера журнала «Наука в мире», на которые мы хотим обратить ваше внимание.

- 1. «Зубы из нервов».** Исследовали происхождение стволовых клеток, которые используются организмом мыши для восстановления зубной ткани. Оказалось, что резцы растут за счет стволовых клеток, предшественники которых мигрировали из нервной ткани. Один из авторов работы — Вячеслав Дьячук, научный сотрудник Института биологии моря им. А.В. Жирмунского ДВО РАН. *Реферат на стр. 24.*
- 2. «Мухи-зомби».** В нейроны мухи встроили светочувствительный белок бактерий — родопсин — соединенный с белком ионного канала. В итоге поведением мух стало возможно управлять, облучая их светом определенной длины волны. В зависимости от конкретных нейронов, в которые встраивали «включатель», одних мух удавалось иммобилизовать, у других вызвать простой рефлекс, а у третьих даже запустить такой сложный процесс, как ритуал ухаживания. Только этот ритуал принуждаемые светом самцы исполняли в обратной последовательности. *Реферат на стр. 61.*
- 3. «Гены ума».** После долгих безуспешных попыток исследователям, наконец, удалось обнаружить человеческий ген, полиморфизм которого коррелирует с когнитивными способностями его носителей. Анализ полиморфных вариантов проливает свет на возможные молекулярные механизмы, регулирующие такое комплексное фенотипическое проявление, как умственные способности индивидуума. *Реферат на стр. 56.*
- 4. «Гигантский ящер».** В Северной Африке обнаружены останки самого крупного в истории палеонтологии хищного динозавра. В длину ящер имел около 15 метров и, по видимому, отлично плавал. *Реферат на стр. 23.*
- 5. «Миозиновая защита».** Авторы визуализировали процесс защиты растительной клетки от проникновения гриба-паразита. А потом доказали, что ключевую роль в этом процессе играют белки миозины определенного типа. *Реферат на стр. 33.*
- 6. «Идентификация по липидам».** На большой выборке людей проанализировали липидный состав сыворотки крови. Оказалось, что количество и соотношение отдельных липидов в сыворотке может довольно точно указать на пол, возраст, расу и даже объем серого вещества в мозге человека. *Реферат на стр. 51.*
- 7. «Мутации старости».** Мутации в митохондриальной ДНК накапливаются постепенно и могут существенно влиять на транскрипцию ядерных генов, особенно связанных с защитой от старения, стресса и опухолевых новообразований. *Реферат на стр. 52.*
- 8. «Препарат от лейкемии».** Изучили процесс возникновения устойчивости опухолевых клеток к специфическому лекарственному препарату — ибрутинибу. Важный шаг в понимании хронической лимфомной лейкемии, одного из самых распространенных онкозаболеваний крови. *Реферат на стр. 53.*
- 9. «Вода и катализ».** Изучили механизм каталитического окисления СО наночастицами золота на поверхности оксида титана. Ключевую роль играют адсорбированные молекулы воды. *Реферат на стр. 18.*
- 10. «Ингибиторы рибосом».** Сделан детальный кристаллографический анализ эукариотической рибосомы в комплексах с разными ингибиторами рибосомальной активности. Ценность этих данных в том, что теперь понятно, где и как низкомолекулярные соединения могут нарушить работу рибосомы. А значит, можно разрабатывать новые ингибиторы, которые будут служить эффективными фармацевтическими препаратами для лечения онкологических заболеваний. *Реферат на стр. 25.*



## Ионосферные эффекты от падения Челябинского метеорита

Ученые продолжают изучать последствия падения Челябинского метеорита, вызвавшего большое число динамических ионосферных, атмосферных и сейсмических явлений. Старший научный сотрудник Института солнечно-земной физики (Иркутск) Олег Бернгардт представил работу о свойствах ионосферных неоднородностей, вытянутых магнитным полем Земли, которые наблюдались до и после удара.

Неоднородности были замечены радаром EKB, который входит в международную сеть радаров SuperDARN, предназначенную для изучения верхних слоев атмосферы и ионосферы. Как отметил ученый, за 40 минут до падения радар начал фиксировать мощные акты рассеяния из-за неоднородностей, вытянутых магнитным полем Земли в области ионосферы F. Рассеяние наблюдалось в течение 80 минут и завершилось спустя 40 минут после падения метеорита.

Исследования показали, что в течение 9-15 минут после падения метеорита на расстоянии в 400-1200 километров от места взрыва наблюдались изменения в спектральных и амплитудных характеристиках рассеянного сигнала. Кроме того, было зафиксировано прохождение вторичного акустического фронта, сформированного сверхзвуковой сейсмической поверхностной волной от метеорита. При этом излучение от метеора было ярче солнечного даже на расстоянии в 100 километров. очевидцы также ощущали интенсивное тепло от огненного шара.

По материалам Института солнечно-земной физики

## Растем в рейтинге

В конце сентября опубликован рейтинг вузов Times Higher Education (THE). Рассчитывается он ежегодно уже 10 раз, а по текущей методике — с 2010 года. Оценка производится по пяти ключевым показателям, включая уровень преподавания (30%), исследований (30%), цитируемость публикаций (30%), доход от внедрения разработок (2,5%), количество иностранных ученых, преподавателей и студентов (7,5%). Первые строчки рейтинга традиционно заняли американские и британские вузы; тройку лидеров составили Калифорнийский технологический институт, Гарвардский и Оксфордский университеты. Российские вузы значительно улучшили свои позиции: Московский государственный университет поднялся более чем на 30 пунктов, до 196-й строчки, а Новосибирский — впервые оказался в рейтинге, попав в число 400 ведущих в мире. Помимо этого, стоит отметить активное продвижение в рейтинге университетов Китая и Южной Кореи.

Наряду с QS и ARWU рейтингами, THE — один из трех самых авторитетных в мире. Попасть в число 200 лучших, согласно поручению Президента России, к 2020 году должно не менее 15 российских вузов, получивших для этого дополнительное финансирование, — в том числе МГУ и НГУ.

Источник: сообщение Times Higher Education

## Первый Нобель — 2014

В день, когда верстался номер, Шведская королевская академия наук объявила лауреатов первой из Нобелевских премий 2014 года. Обладателями награды в области медицины и физиологии стали трое ученых, исследовавших механизмы мозга, необходимые для ориентирования в пространстве. Половину денежного приза (размер его в нынешнем году составил около 1,1 млн долларов) получает британский нерофизиолог Джон О'Киф, а вторую половину — супруги Мэй-Бритт и Эдвард Мозеры из Норвегии.

Сегодня Джон О'Киф занимает должность директора Центра Сэйнсбери-Уэллкам по изучению нервных связей и поведения в Лондоне. А в 1970-х, уже переехав в Великобританию из родных США, он проводил исследования на лабораторных крысах и обнаружил, что когда животное находится в определенном, знакомом ей месте вольера, у нее активируются совершенно определенные, связанные с этим местом, группы нервных клеток гиппокампа.

Открытые в 1971 году клетки получили название «нейронов места» (place neurons). По завершению работы О'Киф и его тогдашний соавтор Джонатан Довстровски заключили, что им удалось выявить клетки, составляющие то, что в психофизиологии называется «ментальной картой» пространства, которая сохраняется и постоянно обновляется в нашей памяти. Однако в 2000-х, после экспериментов Мэй-Бритт и Эдварда Мозеров, картина этих процессов стала выглядеть куда более сложной. В ходе ряда совместных работ им удалось обнаружить в мозге еще одну группу нервных клеток, реагирующих на нахождение животного в той или иной точке пространства. Эти «координатные нейроны» (grid neurons) распределены по множественным областям, в отличие от нейронов места, располагающихся довольно локализованно. Их области возбуждения организованы в почти ровную гексагональную сетку, находясь на одинаковом расстоянии друг от друга.

Норвежские исследователи показали, что в процессе ориентирования и перемещения в пространстве координатные нейроны возбуждаются последовательно — примерно так, как положение автомобиля постоянно отслеживается с помощью GPS и отображается на карте навигатора.

Соответствующие статьи были опубликованы в журналах Science и Nature в 2004–2006 годах. Сегодня супруги-нобелиаты живут и работают в Трондхейме: Мэй-Бритт возглавляет здесь Центр нейронных вычислений, а Эдвард — директор местного Института Кавли.

Источник: сообщение Nobel Prize Foundation



Джон О'Киф, Мэри-Бритт Мозери, Эдвард Мозер.  
Фотографии: Дэвид Бишоп / UCL / KavliInstitute / NTNU



## Возвращение телегонии?

Устаревшую теорию телегонии, согласно которой предыдущие сексуальные партнеры самки могут оказывать влияние на ее потомство, рожденное от последующих партнеров, генетика отбросила давно и надежно. Однако работа австралийских ученых, опубликованная в журнале *Ecology Letters*, снова напоминает об этой древней идее.

Эксперименты, проведенные на мушках *Telostylinus angusticollis*, показали, что размеры тела первого полового партнера мушки сказываются на размерах потомства, полученного в результате спаривания со вторым. Причем дело именно в спаривании: при обычном «бытовом» контакте с самцом

никакого влияния на потомство самки от другого самца не отмечается. Конечно, ни о каком возвращении мистики в науку речи не идет. По мнению авторов, от предыдущего партнера у самки сохраняется не сам генетический наследственный материал, а химическое воздействие, которое его семенная жидкость оказала на среду, где сохраняются и созревают ее яйцеклетки. Именно так, опосредованно, он и может влиять на развитие из них потомства.

Публикация: Revisiting telegony: offspring inherit an acquired characteristic of their mother's previous mate. Angela J. Crean, Anna M. Kopps, Russell Bonduriansky. *Ecology Letters*. 2014. Sep. 30.

## Жаркие дни на Байконуре

В конце сентября на Байконуре состоялись сразу два успешных космических старта. 26 сентября ракета «Союз-ФГ» отправила в полет транспортный пилотируемый корабль (ТПК) «Союз ТМА-14М» с экипажем в составе: Александр Самокутяев (командир), Елена Серова (бортинженер), Барри Уилмор (бортинженер).

Примерно шесть часов спустя ТПК в автоматическом режиме стыковался с МКС, и после открытия переходных люков космонавты присоединились к работающим на станции Максиму Сураеву, Александру Герсту и Риду Вайзману. Стоит отметить, что Елена Серова стала первой за 17 лет россиянкой, отправившейся в космический полет, — и третьей

в истории отечественной космонавтики после Валентины Терешковой и Светланы Савицкой.

28 сентября ракета-носитель «Протон-М» с разгонным блоком «Бриз-М» успешно вывела на орбиту телекоммуникационный спутник «Луч» — один из серии космических аппаратов-ретрансляторов двойного назначения, предназначенных для организации связи со спутниками, ракетами, кораблями и наземными объектами, а также для организации коммуникаций в труднодоступных районах и при чрезвычайных ситуациях. Кроме того, получаемые от него данные позволяют повысить точность работы в системе ГЛОНАСС.

Источник: пресс-служба «Роскосмоса»



Основной и дублирующий экипажи «Союза ТМА-14М». Фотография пресс-службы «Роскосмоса»

# Потепление от мерзлоты

## Почва древних мамонтовых степей — это неучтенный источник парниковых газов

**Исследование термокарстовых озер, которые занимают от 10 до 30% низменных территорий на севере Сибири, показало, что за тысячи лет текущего межледникового периода на дне водоемов накопилось огромное количество органики, сравнимое по объемам с «запасами» всех лесов тропического пояса. Таяние мерзлоты может привести к дренажу этих озер и превращению органических веществ в углекислый газ, который будет поступать в атмосферу, ускоряя потепление планеты.**

**О происхождении и эволюции термокарстовых озер, и о механизмах накопления внушительных запасов органического материала нам рассказал старший научный сотрудник Тихоокеанского института географии ДВО РАН, начальник Северо-Восточной научной станции РАН Сергей Афанасьевич Зимов:**

— В отличие от многих даже более южных регионов, которые иногда покрывались льдом, на севере Сибири ледников не было. За это время на равнинах и в долинах здесь сформировался слой пылеватых суглинков мощностью 20–50, а кое-где и 100 метров.

В этих осадочных породах (*их местное название — едома*) массивные ледяные жилы занимают половину объема. И если на поверхности едомы образуется небольшой водоем, то лед едомы начинает подтаивать, ведь поверхность воды хорошо поглощает солнечное тепло. Дно водоема проваливается, водоем расширяется, и образуется термокарстовое озеро. Оно не промерзает до дна, едома под ним тает круглый год, и в скором времени весь лед под озером вытает. Глубина озера становится равной приблизительно половине мощности самой едомы.

**«В мерзлоте углерода больше, чем во всех почвах мира, больше, чем во всех лесах и атмосфере, вместе взятых!»**

Подобное термокарстовое озеро будет расширяться довольно активно — со скоростью до нескольких метров в год, пока вода не найдет выход в какую-

нибудь низменность, овраг или в реку. После того, как большая часть воды таким образом уйдет, процесс роста озера замедляется. Иногда вода вытекает полностью, и поверхность дна замерзает снова. В этих осадках снова начинают расти ледяные жилы. Этот процесс «поедания» едомы продолжается с конца ледникового периода до сих пор.

Местная едома — это почва древних мамонтовых степей. В ней много свежей органики, в основном, корешков трав. В пересчете на углерод это обычно 1,5–4%, т.е. сотни килограммов на квадратный метр.

При этом в едоме сохранилось много плейстоценовых микробов, и сегодня, когда эта мерзлота оттаивает, они начинают потреблять органические вещества, которые не успели «съесть» тогда, десятки тысяч лет назад. Если почва при этом достаточно сухая, этот процесс ведет к выделению углекислого газа. А если влажная — как оттаявшая под озером мерзлота — то в таких анаэробных условиях бактерии производят метан. В пересчете на квадратный метр тающая под термокарстовыми озерами едома — это самый мощный источник метана в природе.

Когда рост озер останавливается, в них может начаться обратный про-

цесс: накопление органики в виде толстых, до нескольких метров, донных слоев торфа. При этом происходит поглощение углекислого газа из воздуха. В выделение углерода в форме метана и поглощение его в форме углекислого газа происходит в сравнимых количествах. Однако, учитывая то, что метан как парниковый газ, примерно в 20 раз «сильнее» углекислого газа, в историческом масштабе термокарстовые озера являются мощными усилителями парниковых эффектов и потепления.

Именно этому переходу и была посвящена наша работа, результаты которой были опубликованы в Science. Нам удалось показать, что «переключение» от выделения метана к поглощению углекислого газа в термокарстовых озерах произошло около 5 тыс. лет назад, уже в нашу голоценовую межледниковую эпоху. Термокарстовые озера оказались очень крупным (и до сих пор выпадавшим из поля зрения многих специалистов) резервуаром органики, которая накапливается здесь последние 14 тыс. лет текущего межледниковья. Современные запасы здесь оцениваются в 160 гигатонн углерода.

Объемы этого резервуара сравнимы с растительностью всех тропических лесов планеты. При этом и едома, и эти озера — системы неустойчивые, и при дальнейшем потеплении большинство термокарстовых озер, скорее всего, вытечет. Тогда мерзлота растает, и вся эта накопленная на дне органика будет превращаться микроорганизмами в углекислый газ и поступать в атмосферу, усиливая парниковый эффект и глобальное потепление.

Публикация: Thermokarst Lakes as a Source of Atmospheric CH<sub>4</sub> During the Last Deglaciation. K. M. Walter, M. E. Edwards, G. Grosse, S. A. Zimov, and F. S. Chapin III. Science. Vol. 318. No 5850. P. 633–636.



# Нефть и холод

## Анатолий Золотухин — о разведке и добыче ресурсов Арктики, доступной, условно-доступной... и недоступной даже в отдаленной перспективе

В последние десятилетия человечество вело активную битву за нефтяные и газовые ресурсы Арктики. И пока дипломаты играют на поле межгосударственных отношений, ученые и технологи сражаются с жестокой природой Крайнего Севера и Заполярья. Как ведется разведка и добыча углеводородов в Арктике, в чем ее особенности и насколько ценны эти ресурсы, журналу «Наука в мире» рассказал один из ведущих экспертов в этой области, профессор Российского государственного университета нефти и газа им. И.М. Губкина *Анатолий Борисович Золотухин*.

— Любая добыча начинается с разведки, с оценки ресурсов. Как эти научные и технологические задачи реализуются в Арктике, в условиях, во-первых, Севера, во-вторых, моря?..

— Для меня Арктика как последняя болезнь, которую я «подхватил» лет 15 назад, когда преподавал в Норвегии. До этого моей специальностью была разработка нефтяных месторождений: я в общем-то, нефтяник и математик. Но Арктика оказалась настолько интересной, что я ею увлекся, и теперь занимаюсь этим профессионально. И, как и положено нефтянику, в Арктике мой основной интерес состоит именно в разведке и разработке недр. И сделать это нужно так, чтобы принести максимальную пользу, не нанеся вреда ни природе, ни человеку.

Главной особенностью работы на севере можно назвать то, что Арктика — это непривычная для нас среда обитания, некомфортная. Лишь кое-где она приспособлена для временного пребывания персонала, включая нефтяников и исследователей, живущих, как правило, в вахтенных поселках. Это как космонавты: значительную часть времени люди остаются в модулях, до минимума сводя выход наружу, — зимой не выйти из-за холода, летом —

из-за топких болот вокруг. Эти люди делают очень важные вещи и в очень сложных природных условиях.

Для этого в море выходят специальные суда, отправляются тщательно подготовленные и хорошо снаряженные экспедиции. Чтобы провести разведку, за кораблем спускают длинный кабель — «косу», на конце которой размещается эмиттер зарядов. Серией последовательных взрывов он позволяет «прощупать» дно, причем чем мощнее взрыв, тем точнее и четче будет полученная картинка.

**И «Сегодня мы идем уже в такую Арктику, в которой вообще никто никогда не был, куда не ступала нога человека. Особенно это относится к геологоразведке».**

От каждого взрыва исходят продольные и поперечные волны. Волны отражаются от пространственных неоднородностей, например, от дна моря, а также от границ, разделяющих разные породы под ним. Отраженные сигналы регистрируются геофонами или сейсмоприемниками, размещенными на той же косе последовательно, как бусины на ожерелье. Возвращенные сигналы можно затем интерпретировать и



получать двумерную картину (вертикальная и горизонтальная координата, вдоль которой движется коса при сейсмосьемке) взаимного расположения различных пород.

После анализа этих данных мы уже можем сказать, где и как располагаются различные породы, какие они образуют структуры. И если мы увидим характерный складчатый профиль, то можно выдвинуть предположение о том, что здесь может находиться скопление углеводородов, мигрировавших из более глубоко залегающих материнских пород и вытеснивших из верхней части структуры ранее находившуюся там воду. Подтвердить наличие углеводородов в такой перспективной структуре может только бурение разведочной скважины.

**НАЧАЛО. Продолжение на стр. 9**



**ПРОДОЛЖЕНИЕ. Начало на стр. 8**

С помощью такой технологии можно проводить и трехмерную съемку (3D-сейсмику), используя сразу несколько укрепленных на корабле кабелей-«кос», расположенных на некотором расстоянии друг от друга. Эта технология позволяет получать так называемый сейсмический куб исследуемого района. Информация, полученная в результате 3D-съемки, является намного более детальной по сравнению с двумерной и позволяет составить гораздо более полное представление о составе и структуре местных пород, их пространственном расположении по глубине, латеральным координатам и т.д.

Уже на основе этих данных можно сказать, стоит ли проводить разведывательное бурение, или же шансы на нахождение углеводородов слишком низки. Без бурения пока что нельзя дать стопроцентной гарантии того, что анализируемая структура содержит углеводороды. Именно в силу неполноты наших знаний об исследуемых процессах и явлениях в геологии в целом и в геологоразведке в частности ученые используют подход, основанный на теории вероятности и математической статистике, и дают свой ответ о перспективности той или иной структуры, используя термины «вероятность» или «шанс».

— Бурение, очевидно, необходимо и для оценки запасов потенциального месторождения?

Бурение нужно обязательно. Для этого необходимо иметь либо другое судно, либо использовать полупогружную платформу или платформу на самоподъемных опорах — в зависимости от глубины моря в районе исследования. Бурение позволяет получить пробы нефти, исследовать пласты, оценить объем содержащихся в структуре нефти и газа.

Затем должна быть проведена технико-экономическая оценка обнаруженных месторождений, путей транспортировки к потенциальным рынкам сбыта продукции, технологий, позволяющих эффективно (т.е. экономически выгодно и экологически безопасно) разработать открытые месторождения, и многие другие вопросы.

Если результаты бурения показывают, что объемы содержащихся в структурах нефти и газа невелики, и что вероятность обнаружения новых перспективных структур в исследуемом регионе низка, то, скорее всего, эти углеводороды в этих структурах будут охарактеризованы, как «условные ресурсы», и вопрос об их освоении будет отложен до лучших времен. Если же результаты сейсморазведки и последующего бурения укажут на существенные углеводородные ресурсы, то освоение этого региона будет представлять большой интерес.

**1 «По статистике, между открытием месторождения и вводом его в эксплуатацию может проходить от 15 и до 30 лет. Большие сроки характерны именно для Арктики».**

Но и этим дело далеко не заканчивается: весь процесс оценки перспективности и важности открытых месторождений занимает минимум несколько лет. Составляется оценка, готовится план освоения месторождения: сколько понадобится скважин, каких именно, с каких буровых установок, какое оборудование поставить, какие компоновки использовать и т.д. Кроме того, необходимо подготовить огромный объем документации и отчетности для регулирующих органов.

— Однако уже в этом году началось разведывательное бурение на скважине «Университетская-1»: можно ли сказать, что она более доступна, или более перспективна, чем другие, обнаруженные в Заполярье?

— Точная информация об этом пока принадлежит компаниям ExxonMobil и «Роснефть». Насколько я знаю, в их распоряжении имеется несколько структур, более или менее равноценных по перспективности — Университетская, Викуловская и другие. Возможно, Университетская оказалась выгоднее по своему местоположению, поскольку может играть роль центра, от которого затем можно вести и линии коммуникации, и подводные трубопроводы, и все, что понадобится. Но пока можно только гадать о том, что входит в

планы этих двух компаний. Осталось подождать совсем немного: скоро мы узнаем результаты бурения и перспективности этой первой из серии структур в Карском море, разведка которых началась в этом году.

— Принято считать, что при добыче в Арктике требуется особо бережное отношение к окружающей среде. Для этого используются специальные «зеленые» технологии, или общепринятые, но с более строгим и тщательным контролем за их соблюдением и применением?

— Для начала стоит сказать, что некоторые компании, такие как норвежская Statoil или наш «Газпром», делят Арктику на определенные зоны: «доступная», «потенциально доступная» (или «расширенная») и, наконец, «недоступная». Это деление признается и в России, хотя сейчас мы заняты более детальной классификацией — для начала, в рамках акватории нашей страны, а впоследствии и всего арктического шельфа России и мира.

Доступная Арктика — это территория, где имеющиеся технологии вполне применимы, где риск, связанный с разливами нефти и другими подобными авариями, минимален. «Расширенная» (Stretched) Арктика — это акватория, где условия более жесткие с точки зрения и экологии, и промышленной безопасности, но где существующие технологии могут быть адаптированы или улучшены таким образом, чтобы уровень риска оставался приемлемым. На российском шельфе большая часть нефтегазовых ресурсов сосредоточена именно в этой, «расширенной» Арктике, и нам необходимо приложить максимум усилий для того, что сделать ее доступной. На мой взгляд, это — одна из самых важных задач освоения российской Арктики. Наконец, «недоступная» (Unreachable) Арктика останется таковой и в рамках современных технологий, и в обозримой перспективе их развития.

Так что в настоящий момент речь идет об освоении именно доступной и «расширенной» Арктики. При этом надо понимать, что по оценкам, данным Геологической службой США (USGS), самая «недоступная» Арктика

**ПРОДОЛЖЕНИЕ. Окончание на стр. 10**

## ПРОДОЛЖЕНИЕ. Начало на стр. 9

не так уж интересна с точки зрения добычи углеводородов. Большая часть (почти 99%) запасов сосредоточены в пределах 200–300-мильной прибрежной зоны. Центральные, приполярные области Ледовитого океана богаты

**и** «Для этих условий нужно разрабатывать новые технологии и новые подходы, но риск аварий и экологических проблем все равно будет оставаться чересчур высоким, а экономическая отдача — сомнительной».

редкоземельными металлами и другими ценными природными ресурсами, и именно по этой причине процесс «деления» Арктики является настолько важным, и на этом поле ведутся сейчас довольно сложные дипломатические игры.

Однако на континентальных шельфах Арктики запасы углеводородов огромны. Только на российском шельфе, например, их объемы оцениваются приблизительно в 100 млрд т нефтяного эквивалента. Кроме того, при добыче здесь у нас появляется возможность использовать Северный морской путь, который на 30–40% сократит расстояние необходимое для доставки нефти и газа многим конечным потребителям Азиатско-Тихоокеанского региона, прежде всего, конечно, Китая.

— Какие технологии необходимы для освоения нефтедобытчиками «расширенной» Арктики? Какие уже имеются, а какие еще понадобятся в перспективе?

— Во-первых, стоит помнить, что речь идет, все-таки, об Арктике, а значит — о более жестких требованиях и к сооружениям и ко всем устройствам. Возьмем хотя бы температуры: современные требования к материалам, из которых изготавливаются сооружения для работы в приполярных областях, ограничиваются работой при  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Эти международные стандарты приняты и в Канаде, и в США, и в Дании (Гренландии). У нас же температура может опускаться и ниже  $-50$ , и даже  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Многие из материалов при таких низких температурах утрачивают свои прочностные свойства и стано-



вятся непригодными, так что новые материалы для работы в этих условиях — это одна из проблем.

Другую сложность представляет собой поведение нефти: ее вязкость с падением температуры растет экспоненциально. Поэтому в пласте, где температура не слишком низкая, она остается достаточно жидкой. Но при выходе на поверхность, когда мы станем закачивать ее в трубопровод, лежащий, например, на дне моря, где среднегодовая температура не слишком низка и составляет от 0 до  $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ , ее вязкость может повыситься на порядки. Нам придется разобраться, будет ли эта нефть перекачиваться на сотни километров без дополнительного компримирования (повышения давления — ред.), без использования специальных — и очень недешевых — компрессорных станций.

Впрочем, еще важнее сами люди, которые должны быть подготовлены для работы в Арктике. Нужна база, нужны врачи и медикаменты, нужно свежее питание и снабжение — словом, нужна инфраструктура для комфортной работы и жизни. Все это в условиях «расширенной» Арктики требует больших инвестиций и постоянного внимания.

Еще один ключевой вопрос — это, конечно, экология, с которой мы начали. Ведь экосистемы ведут себя во многом по законам химии, в которой скорость протекания реакции пропорциональна температуре. Аналогично и в окружающей среде: чем ниже температура, тем медленнее организмы приспособляются, тем больше времени им нужно, чтобы адаптироваться к но-

вым условиям. Поэтому необходимо четко понимать, где в Арктике флора и фауна особенно чувствительны и ранимы, а где не очень. Например, в акватории, где идет достаточно мощный энергообмен за счет ветров и прибоя, обеспечивающих хороший доступ кислорода, существуют достаточно активные зоны, обычно менее уязвимые. Но есть здесь и акватории, где экологическое равновесие очень хрупко, где жизнь практически замерла. Каждый, даже небольшой, разлив нефти в них чреват уже настоящей катастрофой для всего живого.

Если подобное произойдет где-нибудь в тропиках, в джунглях, то микроорганизмы быстро начнут «утилизировать» разлив. В Арктике, где обмен веществ в тысячи раз медленнее, такое просто невозможно. Поэтому — знаете, вот есть поговорка: «Семь раз отмерь — один отрежь», — там, на севере, семь раз отмерив, нужно померить еще семь раз, и потом все равно лучше вообще не «резать».

**и** «Разлив нефти границ не признает, и «присоединиться» к санкциям не может».

В этом смысле очень показателен пример Норвегии. У страны есть акватория Лофотенских островов, довольно перспективная с точки зрения нефтедобычи, и при этом исключительно богатая рыбными ресурсами. Statoil там не работает — государство не позволяет. Логика тут понятная: тысячи лет местные жители жили за счет моря и его основного продукта — рыбы. Нефть — это, конечно, хорошо, и благодаря ей страна процветает. Но этот ресурс спустя несколько десятилетий неминуемо закончится, и тогда — чем жить? Снова рыбой, которую надо сохранить — с ней Норвегия может хорошо жить еще не одну тысячу лет. И это правильный подход.

— Можно ли сказать, что в России этот «сознательный» подход тоже реализуется? Или что мы хотя бы стремимся к нему?

Мы в целом ряде российских университетов как раз этим и занимаемся: для нас, как для преподавате-

ПРОДОЛЖЕНИЕ. Окончание на стр. 11

**ОКОНЧАНИЕ. Начало на стр. 9**

лей, как учителей, особенно важно привить будущему поколению это правильное мировоззрение. При чем важно, чтобы такой менталитет воплощался на разных уровнях, не только на уровне руководства компаний или служб экологической безопасности, но и реализовывался на уровне каждого исследователя и работника. Этому мы у себя и стараемся научить, правильному отношению к природе, честности по отношению к ней и самим себе...

— Действительно ли Россия для освоения арктических шельфов нуждается в западных технологиях и в каких именно?

В принципе, да, нуждается, и в самых разнообразных: стоит признать, что немножко мы отстаем, наверное, во всех направлениях технологического развития. Отставание не так драматично, но все-таки несколько лет оно составляет. Поэтому неправда, что нам настолько уж безразличны всевозможные санкции Запада — нет, это плохо. Но проблема обоюдоострая: если мы будем развиваться медленнее, если будем использовать устаревшие технологии, это будет невыгодно и для других стран. Хотя бы потому, что повлечет увеличение рисков загрязнения Арктики и другие проблемы.

Мы, конечно, можем обойтись уже имеющимися российскими технологиями, самостоятельно вести освое-

ние Арктики, добывать шельфовую нефть без сотрудничества со странами-соседями. Технологии наши, может, не во всем самые передовые в мире, но они весьма развитые, достойные, с ними можно идти хоть на Северный полюс, просто это будет и дольше, и дороже, и опаснее, причем опаснее не только для тех, кто «идет» на Северный полюс, но и для тех, кто наблюдает за этим. Так что «отделиться» мы, в принципе, можем, но этот подход будет неправилен и не конструктивен ни для международного сообщества, ни для нас.

Конечно, надо отметить, что имеются области, где мы остаемся самыми сильными в мире. Достаточно вспомнить наши ледоколы, наш атомный флот, сравниться с которым не может никто. Новые платформы мы тоже умеем делать самостоятельно, они сравнимы с лучшими мировыми аналогами — можно вспомнить платформу «Приразломная», которая произведена на «Севмаше» и работает на уровне самых высоких международных стандартов. Качество наших сталей тоже достойно всяких похвал.

А уж то, что сделали недавно наши газовики в Арктике, такое вообще никому, наверное, пока не под силу: умение строить трубопроводы в вечномерзлых породах, общей длиной порядка 40 тыс. километров — это абсолютный рекорд. В мире ни у кого ничего и близко нет, и «Силу Сибири» мы построим очень быстро и качественно, я уверен. Нам надо лишь поменять менталитет: нужна культура жизни, культура производства, и все будет нормально.

— Если вспомнить о грядущем форуме «Открытые инновации», страной-партнером в котором выступает Китай, то насколько КНР, ее ресурсы и технологии интересны нам с точки зрения нефтедобычи?

**i «Не навреди» — этот врачебный принцип очень актуален сейчас и для технических специальностей. Особенно когда мы идем все дальше на север».**

В этой области Китай — традиционный партнер нашей страны. В прошлом именно наш университет участвовал в формировании концепции Китайского нефтяного университета, который сегодня стал одним из признанных мировых центров в своей области. У нас учатся китайские студенты... Можно сказать, что пока обмен таков: к нам из КНР приезжают за опытом, за технологиями, приезжают учиться и, надо признаться, учатся очень упорно. Мы сотрудничаем с крупнейшими нефтедобывающими компаниями Китая, и сотрудничаем очень серьезно, как в плане совместных бизнес проектов, включая проекты в арктическом регионе, так и области развития технологий. В конце концов, Китай для нас не только очень важный партнер, импортирующий значительную часть нашей добычи углеводородов, но и надежный друг. И это очень важно, поскольку это является необходимым условием долгосрочных отношений.

**Беседовал Роман Фишман**

*Фотографии предоставлены  
А.Б. Золотухиным.*

**СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»**

**Золотухин Анатолий Борисович** — доктор технических наук, профессор, проректор по международной деятельности Российского государственного университета нефти и газа имени И.М. Губкина. Научный руководитель Института арктических нефтегазовых технологий. Член Парижского энергетического клуба, член академического совета Европейского энергетического форума и экспертного совета по классификации ресурсов Европейской экономической комиссии по Европе ООН. Автор и соавтор пяти монографий и учебников, более 130 научных публикаций. Лауреат премии имени Губкина, медали академика Вернадского и медали Альберта Эйнштейна.



# Наука в Арктике

## На общественных слушаниях РАСН обсуждались проблемы науки освоения Арктического шельфа.

24 сентября 2014 года в Общественной палате Российской Федерации прошли слушания по теме «Наука для освоения Арктического шельфа», организованные Российской ассоциацией содействия науке. Вел мероприятие Почетный секретарь ОП РФ академик *Евгений Павлович Велихов*.

Сегодня Россия — мировой лидер в вопросах освоения природных ресурсов, скрытых в шельфовых зонах Арктических морей. В докладе члена корреспондента РАН Василия Игоревича Богоявленского прозвучали такие цифры: Россия осуществляет 43,1% мировой добычи нефти и 91,3% — добычи газа в акваториях Арктики. А по разведанным запасам северные моря России и вовсе поражают воображение: более 100 млрд тонн нефтяного эквивалента содержат одни лишь нефтегазоносные бассейны Баренцевого, Печорского и Карского морей, что сопоставимо с общими запасами Аравийского полуострова! Многим это не нравится. Недаром в своих санкционных списках США отдельной строкой указали именно технологии для арктической нефте- и газодобычи.

Санкции, действительно, мешают работе: возникают перебои с поставками запчастей для ремонта уже действующих добывающих мощностей, не хватает комплектующих и оборудования

для введения в эксплуатацию новых. Однако дискуссия выявила и позитивные последствия западных санкций. Российские инжиниринговые компании, которые раньше все или почти все приобретали у иностранных поставщиков — это было и проще, и быстрее, и надежнее — стали внимательнее рассматривать предложения отечественных производителей. Не все, но многое для строительства и оснащения буровых платформ можно производить в Российской Федерации.

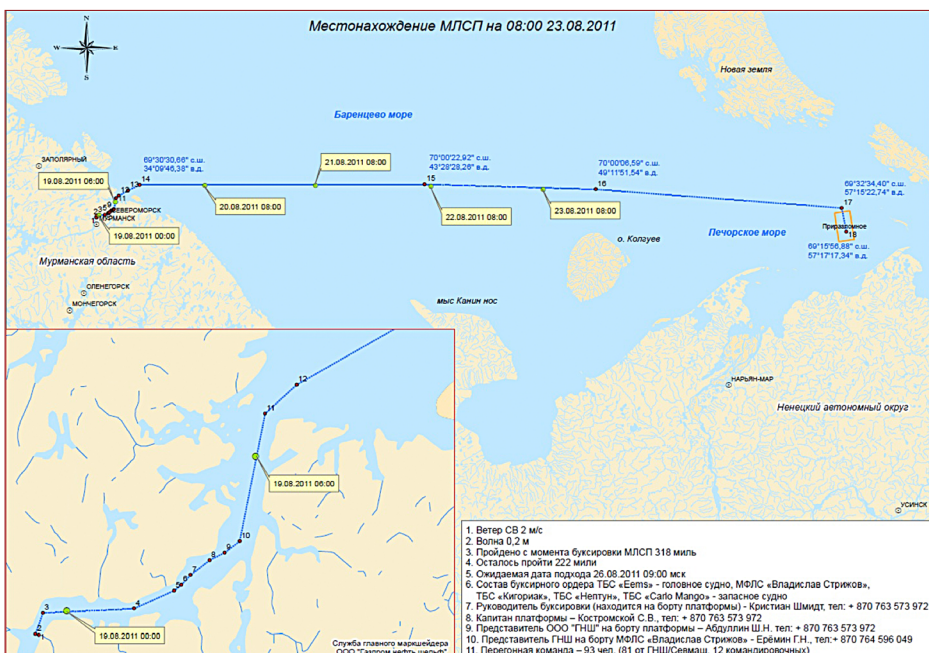
Как следовало из выступления заместителя гендиректора ОАО «ПО «Северное машиностроительное предприятие» Валерия Викторовича Бородина, строительство платформ — это «наша гордость и наша боль». Гордиться мы можем тем, что морские нефте- и газодобывающие платформы строит «Севмаш», российское предприятие. А проблема в том, что огромное количество перспективных научно-инженерных разработок — элементов береговой инфраструктуры, энергетических

установок, специальных видов транспорта, — жизненно необходимых для арктических работ, не получают финансирования.

Отдельно была упомянута тема изменения климата: по данным, которые озвучил Василий Богоявленский, многолетний температурный максимум в регионе пройден. Площадь полярных ледников сокращается не так интенсивно, а зимой «намораживаются» все большие объемы. Это дополнительно ужесточает требования к ледовому флоту, который необходим как для геологоразведки, так и для транспортировки добытых углеводородов.

Если говорить о геологоразведке, то здесь тоже пока не все гладко. Российская Арктика нуждается в более глубоком исследовании — достаточно указать, что сегодня на шельфе Канады обнаружено 42 морских месторождения, 40 — на шельфе Норвегии, и лишь 23 — в России.

Однако вести работу по освоению Арктики необходимо. По словам Василия Богоявленского, если известное месторождение Приразломное с полным правом считается рентабельным, то некоторые другие, например, обнаруженное в Обской губе Юрхаровское месторождение, можно назвать «сверхрентабельными». С экономической точки зрения, добыча здесь даже выгоднее, чем на сопредельной суше. Необходимы лишь согласованные усилия со стороны ученых, бизнеса и государства, чтобы эти ресурсы послужили повышению благосостояния российских граждан и развитию и процветанию нашей страны.



Фотографии: Российская ассоциация содействия науке

Nature. 2014. Vol. 513. No 7519



PNAS. 2014. Vol. 111. No 38



Science. Vol. 345. No 6204



## Nature · PNAS · Science: рефераты статей

Естественные  
и точные науки14 Физика  
и астрономия17 Химические  
науки19 Биологические  
науки40 Науки о Земле  
и смежные  
экологические  
науки45 Прочие  
естественные  
и точные наукиМедицинские науки  
и общественное  
здравоохранение47 Фундаментальная  
медицина57 Клиническая  
медицинаГуманитарные  
науки58 Языки  
и литератураТехника  
и технологии59 Электротехника,  
электронная  
техника,  
информационные  
технологии60 Медицинские  
технологии

61 Нанотехнологии

62 Промышленные  
биотехнологии

## Nature · PNAS · Science: рефераты статей

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Физика и астрономия

### Свидетельство глобального переноса электронов во внутреннюю магнитосферу Юпитера

Evidence for global electron transportation into the jovian inner magnetosphere. K. Yoshioka, G. Murakami, A. Yamazaki, F. Tsuchiya, T. Kimura, M. Kagitani, T. Sakanoi, K. Uemizu, Y. Kasaba, I. Yoshikawa, M. Fujimoto. Science. 2014. Vol. 345. No 6204. P. 1581–1584.

Считается, что ультрарелятивистские электроны внутренней магнитосферы Юпитера ускоряются вистлерами, возбуждаемыми анизотропными горячими электронами ( $>10$  КэВ), вбрасываемыми из внешней магнитосферы. Однако механизм транспорта электронов во внутреннюю магнитосферу не полностью ясен. Путем анализа спектра излучения внутренней магнитосферы в экстремальном ультрафиолетовом диапазоне продемонстрировано наличие глобального направленного внутрь транспорта горячей плазмы. С помощью орбитального спектрометра EXCEED было произведено наблюдение с высоким спектральным разрешением плазменного тора Ио во внутренней магнитосфере Юпитера. Использование лабораторных данных (в т.ч. вероятностей ударной и спонтанной эмиссии) позволило смоделировать состав плазмы, который бы давал спектр в экстремальном ультрафиолетовом диапазоне, совпадающий с полученным для тора Ио. При построении модели учитывались распределение концентрации электронов, электронные температуры горячих электронов и электронов ядра плазмы, доля горячих электронов и концентрации ионов (сера и кислород). Одновременное наблюдение утренней и вечерней частей тора позволило построить усредненные профили радиального распределения доли горячих электронов. Эта доля плавно уменьшается по мере приближения к Юпитеру, при этом температура электронов ядра плазмы не меняется с расстоянием. Учитывая короткое характерное время ударной релаксации для горячих электронов, что должно было бы вести к быстрой их термализации, это свидетельствует о быстром и постоянном притоке горячих электронов, уравновешивающем быстрое падение их концентрации из-за термализации. Одновременное наблюдение такого распределения на утренней и вечерней стороне, как и его совпадение с полученным ранее результатом для пост-полуночного сектора, подразумевает наличие независимого от местного времени эффективного транспорта горячей плазмы. Исходя из полученного распределения концентрации горячих электронов и оценки времени релаксации была получена оценка скорости радиального дрейфа электронов около  $100$  км/с, что сравнимо с величиной скорости коротации для внутренней магнитосферы и хорошо совпадает с данными измерений, проведенных аппаратом Galileo. Для проверки был оценен перенос энергии во внутреннюю магнитосферу горячими электронами, величина составила от 20% до 60% от мощности, излучаемой тором Ио, что согласуется с принятой точкой зрения о захвате ионов и инжекции горячих электронов, как главных путей переноса энергии в тор Ио. Несмотря на малое изменение температуры электронов ядра плазмы с расстоянием от Юпитера, температура вечерней стороны несколько выше. Это может быть как следствием магнитного взаимодействия Ио и Юпитера, так и взаимодействия магнитосферы с плазмой солнечного ветра, стекающей по хвосту магнитосферы.

А.В. Якименко

### Следы раннего присутствия водяного льда в Солнечной системе

The ancient heritage of water ice in the solar system. L. Ilclore Cleaves, Edwin A. Bergin, Conel M. O'D Alexander, Fujun Du, Dawn Graninger, Karin I. Oberg, Tim J. Harries. Science. 2014. Vol. 345. No 6204. P. 1590–1593.

Выявление первичного источника воды, существующей на Земле, является центральной проблемой астробиологии, решение которой необходимо для понимания природы космической среды, благоприятствующей возникновению жизни, и для оценки условий, при которых такая среда образуется в космосе. Кометы, астероиды и их осколки в виде метеоритов являются наиболее перспективными объектами, обеспечивающими сохранность физических условий, существовавших в период образования планет. Их состав отражает состав частиц газа, пыли и льда, находившихся в протопланетном диске при формировании Солнечной системы. Открытыми остаются два вопроса: 1) когда и где образовался лед; 2) образовался ли лед из плотного межзвездного вещества в холодном молекулярном облаке до образования Солнца или он является продуктом переработки вещества внутри солнечной туманности. Первый сценарий предполагает изобилие межзвездного льда (включая замерзшую воду, и органические вещества, возникшие до образования Солнца), который лишь впоследствии вошел в состав протооблака. Второй сценарий потенциально должен привести к большой вариации содержания воды в разных звездных системах, в зависимости от свойств звезды и диска. В реферируемой работе делается попытка воссоздать картину формирования условий, при которых в Солнечной системе образовывался лед, с помощью компьютерного моделирования, используя в качестве химической метки отношение концентраций дейтерия и водорода ( $D/H$ ). Вода обогащена дейтерием (по сравнению с ее первоначальным составом) в различных телах Солнечной системы, включая кометы, земную и древнюю марсианскую воду, гидратированные минералы в метеоритах и т.д. Величина  $D/H$  зависит от свойств окружающей среды, поэтому отношение  $D/H$  в воде ( $[D/H]_{H_2O}$ ) может использоваться для уточнения начальных условий формирования воды. Ключевыми ингредиентами, необходимыми для образования воды с высоким содержанием  $D/H$  являются низкие температуры, наличие кислорода и источника ионизации молекулярного водорода  $H_2$ . Физические условия в плотной межзвездной среде являются вполне подходящими для этого, поскольку типичные температуры составляют около  $10$  К, а ионизация обеспечивается галактическими космическими лучами (ГКЛ). Однако эффективность ГКЛ в протопланетных дисках ставится под сомнение из-за сильного звездного ветра у молодых звезд, отклоняющих ГКЛ. Даже в нашу эпоху наличие солнечного ветра у Солнца снижает скорость ионизации межпланетной среды от ГКЛ примерно в  $100$  раз по сравнению с межзвездным пространством. В отсутствие ГКЛ, ионизация может обеспечиваться потоком рентгеновского излучения от центральной звезды или продуктами распада радионуклидов. Для проверки дисковой гипотезы происхождения воды была разработана модель ионизации, учитывающая детали процессов переноса излучения, уменьшение ионизации за счет ГКЛ и распад радионуклидов. За начальное значение  $[D/H]_{H_2O}$  принималась величина  $2,0 \pm 0,35 \cdot 10^{-5}$ , соответствующая не обогащенной дейтерием воде, и затем прослеживалась эволюция отношения  $D/H$  в течение одного миллиона лет до достижения максимальной величины  $[D/H]_{H_2O}$ .

Г.В. Дедков



## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Физика и астрономия

### Раннее турбулентное перемешивание как причина химической однородности в открытых звездных кластерах

Early turbulent mixing as the origin of chemical homogeneity in open star clusters. Yi Feng, Mark R. Krumholz. Nature. 2014. Vol. 513. No 7519. P. 523–525.

До настоящего времени вопросу о химическом перемешивании в открытых, т.е. не связанных гравитацией звездных кластерах уделялось мало внимания, причем в проводившихся расчетах не учитывалось звездообразование и собственная гравитация коллапсирующих облаков. Между тем информация о распространенности элементов в звездах является ключевой для понимания их происхождения. Типичные значения вариаций логарифмической распространенности многих элементов у разных звезд в гравитационно-связанном звездном кластере в плоскости галактики лежат в пределах от 0,01 до 0,05, что заметно ниже, чем значения в интервале от 0,06 до 0,3, характерные для межзвездной среды, из которой образуются звезды. Непонятно, почему звездные кластеры так однородны, и характерна ли однородность в областях с более низкой эффективностью звездообразования, в которых не формируются кластерные звездные скопления. В работе сообщается о результатах моделирования перемешивания химических элементов по мере уплотнения протозвездных облаков и их последующего гравитационного сжатия с учетом гидродинамических эффектов, гравитации, радиационного нагрева и охлаждения. При моделировании использовалась компьютерная программа ORION. Рассматривалась область с начальной плотностью газа  $n = 1 \text{ см}^{-3}$  (массовой плотностью  $2,1 \cdot 10^{-24} \text{ г/см}^{-3}$ ) и температурой 5000 K. Газ имел случайную турбулентную скорость  $V_{rms}$ , значения которой принимались равными 0,17 и 1,7 км/с, соответствующими низкой и высокой турбулентности (S и L). Выбирались также две цилиндрические области с высотой и радиусом 32 парсек, центрированные на оси x декартовой системы, ближайшие границы которых отстояли друг от друга на расстоянии 64 парсек. Внутри этих областей газ имел однородную скорость  $V_0 = 9,2 \text{ км/с}$ , направленную к другому цилиндру. Для моделирования химического перемешивания вводились скалярные величины  $Q_L$  и  $Q_R$ , соответствующие распространенности элементов левом и правом цилиндре (первоначально равные 1 и 0, соответственно). В области вне цилиндров распространенность принималась равной нулю. В начале звездообразования в области взаимодействия, в которой сталкивались потоки газа, наблюдалось их интенсивное турбулентное перемешивание, а отношение  $R = Q_L/Q_R$  имело очень широкое распределение при плотности газа, не превышающей  $10^{-22} \text{ г/см}^3$ , однако при возрастании плотности на порядок и более интервал значений R резко сокращался. В наиболее плотных участках перепад R составлял почти десять раз, и подавляющая часть массы газа была сосредоточена в областях небольшого размера. Наиболее плотный газ образуется во встречных потоках газа, и именно там рождаются звезды. Поскольку перемешивание вещества происходит очень быстро, даже области с эффективностью звездообразования около 10 %, в которых не образуется гравитационно-связанных звездных кластеров, почти так же хорошо перемешиваются, как и области с эффективностью звездообразования 50 %. Соответственно, даже те звезды, которые рождались не в гравитационно-связанных скоплениях, но в одну эпоху с другими звездами данной области, вероятно, имеют одинаковый с ними химический состав. Это открывает перспективы использования звезд как химических маркеров для реконструкции первичных звездных скоплений, в которых звезды возникли, но с течением времени покинули их, рассеявшись по всему галактическому диску.

Г.В. Дедков

### Поглощение водяного пара в атмосфере экзопланеты размером с Нептун

Water vapor absorption in the clear atmosphere of a Neptune-sized exoplanet. Jonathan Fraine, Drake Deming, Bjorn Benneke, Heather Knutson, Andres Jordan, Nestor Espinoza, Nikku Madhusudhan, Ashlee Wilkins, Kamen Todorov. Nature. 2014. Vol. 513. No 7519. P. 526–529.

Транзитные наблюдения экзопланет с помощью космических телескопов-лабораторий Hubble, Spitzer и Kepler позволили обнаружить и исследовать экзопланетные системы далеких звезд. Во время транзитных прохождений, свет звезды проходит через атмосферу экзопланеты, поглощаясь в линиях атомов и молекул, присутствующих в ее атмосфере. Это дает возможность изучать химический состав атмосферы с помощью спектроскопии прохождения (transmission spectroscopy, TS) в инфракрасном диапазоне спектра. Таким образом, TS является элементом наблюдательной программы транзитных прохождений. До последнего времени с помощью TS удавалось выявлять только линии поглощения в атмосфере экзопланет, размером подобных Юпитеру, тогда как при наблюдениях экзопланет размером с Нептун, наблюдавшиеся спектры были бесструктурными. В работе сообщается о результатах транзитных наблюдений экзопланеты HAT-P-11b, имеющей массу  $25,8 \pm 2,9$  масс Солнца, радиус  $4,37 \pm 0,08$  радиусов Солнца и температуру  $878 \pm 50 \text{ K}$ , т.е. близкой Нептуну по этим параметрам. Наблюдения выполнялись с помощью телескопов Hubble и Spitzer на длине волны 1,1–1,7  $\mu\text{m}$  и 3,6–4,5  $\mu\text{m}$ , соответственно, в период с июля 2011 г. по декабрь 2012 г. Статистика данных включала несколько сотен сеансов наблюдений, а при их обработке и интерпретации использовались методы марковского анализа. Транзитные спектры наблюдались с помощью широкоугольной камеры в режиме пространственного сканирования. Интегральные по длине волны данные легли в основу фотометрических наблюдений. Поскольку HAT-P-11b находится также в поле зрения телескопа Kepler, прецизионная оптическая фотометрия экзопланеты на длине волны  $\sim 642 \text{ nm}$  производилась на телескопе Kepler синхронно с телескопом Spitzer, и эти данные также были использованы. В частности, совместный анализ данных фотометрии телескопов Kepler и Spitzer показал, что имеющиеся пятна на поверхности звезды не слишком холодны и/или не слишком многочисленны, поэтому в итоге не имитируют эффекта поглощения паров воды в атмосфере экзопланеты. В отличие от этого, лишённые особенностей аналогичные спектры других экзопланет свидетельствуют о наличии атмосферной дымки, облаков или молекул с большой молекулярной массой. Поглощение парами воды было зарегистрировано на длине волны 1,4  $\mu\text{m}$ . Измеренная амплитуда поглощения воды (примерно  $0,25 \cdot 10^{-3}$ ) свидетельствует о том, что атмосфера экзопланеты является ясной (безоблачной) до высоты, соответствующей давлению 1 мбар, и значительно обогащена водородом с большой шкалой высот (соответствующей убыванию давления в e раз). Спектр экзопланеты указывает на то, что содержание тяжелых элементов в ней не более чем в 700 раз выше, чем у Солнца. Это согласуется с аккреционной теорией образования, в которой гигантские газовые планеты наращивают атмосферы путем аккреции обогащенного водородом газа непосредственно из протопланетной туманности на большие каменные или ледяные ядра. Данные о составе атмосферы и внутренних слоях экзопланет играют ключевую роль в создании картины их формирования и эволюции. Знание только массы и радиуса не позволяет получить однозначных оценок состава вследствие различной комбинации твердых пород, льда и молекулярного водорода. Применение TS устраняет эту неоднозначность и дает возможность определить средний молекулярный вес атмосферы и, в перспективе, ее состав.

Г.В. Дедков

# ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Физика и астрономия

## Биение струи наэлектризованной жидкости

Whipping of electrified liquid jets. Josefa Guerrero, Javier Rivero, Venkata R. Gundabala, Miguel Perez-Saborid, Alberto Fernandez-Nieves. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13763–13767.

Биением называется латеральная нестабильность струи заряженной жидкости. Это явление нашло применение в технологии, например, при производстве полимерного волокна. Была исследована неосесимметричная нестабильность струи проводящей жидкости в электрическом поле. Напряжение было приложено к струе умеренно проводящей жидкости (этиленгликоль), окруженной диэлектрической жидкостью (полидиметилсилоксановое масло), текущей вместе с первой. Этиленгликоль подавался в поток полидиметилсилоксанового масла с помощью коаксиального сопла. Разность потенциалов была подана на проводящую жидкость с помощью игольчатых электродов на входе и выходе из устройства. Электрическое напряжение и расходы жидкостей настраивались для получения устойчивого биения струи. Измерялись электрический ток, напряжение, расход жидкостей, проводилась визуальная фиксация поведения струи. Было обнаружено, что устойчивое биение наэлектризованной струи имеет стабильную структуру трехмерной конической спирали с постоянным углом раствора конуса. Характеристическая фазовая скорость спиральной волны обусловлена электростатическим отталкиванием и зависит только от заряда струи в регионе, где биения имеют спиральную форму. Проведено также численное моделирование, подтверждающее характер пространственной конической спиральной структуры, наблюдаемой экспериментально. Моделировалась тонкая струя вязкой заряженной жидкости в присутствии внешнего электрического поля, наличие окружающей диэлектрической жидкости не учитывалось, характеристики были усреднены на поперечном сечении струи, что свело задачу к одномерной. Для описания поведения струи была применена модель, аналогичная континууму Коссера для стержня. Показано, что теоретический результат качественно совпадает с экспериментальным, в то же время отмечено, что для более точного количественного совпадения требуется более сложная модель, решающая электрогидродинамическую задачу внутри и снаружи струи. Отмечено, что в большинстве аналогичных экспериментов структура биений струи была либо хаотической и неконтролируемой, либо стабильной, но в очень узком диапазоне значений напряжения и расхода жидкости; в то же время упомянутые эксперименты проводились не в среде текущего диэлектрика, а в покоящемся воздухе, или гексане. Повидимому, высокая стабильность полученной в эксперименте спиральной волны критически зависит от свойств окружающей струю текущей диэлектрической жидкости. Стабильная спиральная пространственная структура переходит в хаотическое состояние, когда характеристическое время для жидкости в струе превышает таковое для совместно с ней текущей окружающей жидкости. Упомянута потенциальная возможность применять точное управление поведением заряженной струи в диэлектрической жидкости для контроля получаемых полимерных волокон. Отмечено, что изучение влияния совместно текущей с заряженной струей диэлектрической жидкости только начато, и авторы полагают возможными и другие формы поведения струи, не встречающиеся в случае покоящегося окружающего струю воздуха, или жидкости малой плотности.

А.В. Якименко

## Экспериментальная реализация двигателя Сциларда с единичным электроном

Experimental realization of a Szilard engine with a single electron. Jonne V. Koski, Ville F. Maisi, Jukka P. Pekola, Dmitri V. Averin. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13786–13789.

Известная идея «демона Максвелла» (ДМ), связанная с кажущимся нарушением законов термодинамики, позднее получила развитие в работе Сциларда (1929), где был поставлен вопрос о количественном соотношении между термодинамической и информационной энтропией. Сцилард показал, что получение одного бита информации о состоянии термодинамической системы позволяет совершить полезную работу  $k_B T \ln 2$ , где  $T$  температура резервуара, а  $k_B$  постоянная Больцмана. Прямое превращение теплоты в работу нарушает второй закон термодинамики, однако в классическом процессе измерения состояния системы необходимо записывать результат измерения в память детектора. Последующее стирание этой информации, в соответствии с принципом Ландауэра (1961), генерирует ровно такое же количество тепла  $k_B T \ln 2$ , восстанавливая баланс работы и теплоты в соответствии со вторым законом термодинамики. Хотя эти общие принципы функционирования ДМ теоретически хорошо обоснованы, существует лишь несколько экспериментальных реализаций ДМ, и до сих пор не была продемонстрирована количественная связь между работой тепловой машины, использующей ДМ, и получаемой информацией. Целью данной работы является экспериментальная реализация системы, демонстрирующей извлечение теплоты с величиной  $k_B T \ln 2$  из резервуара, соответствующей информации в один бит. Операционный цикл, использованный авторами, близок к мысленному эксперименту Сциларда и основанному на двигателе Сциларда (ДС). Принцип ДС базируется на обратной связи, контролирующей положение единичной молекулы в сосуде. В опубликованном эксперименте, однако, главным элементом является камера, состоящая из двух небольших металлических островков, разделенных туннельным промежутком и содержащая единичный электрон. Камера поддерживается при температуре порядка 0,1 К. Функционирование двигателя основано на изменении распределения электрического заряда в системе, определяемого положением лишнего электрона. Различие химических потенциалов электродов металлических островков управляется потенциалом затвора  $V_g$ , приложенным к одному из них. Первоначально величина  $V_g$  такова, что электрон с равной вероятностью находится на одном из металлических островков. Вырожденное состояние реализуется при таком компенсационном заряде затвора, при котором величина  $n_g = C_g V_g / e$  является полуцелой ( $C_g$  — емкость системы затвор-камера,  $e$  — заряд электрона). Одноэлектронный транзисторный электрометр замечает положение электрона. Затем  $n_g$  быстро изменяется, путем увеличения энергии, необходимой для туннелирования на соответствующий островок. В конечном положении, величина  $n_g$  медленно возвращается к первоначальному значению в состоянии вырождения, и тепловая энергия извлекается из резервуара, завершая цикл. Термодинамика цикла описывается величиной работы, совершаемой источником затворного потенциала, и количеством теплоты, переданной тепловому резервуару в процессе туннелирования электрона. В результате эксперимента было количественно продемонстрировано извлечение тепловой энергии с величиной  $k_B T \ln 2$  путем создания информации в один бит, кодирующей положение электрона на одном из островков. Реализованная цепь обратной связи характеризуется уровнем достоверности 75%. Измерения передачи тепла в этом процессе обеспечивают также прямой контроль величины равновесной энтропии в системе с двумя состояниями.

Г.В. Дедков

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Химические науки

### Равновесное моделирование белков с помощью замещения молекулярного фрагмента и измерения химического сдвига методом ЯМР

Equilibrium simulations of proteins using molecular fragment replacement and NMR chemical shifts. WouterBoomsma, PengfeiTian, JesFrellsen, JesperFeringhoff-Borg, Thomas Hamelryck, KrestenLindorff-Larsen, Michele Vendruscolo. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13852–13857.

Измерение химического сдвига является одним из важнейших приложений метода спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Поскольку этот параметр необычайно чувствителен к локальному ядерному окружению, он может дать детальную информацию о пространственной структуре белков. Недавно было показано, что использование этой информации в качестве вводных данных для молекулярного моделирования, основанного на стратегии замены молекулярного фрагмента, может существенно помочь в определении структуры белков. В данной работе показано, как реализовать такую стратегию. В статье авторы предлагают CS-TORUS метод — вероятностную модель, которая использует результаты измерений химического сдвига для эффективного отбора конформационного состояния белка.

В первую очередь авторы проверили, можно ли использовать CS-TORUS модель для определения белковой структуры на основе данных измерения химического сдвига. Для всех проводимых процедур использовалось силовое поле PROFASI, которое, как было показано, позволяет пептидам и малым белкам обратимо сворачиваться. Для опыта авторы выбрали два белка — убиквитин и GB3, которые не сворачиваются под действием одного лишь силового поля, что связано с ограничениями PROFASI. При CS-TORUS моделировании авторы получили четкий минимум свободной энергии вокруг правильной нативной структуры обоих белков, что доказывает возможность использования данной модели для определения структуры белка, наряду с традиционными методами. Авторы сравнили рисунок распределения свободной энергии сворачивания белка при наличии и отсутствии экспериментальных ограничений по химическому сдвигу у четырех белков, для которых известно, что они правильно сворачиваются в невозмущенном силовом поле PROFASI: Trp-Cage, GB1-hairpin, Beta3s, C-терминальный фрагмент Top7 (каждый из них имеет различный уровень химического сдвига). Данный анализ позволил количественно оценить потенциальное повышение вычислительной эффективности по сравнению с моделью сворачивания белков в невозмущенном силовом поле и оценить эффект, который оказывают экспериментальные ограничения на вычисление свободной энергии. Таким образом, результаты работы показывают, что стратегия замены молекулярного фрагмента может быть использована вместе с информацией о химическом сдвиге, чтобы оценить не только нативную структуру белков, но и структуру их различных конформационных состояний, что значительно расширяет сферу применения измерения химических сдвигов, в том числе, в структурной биологии.

Л.А. Шустикова

### Наличие в графене целого ряда металлических примесей объясняется спецификой его синтеза

Synthetic routes contaminate graphene materials with a whole spectrum of unanticipated metallic elements. Colin Hong An Wong, Zdenek Sofer, Marie Kubešová, Jan Kucera, Stanislava Matejková, Martin Pumera. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13774–13779.

В последние годы опубликовано огромное количество работ, посвященных изучению графена и его уникальных механических, физических и химических свойств. На основании результатов теоретических и экспериментальных исследований чистого графена, предложен целый ряд потенциальных способов применения этого материала. В настоящее время не существует способов крупномасштабного синтеза чистого графена, поэтому разработаны способы получения графена, обладающего свойствами, близкими к свойствам чистого графена. Одним из распространенных методов является окисление графита до оксида графита и последующее восстановление. Известны различные способы окисления и восстановления, каждый из которых приводит к получению продукта, содержащего примеси различных металлов, что может оказывать сильное влияние на его свойства. Таким образом, анализ содержания металлических примесей в конечном продукте необходим для выбора подходящего метода синтеза с учетом области применения получаемого графена. В реферируемой работе синтезировали восстановленный оксид графена из графита ядерной чистоты с использованием трех различных методов окисления и трех методов последующего восстановления. На каждой из стадий синтеза, авторы определяли концентрации примесей в продуктах методом нейтронно-активационного анализа. Было показано, что в зависимости от использованных методов и, соответственно, применяемых химических реагентов, промежуточный и конечный продукты содержат до двадцати различных примесей металлов и металлоидов в различных концентрациях. В полученном графеновом материале обнаруживаются также соединения, присутствующие в качестве примесей в использованных при синтезе реагентах. Оказалось, что наличие в образцах восстановленного оксида графена металлических примесей способно значительно изменять электрохимические свойства этого материала, как это видно из полученных вольтамперограмм. Авторы исследовали влияние примесей на электрохимический отклик получаемого материала, хотя они могут влиять и на другие физико-химические свойства материала, тем самым ограничивая области его практического применения. Для синтеза восстановленного оксида графена в данной работе использовался графит очень высокой чистоты, в то время как обычно используют гораздо менее чистый природный или синтетический графит, изначально содержащий некоторое количество металлических примесей. Таким образом, способ получения графена определяет тип и количество содержащихся в нем металлических примесей, что в свою очередь может значительно повлиять и на свойства конечного продукта синтеза.

Т.В. Панова



# ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ ·

## Химические науки

### Семейство полисахаридных монооксигеназ, расщепляющих крахмал

A family of starch-active polysaccharide monoxygenases. Van V. Vu, William T. Beeson, Elise A. Span, Erik R. Farquhar, Michael A. Marletta. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13822–13827.

Монооксигеназы катализируют расщепление молекул, присоединяя один атом кислорода к субстрату, а второй восстанавливая до воды. У некоторых представителей грибов и бактерий хорошо изучены полисахаридные монооксигеназы (ПМО). ПМО окисляют гликозидные связи между молекулами глюкозы или ее производными на поверхности хитина, целлюлозы или гемицеллюлозы в положении C1 или C4 атома  $\beta(1\rightarrow4)$ . Это приводит к разрыву связи и созданию новых свободных концов цепи, которые впоследствии могут быть гидролизированы хитиназами и целлюлазами. Поиск эффективных способов ферментативной деградации крахмала и других сложных полисахаридов в промышленности имеет большое практическое значение. В данной работе сообщается об открытии нового семейства грибных ПМО, расщепляющих полисахариды крахмала. Эти ПМО имеют некоторые консервативные особенности известных ранее ПМО. Детально исследован один из представителей нового семейства ПМО, фермент NCU08746, полученный путем рекомбинантной экспрессии у мицеллярного гриба *Neurospora crassa*. Показано, что аминокислотная последовательность NCU08746 содержит C-концевой крахмал-связывающий домен и N-концевой домен с ранее неизвестной функцией, а также консервативные остатки гистидина, образующие мотив гистидиновых связей, и мотив N/Q/E-X-F/Y, который содержит остаток тирозина в активном центре. Подтверждено также наличие N-концевого остатка метилгистидина. На основе данных ICP-AES, EXAFS, XANES и анализа аминокислотной последовательности установлено, что активный центр NCU08746 содержит один атом двухвалентной меди (Cu(II)) на молекулу белка, который координирован двумя или тремя гистидинами. Координационная сфера содержит 4 O/N лиганда на расстоянии 1,97 Å от Cu(II)-содержащего центра и два дополнительных O/N лиганда на расстоянии 2,22 и 2,42 Å. Путем сравнения хроматограмм НРАЕС ферментативной активности в разных условиях, а также продуктов окисления показано, что NCU08746 избирательно расщепляет гликозидные связи полисахаридов, таких как крахмал, амилоза и амилопектин, посредством кислород-зависимого механизма (только в присутствии кислорода и источника электронов). NCU08746 окисляет амилозу и амилопектин на уровне первого атома углерода (C1). В случае амилопектина, еще не установлено, разрывает ли NCU08746 только  $\alpha(1\rightarrow4)$  связь или может атаковать как  $\alpha(1\rightarrow4)$  так и  $\alpha(1\rightarrow6)$  связи. Продукты окисления полисахаридов ферментом NCU08746 по положению атомов углерода C4 и C6 в работе не обнаружены. Установлено, что аскорбиновая кислота, а также целлобиоза-дегидрогеназа (CDH) из *Myceliophthora thermophila* (MtCDH-2) являются эффективными донорами электронов для NCU08746. Предполагается, что CDH может служить в качестве биологического донора электронов для NCU08746 катализа. Авторы выявили еще два недостаточно исследованных семейства, потенциальных ПМО, субстраты которых могут отличаться от хитина, целлюлозы и крахмала. На основе этого факта предполагается существование суперсемейства ПМО с гораздо более широким кругом субстратов. Авторы полагают, что результаты могут быть использованы в пищевой промышленности и для промышленного получения биотоплива на основе полисахаридов.

С.К. Жармухамедов

### Решающая роль воды на границе раздела системы золото-титан в реакции каталитического окисления монооксида углерода (CO)

The critical role of water at the gold-titania interface in catalytic CO oxidation. Johnny Saavedra, Hieu A. Doan, Christopher J. Pursell, Lars C. Grabow, Bert D. Chandler. Science. 2014. Vol. 345. No 6204. P. 1599–1602.

Характер взаимодействия между наночастицами переходных металлов-катализаторов и оксидов металлов — носителей, зачастую имеет определяющее значение в гетерогенном катализе. Однако роль этих взаимодействий в большинстве случаев не до конца ясна, в частности, для катализаторов на основе золота, которые наиболее эффективны в реакциях селективного гидрирования, окисления и конверсии водяного газа. Существует ряд предположений, объясняющих высокую каталитическую активность золота, включая квантово-размерные эффекты и геометрию частиц. Авторы статьи изучали реакцию окисления CO каталитической системой Au/TiO<sub>2</sub>, ее механизм, кинетику и влияние воды, адсорбированной на границе катализатор-носитель. Активация кислорода на этой границе рассматривается как ключевой момент в процессах окисления при комнатной температуре, но до сих пор ведутся большие споры относительно природы активного центра катализатора. В данной работе были проведены экспериментальные и расчетные исследования, чтобы установить, как именно вода, гидроксильные группы и граница раздела металл – носитель взаимодействуют между собой в ходе окисления CO. Был использован 10-атомный нанокластер золота, нанесенный на подложку из четырех слоев оксида титана (TiO<sub>2</sub>). Для изучения влияния кинетического изотопного эффекта, вода и гидроксильные группы на поверхности катализатора были дейтерированы *in situ* путем пропускания смеси D<sub>2</sub>O/N<sub>2</sub>. Было зафиксировано обратимое увеличение кинетического изотопного эффекта по сравнению с первичным значением, а также расщепление OH(D)-связей на лимитирующей стадии. Следует заметить, что в исследованиях, проводившихся на катализаторе Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, не было обнаружено почти никакой разницы в скоростях. Расчеты по теории функционала плотности показали, что адсорбированные молекулы воды способствуют переносу протона, тем самым облегчая преодоление термодинамического барьера и увеличивая скорость реакции. Кинетика и экспериментальные данные, полученные с помощью ИК-спектроскопии *in situ*, показали, что слой слабо адсорбированной воды на оксиде титана в значительной степени определяет активность катализатора путем изменения числа активных центров; промежуточные частицы Au-OOH легко реагируют с адсорбированным комплексом Au-CO, давая на выходе Au-COOH. Распад комплекса Au-COOH включает в себя перенос протона к воде; вероятно, эта стадия и определяет скорость процесса. Полученные данные согласуются с ранее опубликованными результатами, показывающими, что CO и O<sub>2</sub> должны реагировать непосредственно на поверхности частицы золота, исключая обмен атомами кислорода с носителем катализатора или адсорбированной водой, но, тем не менее, вода играет ключевую роль в связывании кислорода и процессе активации. Таким образом, установленный механизм реакции подтверждает результаты традиционных экспериментов, в которых ключевые этапы данной реакции каталитического окисления монооксида углерода происходят непосредственно на поверхности частиц золота, без прямого участия носителя. Результаты исследования могут быть использованы в дальнейшем изучении механизмов катализа подобных процессов.

А.В. Моисеев

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Функциональная биогеография океанических островов и масштабы функционального разнообразия организмов на Азорах

Functional biogeography of oceanic islands and the scaling of functional diversity in the Azores. Robert J. Whittaker et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13709–13714.

Изучение видового состава флоры и фауны океанических островов сыграло огромную роль в формировании общей теории биогеографии. Хорошо известно, что биота островных архипелагов, лежащих вдали от побережий континентов, характеризуются бедным и несбалансированным видовым составом с высоким уровнем эндемизма. Внедрение экзотических видов оказывает на островную флору и фауну сильное (и, как правило, негативное) воздействие, однако с позиции функциональной биогеографии это процесс никогда не исследовался. Авторы реферируемой статьи провели анализ вклада в гиперпространство функциональных признаков аборигенных и экзотических видов на примере фауны Азорских островов. Исходно эти острова были целиком покрыты лесом, но после заселения архипелага людьми, почти все леса были вырублены, что привело к исчезновению многих эндемичных видов и освобождению большого числа функциональных ниш. Вместе с тем, острова активно колонизируются экзотическими видами, которые могут занимать свободные ниши или даже создавать новые. Объектами работы были пауки и жесткокрылые. Первые являются в местных экосистемах хищниками высшего порядка, а вторые представляют здесь максимальное видовое разнообразие. В пределах каждой таксономической группы отдельно рассматривались островные эндемики, неэндемичные виды природной фауны (вместе, эти две группы образовывали совокупность аборигенных видов) и экзотические виды. В качестве анализируемого параметра выступал индекс функционального разнообразия. Авторы подсчитали вклад каждой группы видов в общее функциональное разнообразие фауны и сравнили полученное распределение со случайным (выступавшим в качестве нуль-гипотезы). В целом, функциональное разнообразие в каждой таксономической и биогеографической группе возрастало с увеличением видового богатства, и положительно коррелировало с размером острова. Моделирование на основе нуль-гипотезы показало, что каждая биогеографическая группа вносит вклад в общее функциональное разнообразие пропорционально числу составляющих ее видов. Экзотические виды пауков внесли в функциональное гиперпространство большее число новых признаков, чем экзотические виды жесткокрылых. Это различие можно объяснить либо большей скоростью вымирания аборигенных видов среди пауков, либо более слабым иммиграционным фильтром в отношении экзотических видов данной группы. Анализ фауны жуков, населяющей последние сохранившиеся фрагменты лесов на трех островах, показал, что влияние средового отбора на внедрение экзотических видов очень ограничено. Положительная линейная зависимость между числом видов и значениями индекса функционального разнообразия говорит о том, что в настоящий момент происходит обогащение функционального богатства фауны обеих групп, хотя она пока явно не ведет к насыщению гиперпространства функциональных признаков. При этом практически не изученными остаются потери пула функциональных признаков от исчезновения аборигенных видов, и в свете активных процессов замещения фауны, идущих сейчас на Азорских островах, оценка этих потерь является крайне необходимой.

В.Э. Скворцов

### Взаимоотношения между функциональными признаками деревьев, образующих леса Центральной и Южной Америки, и свойствами бактериальных сообществ, обитающих на их листьях

Relationships between phyllosphere bacterial communities and plant functional traits in a neotropical forest. Steven W. Kembel, Timothy K. O'Connor, Holly K. Arnold, Stephen P. Hubbell, S. Joseph Wright, Jessica L. Green. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13715–13720.

Филлосферой называют совокупную поверхность надземных частей растений, основную долю площади которой составляют листья. Деятельность микроорганизмов, населяющих филлосферу, способна влиять на географическое распространение растений и их функции в экосистемах, путем воздействия на приспособленность и функциональные признаки растений-хозяев. Аналогичный эффект описан и для животных. Гораздо хуже изучено влияние, которое растения-хозяева оказывают на видовой состав микроорганизмов филлосферы. В настоящем исследовании дана количественная оценка бактериальных сообществ, обитающих на листьях 57 видов деревьев (137 особей), растущих на острове Барро Колорадо (Панама). Была изучена зависимость состава бактериальных сообществ от функциональных признаков растений-хозяев, а также их таксономического положения и принадлежности к различным филогенетическим группам. Микробные сообщества, обитающие на листьях тропических деревьев, чрезвычайно разнообразны — на одном дереве может насчитываться более 400 бактериальных таксонов. Однако основу микробиома филлосферы у обследованных видов составляют бактерии, принадлежащие к относительно немногим таксонам, в частности к актинобактериям, протеобактериям и сфингобактериям. Часть видов специфична для филлосферы, другая их часть нередко обнаруживается и в иных условиях, в том числе, в почве. Не исключено, что филлосфера населена смесью постоянно присутствующих резидентных видов и случайных видов, состав которых может сильно варьировать. Структура бактериальных сообществ коррелирует со многими признаками растений-хозяев, такими как видовая принадлежность, филогенетическое родство, концентрация в их листьях азота и фосфора, скорость роста, продолжительность жизни, а также плотность древесины и масса листьев на единицу площади. Относительная численность некоторых бактериальных таксонов обнаруживает корреляцию с характером стратегии обмена веществ у их листьев или с массой образуемой ими древесины, зависящей от ее плотности и равновесия между скоростью прироста и отмирания древесной массы. Результаты работы показывают, что между макрокомпонентами экосистем (в данном, случае — растениями) и их микробными сообществами существуют тесные связи, затрагивающие с одной стороны, таксономические и филогенетические особенности макрокомпонентов, а с другой стороны — их функциональные признаки, имеющие отношение к скоростям прироста и отмирания биомассы и экологическим стратегиям различных видов. Авторы считают целесообразным в будущем включать в биогеографические и экологические модели данные о микробиомах, ассоциированных с растениями, поскольку это позволяет лучше понять особенности функциональной биогеографии растений и вовлекать в исследования больше факторов, влияющие на разнообразие функций как у самих растений, так и у экосистем в целом.

В.Э. Скворцов

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Биогеография паттернов суточной активности у млекопитающих

Biogeography of time partitioning in mammals. Jonathan J. Bennie, James P. Duffy, Richard Inger, Kevin J. Gaston. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13727–13732.

У большинства животных, в частности, у млекопитающих, суточная активность состоит из циклов сна и бодрствования, повторяющихся каждые 24 часа. Как правило, время активности приурочено к определенным периодам освещенности и совпадает со светлым временем, темнотой, сумерками и т.п. Некоторые виды имеют и более сложные циклы, когда наиболее активно используется не просто темное или светлое время, а конкретные часы в этих пределах. Эти поведенческие особенности, которые и сами по себе являются функциональными чертами, как правило, обнаруживают связь и другими морфологическими и физиологическими адаптациями, связанными с экологическими функциями видов в сообществах. При всей очевидной значимости этой стороны экологии животных, она практически совсем не исследована с точки зрения биогеографии. Между тем, наступление цивилизации на природу сопровождается распространением искусственного освещения, что может сильно влиять на поведение диких животных. Ситуация осложняется и тем, что на активность животных влияет не только освещенность, но и температура — например, ночная активность может оказаться невыгодной с точки зрения затрат энергии в более холодном климате. В реферируемой статье описывается распределение основных паттернов суточной активности млекопитающих по крупным биогеографическим регионам с учетом упомянутых выше температурных ограничений. Одновременно ставится вопрос о том, можно ли, исходя из особенностей природных условий, предсказывать существование (или преобладание) тех или иных циркадианных ритмов. Большинство (85%) млекопитающих — ночные животные (что, по-видимому является их анцестральным признаком), но среди них имеются и виды с дневной активностью (20%), сумеречные виды (2,5%), а также катемеральные (активные и в дневное, и в ночное время — 8,5%). Географическое распределение млекопитающих с дневной и вечерней активностью тесно коррелирует с наличием на той или иной территории светлого или сумеречного времени, использование которого биологически целесообразно. В частности, дневная активность может сильно ограничиваться жарой (особенно в засушливых областях), а сумеречная — быстрым наступлением темноты, характерным для низких широт. Дневная активность обычно связана с длинным световым днем и долго длящимися сумерками, характерными для севера Голарктики. В холодных (полярных и высокогорных) областях низкие ночные температуры также резко повышают долю видов с дневной активностью. Ночные виды лучше всего представлены в аридных регионах и хуже всего — в высоких широтах. Таким образом, результаты исследования показывают, что видовое разнообразие млекопитающих в различных фаунах может определяться не только температурой (которая признана ведущим биогеографическим фактором), но и наличием определенных ниш суточной активности, значение которых часто недооцениваются. И температурные, и световые барьеры сейчас интенсивно разрушаются «световым загрязнением» и антропогенными изменениями климата; это двойное влияние может произвести к гораздо более резким изменениям географических ареалов животных, чем это следует из моделей, учитывающих только температурный фактор.

В.Э. Скворцов

### Сверхизбыточная функциональность глобальной фауны рыб коралловых рифов и ее функциональная уязвимость

Functional over-redundancy and high functional vulnerability in global fish faunas on tropical reefs. David Mouillot et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13757–13762.

Считается, что богатые видами тропические экосистемы (как наземные, так и морские) хорошо защищены от функциональной деградации, связанной со снижением таксономического разнообразия видов, поскольку они обладают избыточной функциональностью, при которой в сообществе присутствует множество видов, выполняющих одни и те же экологические функции. Авторы настоящей работы задались целью проверить справедливость этого утверждения. Они проанализировали в глобальных масштабах фауну рыб, населяющих тропические коралловые рифы, которая в сумме охватывает 6 316 видов. Эти виды были разделены на группы по их экологическим функциям, в результате чего было выделено 646 эколого-функциональных единиц (ЭФЕ), или ячеек, — каждая из них приставляет собой уникальное сочетание функциональных черт, которым может обладать как всего один вид, так и несколько, и даже много видов. Полученные ЭФЕ были размещены вдоль оси градиента, характеризующего девятикратную разницу в видовом богатстве различных коралловых фаун. Анализ показал, что максимум функциональной избыточности наблюдается в центре Индо-Западно-тихоокеанской области, где фауна представлена 3 689 видами, число ЭФЕ равно 468, а среднее число видов на одну ячейку составляет 7,9. Однако выяснилось, что функциональная избыточность распределена по различным ЭФЕ крайне неравномерно, и это позволило авторам говорить не просто об избыточности, а о сверх-избыточности, сопровождающей некоторые комбинации функциональных признаков. Например, в центре Индо-Западно-тихоокеанской области ЭФЕ, наиболее богатые видами, содержат до 222 видов на ячейку, в то время как 38% всех ЭФЕ (т.е. 180 из 468 ячеек) представлены всего одним видом и, таким образом, лишены буферности. Важно, что практически такой же уровень сверх-избыточности наблюдается во всех шести глобальных фаунах рыб, представляющих коралловые рифы. В основе этого явления могут лежать филогенетические причины — такие, как тенденция близкородственных видов сохранять похожий набор функциональных признаков. В любом случае, независимо от общего уровня фаунистического богатства, свыше трети видов рыб в любой из рассмотренных коралловых фаун связано с ячейками, перенасыщенными видами, и вместе с тем, более трети ЭФЕ обеспечены не более чем одним видом. Таким образом, даже в очень богатых экосистемах функциональное разнообразие остается крайне уязвимым к снижению числа видов вследствие их вымирания или уничтожения (например, в связи с рыбным промыслом, широко развитым в коралловых регионах). Кроме того, вымирание видов происходит не случайным образом, и вклад этого процесса в ослабление функциональности может недооцениваться. Авторы подчеркивают, что их исследование — одно из первых в данном направлении, и другие работы могут привести к отличающимся результатам. Тем не менее, полученные данные заставляют более внимательно относиться к вопросу о том, действительно ли придает высокую устойчивость тропическим экосистемам их флористическое и фаунистическое богатство.

В.Э. Скворцов



## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Об отсутствии стернальных элементов скелета у родов *Anchiornis* (Paraves) и *Sapeornis* (Aves), в связи с проблемой ранней эволюции грудины у птиц и родственных им групп

On the absence of sternal elements in *Anchiornis* (Paraves) and *Sapeornis* (Aves) and the complex early evolution of the avian sternum. Xiaoting Zheng, Jingmai O'Connor, Xiaoli Wang, Min Wang, Xiaomei Zhang, Zhonghe Zhou. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13795–13798.

Характерной чертой строения всех современных птиц является гипертрофия грудной кости. Увеличение грудины наблюдается и у других летающих позвоночных — рукокрылых и птерозавров. Резкой противоположностью к ним выступают два ископаемых мезозойских таксона — юрский *Anchiornis* (Deinonychosauria: Troodontidae) и меловой *Sapeornis* (Aves: Pygostylia). Первый считается самым древним родом пернатых динозавров, а второй принадлежит к наиболее ранним представителям класса Aves и обычно помещается близ основания всего филогенетического древа настоящих птиц. Эти животные известны палеонтологам по сотням находок, но ни одна из них не сохранила признаков наличия грудной кости. Поскольку хорошо развитая грудина (к которой крепятся мышцы, приводящие в движение крыло) естественно сочетается с физической способностью к полету, то при отсутствии грудной кости у ископаемых птиц и родственных им таксонов обычно предполагают, что они имели хрящевую грудину, не сохраняющуюся при фоссилизации. В частности, это относится и к древнейшей из всех известных птиц — археоптериксу (*Archaeopteryx*). Хотя материал по археоптериксу составляет всего 10 экземпляров, и на его основе трудно судить о наличии или отсутствии у этой птицы грудной кости, многие специалисты убеждены в том, что по крайней мере хрящевая грудина у археоптерикса должна была существовать. Чтобы внести ясность в этот вопрос, авторы реферируемой работы предприняли специальные гистологические исследования ископаемого материала, включавшего более 200 экземпляров *Anchiornis* и почти 100 экземпляров *Sapeornis*; в том числе они проанализировали состав мягких тканей, хорошо сохранившихся у некоторых экземпляров. В результате, авторы статьи пришли к убеждению, что у обоих животных грудина — как окостеневшая, так и хрящевая — действительно отсутствовала анатомически, а не просто не сохранилась в ископаемом материале по причинам, связанным с процессом фоссилизации. Основываясь на этих данных, авторы считают вполне вероятным, что грудина полностью отсутствовала и у археоптерикса. Таким образом, неожиданно выясняется, что ранние этапы морфологической эволюции птиц характеризуются намного большей сложностью, чем предполагалось ранее. Грудина современных птиц является, очевидно, плезиоморфным признаком, и у разных групп летающих позвоночных она могла возникать независимо в разное время. Высокий уровень гомоплазии, наблюдаемый у птиц, вероятно, является прямым результатом существенно более высокой врожденной пластичности развития грудины в их онтогенезе по сравнению с другими частями скелета. На фоне этих открытий возникает сложный вопрос о компенсаторных механизмах, которые позволяли *Anchiornis*, *Sapeornis* и *Archaeopteryx* летать при отсутствии грудины. К сожалению, ископаемый материал пока дает очень мало сведений, позволяющих решить эту проблему на основании анатомического строения упомянутых видов.

В.Э. Скворцов

### Увеличение числа зубов у эволюционно молодой популяции трехиглой колюшки связано с цис-регуляторной стимуляцией экспрессии гена *Wtp6*

Evolved tooth gain in sticklebacks is associated with a cis-regulatory allele of *Bmp6*. Phillip A. Cleves et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13912–13917.

Исследования генетической регуляции эмбриональных процессов, ответственных за существование морфологических различий между видами, являются одним из важных направлений в эволюционной генетике. Известно, что в основе морфологической эволюции часто лежат так называемые цис-регуляторные изменения. Однако большинство работ описывает только роль этого механизма в исчезновении ранее существовавших признаков (т.е. регрессивную эволюцию), в то время как связь его с приобретением новых признаков (т.е. с прогрессивной эволюцией) понятна гораздо меньше. В данной статье изучалась морфологическая эволюция у трехиглой колюшки (*Gasterosteus aculeatus*), которая представляет собой очень удобную модель для таких исследований. Пресноводные популяции этого вида сформировались из предковых морских, но несмотря на существенные морфологические и экологические различия между ними, их гибриды до сих пор фертильны. Переход к обитанию в пресных водах вызвал у *G. aculeatus* смену пищевых адаптаций, что сопровождалось морфологическими изменениями, в частности — в появлении дополнительных зубов на нижней челюсти. В свою очередь, зубная система позвоночных является классическим объектом для изучения их морфологической эволюции, поскольку, с одной стороны, зубы хорошо представлены в палеонтологической летописи, а с другой стороны, развитие зубов связано с обменом регуляторными сигналами между эпителием и мезенхимой. В ходе работы были изучены две популяции колюшки — предковая морская и эволюционно более поздняя пресноводно-озерная (бентосная), у которой число глоточных зубов на нижней челюсти вдвое больше, чем у морской. Авторы изучили формирование этих различий в эмбриогенезе рыб и провели картирование генов, ответственных за раннее развитие зубной системы. Эмбриональные исследования показали, что увеличение числа зубов и площади челюстной пластины, на которой они крепятся, происходят у пресноводных особей на поздней ювенильной стадии. Генетическое картирование выявило наличие большого числа обособленных друг от друга наборов локусов, влияющих на различные количественные признаки зубной системы. Наиболее подходящим кандидатом на роль гена, ответственного за приобретение нового признака, оказался локус, кодирующий белок-регулятор-6 развития костной ткани (*Wnt morphogenetic protein 6*, *Wtp6*), который у трехиглой колюшки экспрессируется в развивающихся зубах. Между морской и пресноводной популяциями *G. aculeatus* в этом гене выявлены только некодирующие различия, однако изучение его экспрессии у гибридов первого поколения между морскими и озерными колюшками показало, что цис-регуляторные изменения повышают уровень экспрессии *Wtp6* у пресноводных особей именно на поздней, а не на ранней стадии развития. Исходя из этих данных, авторы предлагают модель, согласно которой возрастание числа зубов у эволюционно молодой пресноводной популяции трехиглой колюшки обусловлено цис-регуляторной стимуляцией экспрессии гена *Wtp6*. Таким образом, не только утрата старых, но приобретение новых морфологических структур может происходить на основе цис-регуляции.

В.Э. Скворцов

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Изменения видового разнообразия флоры вдоль градиента ресурсов объясняется средовым отбором лучше, чем любой другой гипотезой

Environmental filtering explains variation in plant diversity along resource gradients. Etienne Laliberté, Graham Zemunik, Benjamin L. Turner. Science. 2014. Vol. 345. No 6204. P. 1602–1605.

Механизмы, формирующие распределение видового разнообразия растений вдоль оси, отражающей градиент доступных ресурсов, до сих пор изучены очень слабо. Главная причина этого та, что ведущие теории, объясняющие состав и богатство экологических сообществ, развиваются в изоляции друг от друга. Поскольку каждая из них претендует на роль единственно правильной, необходимо их совместное тестирование, с использованием модельных ситуаций в экологии. В данной работе изучено изменение видового разнообразия растений на древних прибрежных дюнах близ местности Jurien Bay (Юго-Западная Австралия). Дюнные местообитания здесь представляют собой хронологическую последовательность участков с максимальным возрастом 2 млн лет. Вдоль этой последовательности можно проследить длительный процесс почвообразования и связать его с уровнем разнообразия флоры, встречающейся на почвах разного возраста. Важно, что в зависимости от возраста, почвы в этом ландшафте очень сильно различаются по богатству и по соотношению между фосфором и азотом, в то время как другие экологические факторы остаются почти неизменными вдоль всей последовательности. Компактность территории позволяет также исключить влияние на флористическое богатство чисто географических факторов. Последовательность состоит из 6 стадий, на каждой из которых было заложено 10 постоянных пробных площадей, где изучался состав флоры, химические свойства почвы и химический состав листьев растений. Авторы протестировали несколько гипотез, которые могли бы объяснить изменение состава флоры вдоль градиента почвенного богатства: 1. гетерогенное распределение ресурсов; 2. разделение ресурсов между различными видами; 3. конкурентное исключение; 4. прямое влияние богатства почвы на состав флоры; 5. зависимость состава флоры от стехиометрии N и P; 6. средовой отбор, обусловленный высокой кислотностью почвы. Результаты исследования показывают, что изменения в составе и разнообразии флоры практически целиком объясняются гипотезой средового отбора, связанного с повышением кислотности почвы в ходе педогенеза. Этот процесс постоянно «отфильтровывал» из локального флористического пула ацидофильные или ацидотолерантные виды. Само по себе, влияние кислотности на состав флоры не удивительно, поскольку низкий pH препятствует поглощению многих элементов питания (включая азот и микроэлементы) корнями растений из почвы. Тем не менее, необычен тот факт, что в данном случае средовой отбор целиком перекрывает действие любых других возможных механизмов. Например, при независимом анализе по отдельным параметрам, видовое богатство обнаруживает статистически значимую корреляцию с разнообразием форм фосфора в почве и с количественным соотношением между N и P в листьях. Однако этот эффект полностью исчезает когда в анализ вводился признак pH почв. По мнению авторов, выявленная ими картина усиливает позиции гипотезы средового отбора и явно противоречит наиболее распространенной гипотезе о том, что разнообразие видов растений определяется их конкуренцией между собой за ресурсы.

В.Э. Скворцов

### Находка древнейших орудий, изготовленных по технологии Леваллуа, заставляет пересмотреть вопрос о технологическом переходе между нижним и средним палеолитом

Early Levallois technology and the Lower to Middle Paleolithic transition in the Southern Caucasus D. S. Adler et al. Science. 2014. Vol. 345. No 6204. P. 1609–1612.

Технология Леваллуа (по названию пригорода Парижа Levallois-Perret) — это прогрессивный метод изготовления каменных орудий, заключающийся в отщеплении пластин от слоистых пород (прежде всего — обсидиана), для получения плоских заостренных инструментов с режущей кромкой. Появление этой технологии связывают с переходом между ранним (нижним) и средним палеолитом, который произошел в период примерно от 400 000 до 200 000 лет назад. Новый метод явился на смену начавшемуся еще около 1 млн лет назад изготовлению более примитивных бифациальных каменных орудий (таких, как каменные ручные топоры) из цельных кусков камня, путем их двусторонней обработки. Технология расщепления более проста и эффективна, так как позволяет получить из одного куска породы больше полезных предметов и за более короткое время. Поэтому появление нового способа изготовления орудий считается одним из важных достижений технологического прогресса того времени. Принято также думать, что развитие технологии сопровождалось у древних людей поведенческими и анатомическими изменениями. Применение технологии Леваллуа получило широкое географическое распространение: находки орудий нового типа известны из многих мест по всей Евразии в период 300 000–200 000 лет назад. Однако до сих пор считалось, что самые ранние следы их появления обнаруживаются в Африке, и это послужило основанием для возникновения гипотезы о том, что технология расщепления пород была привнесена в Европу и Азию племенами древних людей, мигрировавших из Африки. В реферируемой статье описывается образцы каменных орудий (316 артефактов), из местонахождения Nor Geghi в Восточном Закавказье (Армения). Эти инструменты датируются (по скорости накопления карбонатных отложений) временем 300 000–320 000 лет назад и, таким образом, являются не менее древними, чем самые ранние из африканских находок. Найденные артефакты представляют собой смесь орудий, изготовленных по технологии Леваллуа, и бифациальных орудий. Новая находка заставляет пересмотреть целый ряд ранее существовавших гипотез. В частности, из нее следует, что технология расщепления слоистых пород независимо возникла у многих популяций древнего человека на рубеже нижнего и среднего палеолита, и не имела ярко выраженной географической специфики, хотя возможно, что она и наследовалась новыми племенами, распространяющимися по Евразии. Во-вторых, переход к новой технологии, возможно, не был резким, и она длительное время сосуществовала с изготовлением бифациальных орудий. Наконец, способ изготовления каменных инструментов не обязательно коррелирует с анатомическими особенностями древнего человека и географией его расселения, и поэтому, антропологические выводы не могут надежно базироваться на одних лишь археологических данных. Последний вывод особенно важен в свете серьезных проблем, существующих сейчас в таксономии гоминин, близких к современному человеку, которые осложняются, в том числе, и высоким разнообразием ДНК, найденной у древних людей.

В.Э. Скворцов

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Адаптации к полуводному образу жизни у гигантского хищного динозавра *Spinosaurus aegyptiacus*

Semiaquatic adaptations in a giant predatory dinosaur. Nizar Ibrahim, Paul C. Sereno, Cristiano Dal Sasso, Simone Maganuco, Matteo Fabbri, David M. Martill, Samir Zouhri, Nathan Myhrvold, Dawid A. Iurino. *Science*. 2014. Vol. 345. No 6204. P. 1613–1616.

Североафриканский плотоядный ящер спинозавр (*Spinosaurus aegyptiacus*), принадлежащий к подотряду терапод (Theropoda), был впервые обнаружен в Египте в начале XX века, однако типовой материал безвозвратно пропал во время Второй мировой войны. Отдельные зубы и кости спинозавра затем находили в Алжире и Марокко, но этих находок было недостаточно для реконструкции его анатомии, образа жизни, и даже для правильной оценки общих размеров его тела. В реферируемой работе S. *aegyptiacus* описывается заново на основании недавно найденного в Марокко в геологической свите Кем-Кем частичного скелета возрастом около 97 млн лет, принадлежавшего молодой взрослой особи. Этот скелет предложен авторами статьи в качестве неотипа S. *aegyptiacus*. Кроме того, они считают, что к данному виду следует отнести находки, описанные ранее под названиями *Sigilmassasaurus brevicollis* и S. *maroccanus*. В ходе реконструкции было проведено исследование всех известных останков спинозавра методом компьютерной томографии, после чего полученные данные объединили с оцифрованным изображением первой египетской находки. Результаты исследования показывают, что животное имело в длину более 15 м и превосходило по размерам даже тираннозавра. Экология S. *aegyptiacus* долгое время оставалась предметом догадок. На основании анатомического анализа, авторы делают неожиданный вывод о том, что спинозавр вел, по крайней мере, частично, водный образ жизни. Шея и туловище у S. *aegyptiacus* сильно вытянуты, тазовый пояс резко уменьшен, задние конечности очень короткие, причем бедро значительно короче голени — все эти признаки очень необычны для терапод, особенно крупных и гигантских, однако они хорошо согласуются с водным образом жизни. Гипертрофированный флексор бедра говорит о возможности плавания за счет гребущих движений ног. Когти нижних конечностей имеют очень низкий профиль, и снизу уплощены, что характерно, например, для околоводных птиц, приспособленных для хождения по сырому грунту. Кости обоих поясов конечностей у S. *aegyptiacus* внутри совершенно плотные, без открытой медуллярной полости — черта, известная у многих водных животных и служащая для регулирования плавучести. Наконец, S. *aegyptiacus* умел, по-видимому, втягивать мясистые ноздри так, чтобы они располагались в средней части черепа. Положение центра тяжести тела впереди коленного сустава говорит о том, что на суше спинозавр мог передвигаться только на четырех ногах — такой способ локомоции до сих пор был неизвестен в подотряде Theropoda, равно как и водный или полуводный образ жизни. Авторы предполагают, что этот хищник частично плавал, частично — бродил по мелководьям, и питался преимущественно рыбой. Одной из отличительных особенностей S. *aegyptiacus* является наличие на спине огромного плоского придатка, напоминающего по форме парус. Микроструктура костной поверхности дорзального паруса и наличие на ней дополнительных слоев говорят о том, что этот орган, вероятно, был покрыт кожей и использовался животным для демонстративного поведения, как при хождении, так и при плавании.

В.Э. Скворцов

### Строение мозга объясняет происхождение сегментации конечностей в семействе Anomalocarididae

Brain structure resolves the segmental affinity of anomalocaridid appendages. Peiyun Cong, Xiaoya Ma, Xianguang Hou, Gregory D. Edgecombe, Nicholas J. Strausfeld. *Nature*. 2014. Vol. 513. No 7519. P. 538–546.

Anomalocarididae (отряд Radiodonta) — один из наиболее хорошо изученных таксонов кембрийского периода. Однако до сих пор остается открытым вопрос о родственных связях этого таксона, в том числе с членистоногими, а также с кладой Ecdysozoa («линяющих»), о статусе которой идут сейчас оживленные споры. Anomalocarididae рассматривают то как истинных членистоногих, объединяющих жвалоносных и хелицероных, то как отдельную ветвь Ecdysozoa, сходных с членистоногими по строению конечностей. Однозначно установить родство групп не удавалось из-за противоречий в трактовке происхождения сегментов передних конечностей Anomalocarididae: часть этих структур гомологична конечностям второго головного сегмента, в том числе, антеннам и крупным конечностям кембрийских членистоногих, в то время как остальные гомологичны парным антенноподобным передним конечностям современных онихофор и кембрийских Lobopodia. В данной работе описаны ископаемые остатки мозга, пищеварительной системы и мышц раннекембрийского представителя Anomalocarididae — *Lyrarapa unguispinus*, обнаруженного в юго-восточном Китае. Анализ остатков мозга подтвердил предположения о сегментированном строении головы животного и прикреплении к ней придатков. Методом энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии в образцах головы были выявлены богатые углеродом области. Соединение этих структур с глазами в разных образцах позволяет считать их церебральными ганглиями. В их строении наблюдаются отклонения от паттерна, характерного для членистоногих (сегментированные ганглии, соединенные парными нервными тяжами с мозговыми нервными узлами, состоящими из трех частей). У *L. unguispinus* эти ганглии были соединены с участками, соответствующими двустороннему окологлоточному нервному узлу, получавшему сигналы от нервных волокон стебельчатых глаз и сложной сетчатки, что напоминает организацию этого отдела нервной системы у онихофор. Сегментированное строение дорзального нервного узла подтверждает предположение о более близком родстве Anomalocarididae и членистоногих, чем Anomalocarididae и циклонейралий. Были выявлены и другие органы *L. unguispinus*: крупный извитой кишечник и связанную с ним мускулатуру, а также плоские блоки мышц стенки тела, расположенные в разных ориентациях. Эти структуры сходны с мускулатурой кишечника и поперечнополосатыми мышцами ископаемых организмов *Pambdelurion whittingtoni* и *Anomalocarididae canadensis*. Сходства в организации нервных узлов Anomalocarididae и онихофор объясняют наличие у последнего общего предка истинных членистоногих и онихофор характерной черты — препротocereбральных ганглиев, соединенных с окологлазными передними конечностями. Полученные результаты позволяют предположить, что парные передние конечности произошли от парных препротocereбральных ганглиев. Отнесение Radiodonta к стем-группе истинных членистоногих предполагает трансформацию передних конечностей в иные структуры в краун-группе. Происхождение парной верхней губы членистоногих из парных передних конечностей подтверждается характером экспрессии генов и анатомией нервной системы.

А.Л. Братцева



## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Связывание лиганда с FeMo-кофактором: структура нитрогеназы в связанном с CO и реактивированном состоянии

Ligand binding to the FeMo-cofactor: Structures of CO-bound and reactivated nitrogenase. Thomas Spatzal, Kathryn A. Perez, Oliver Einsle, James B. Howard, Douglas C. Rees. Science. 2014. Vol. 345. No 6204. P. 1620–1623.

Азотификация — это природный путь превращения атмосферного азота ( $N_2$ ) в его биологически доступную форму в виде аммония ( $NH_3$ ). Нитрогеназа является единственным известным ферментом, способным осуществлять реакцию восстановления тройной связи в молекуле азота. Она состоит из двух компонентов: (Fe)-белка (Av2) и (MoFe)-белка (Av1). Fe-белок содержит [4Fe:4S]-кластер и осуществляет АТФ-зависимый перенос электронов на MoFe-белок. MoFe-белок является гетеротетрамером  $\alpha_2\beta_2$  с одним каталитическим центром на гетеродимере  $\alpha\beta$  и включает в своей состав два металл-содержащих центра: P-кластер ([8Fe:7S]) и FeMo-кофактор ([7Fe:9S:C:Mo]-R-гомоцитратный кластер). Электроны от Fe-белка поступают на P-кластер и далее переносятся на FeMo-кофактор, образующий активный центр для восстановления субстрата. Однако механизм действия нитрогеназы остается до сих пор невыясненным. В частности, остаются открытыми вопросы, касающиеся связывания ингибиторов и субстратов с активным центром фермента. Для нитрогеназной системы характерно динамичное состояние, при котором постоянно происходит ассоциация двух белков и диссоциация ими комплекса. В результате образуется огромное количество промежуточных состояний фермента, что затрудняет структурные и спектральные исследования этой системы. В настоящей работе авторы провели рентгеноструктурный анализ комплекса CO-MoFe-нитрогеназы с разрешением 1,5 Å. Показано, что происходит связывание одной молекулы ингибитора (миноксида углерода, CO) на один активный центр фермента. Участок связывания CO расположен вблизи боковых цепей  $\alpha$ -His195 и  $\alpha$ -Val70. Их модификация существенно влияет на каталитические свойства фермента. Замена  $\alpha$ -His195 на  $\alpha$ -Gln195 приводит к потере  $N_2$ -восстанавливающей активности, в то время как замена  $\alpha$ -Val70 на  $\alpha$ -Ala/Gly70 вызывает способность восстанавливать субстраты с более длинной углеводородной цепью. При связывании с ферментом окись углерода вытесняет атом серы S2B, который перемещается примерно на 22 Å в небольшой карман, образуемый боковыми цепями  $\alpha$ -Arg93,  $\alpha$ -Thr104,  $\alpha$ -Thr111,  $\alpha$ -Met112,  $\beta$ -Asn65,  $\beta$ -Trp428,  $\beta$ -Phe450 и  $\beta$ -Arg453. Положительный поверхностный заряд полости способствует этому перемещению. При этом открывается лиганд-связывающий участок, который ранее был закрыт атомом серы. Ингибирование нитрогеназы окисью углерода является полностью обратимым процессом. Это подтверждается восстановлением активности фермента и расположением атома серы S2B в исходном положении в реактивированном ферменте, рентгеноструктурный анализ которого также был выполнен в настоящей работе. По-видимому, перемещение S2B происходит благодаря конформационным изменениям в белке, которые способствуют обратимой миграции атома серы. Полученная авторами структура MoFe-белка в комплексе с CO открывает возможности для проведения сравнительных исследований различных ингибиторов и субстратов с целью раскрытия молекулярного механизма восстановления молекулярного азота нитрогеназой.

*Н.Т. Молдогазиева*

### Глиальное происхождение мезенхимных стволовых клеток как часть модели развития зуба

Glial origin of mesenchymal stem cells in a tooth model system. Nina Kaukua, Maryam Khatibi Shahidi, Chrysoula Konstantinidou, Vyacheslav Dyachuk, Marketa Kauka, Alessandro Furlan, Zhengwen An, Longlong Wang, Isabell Hultman, Lars Åhrlund-Richter, Hans Blom, Hjalmar Brismar, Natalia Assaife Lopes, Vassilis Pachnis, Ueli Suter, Hans Clevers, Irma Thesleff, Paul Sharpe, Patrik Ernfors, Kaj Fried, Igor Adameyko. Nature. 2014. Vol. 513. No 7519. P. 551–554.

Столбовые клетки мезенхимы располагаются в нишах или карманах, образованных тканями стромы. Там они обеспечивают процессы роста и восстановления тканей, будучи источником новых клеток, превращающихся затем в специализированные производные мезенхимных тканей. Происхождение мезенхимных стволовых клеток до сих пор остается предметом оживленных дискуссий, хотя в целом сейчас принято считать, что в большинстве тканей они образуются из периваскулярных клеток. Реферируемая работа посвящена ревизии этой проблемы на примере развития передних зубов (резцов) у мышей. Резцы у любых грызунов растут в течение всей жизни, что позволяет проследить механизм их роста и регенерации как в начале онтогенеза, так и у взрослых особей. Стволовые клетки располагаются в развивающихся зубах вблизи апекса и производят там большое число дифференцированных клеток-derivатов. Клетки, из которых формируются зубы, имеют два основных эмбриональных источника: эктомезенхима нервного валика и эктодермальный эпителий. Десятилетиями сохранялось мнение, что стволовые клетки мезенхимы, из которых образуется пульпа зубов и одонтобласты, происходят непосредственно от клеток нервного валика после их миграции в область развивающейся головы и образования эктомезенхимы. Между тем, возможно и другое происхождение хотя бы части из них, а именно из нейроглии, окружающей нервные клетки, которые присутствуют в развивающихся зубах практически сразу после образования зубной плакаты. Предшественниками стволовых клеток мезенхимы при этом должны быть нейролеммоциты (называемые также шванновскими клетками). Чтобы проверить эту гипотезу, авторы использовали в работе линии лабораторных мышей, позволяющие осуществлять постоянное генетическое маркирование нейролеммоцитов и их плюрипотентных клеток-предшественников. В ходе работы ставилось три основных вопроса: 1) формируются ли столбовые клетки мезенхимы из нейролеммоцитов в процесс эмбрионального развития резцов; 2) продолжается ли этот процесс во взрослых зубах; 3) способны ли столбовые клетки мезенхимы, происходящие от нейролеммоцитов, формировать новую зубную эмаль при посттравматической регенерации зубов. На все эти вопросы результаты исследования дали положительный ответ. Наличие иннервации оказалось критически важным для развития зуба, так как при удалении нерва в растущем зубе прекращалось образование пульпы и одонтобластов. На основании полученных данных авторы делают вывод, что нейролеммоциты и столбовые клетки мезенхимы — это спящие клетки, которые могут мобилизоваться из нейроглии и принимать участие в образовании периферических тканей. Кроме того, вопреки ранее принятой гипотезе, значительная часть популяции столбовых клеток мезенхимы в зубах образуется не напрямую из клеток нервного валика, а через посредство сформировавшейся нервной ткани. Результаты работы позволяют по-иному взглянуть на динамические процессы, лежащие в основе органогенеза зубов и их последующего роста.

*В.Э. Скворцов*

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Воздействие статинов восстанавливает нормальный фенотип при скелетной дисплазии, связанной с рецептором фактора роста фибробластов (FGFR3)

Statin treatment rescues FGFR3 skeletal dysplasia phenotypes. Akihiro Yamashita et al. Nature. 2014. Vol. 513. No 7519. P. 507–511.

Мутации в гене, кодирующем рецептор фактора роста фибробластов (FGFR3), приводят к скелетным дисплазиям, таким как танатофорная дисплазия (TD) и ахондроплазия (ACH). Для исследования механизмов хондродисплазии была использована методика дифференцировки iPSC клеток в хондроциты. Клетки iPSC были получены из дермальных фибробластов пациентов, страдающих танатофорной дисплазией 1-го типа (TD1). Показано, что TD1 iPSC, по сравнению с контрольными iPSC, содержали значительно меньше гликозаминогликана, который важен для поддержания нормальных свойств хряща. В отличие от контрольных iPSC, TD1 iPSC клетки экспрессируют больше коллагена 1-го типа, и меньше коллагена 2-го типа. Методом иммуноблоттинга установлено, что количество FGFR3 белка в TD1 iPSC клетках выше, чем в iPSC дикого типа. Чтобы выявить механизмы нарушения развития хряща в TD1 iPSC клетках, дифференцированных в хондроциты, проанализировали во времени экспрессию различных хондрогенных транскрипционных факторов. Оказалось, что экспрессия SOX9, SOX5 и SOX6 активировалась и повышалась в обоих типах клеток до 14-го дня. Затем экспрессия данных генов продолжала увеличиваться в диком типе, но постепенно уменьшались в TD1 iPSC клетках. Мечение BrdU выявило пониженную пролиферацию TD1 iPSC клеток по сравнению с контролем. Методом TUNEL была также установлена повышенная апоптотическая активность TD1 iPSC и повышенный уровень экспрессии p21. Чтобы доказать, что TD1 iPSC клетки не могут нормально образовывать хрящ из-за повышенной активности FGFR3, использовали интерферирующую shRNK. После подавления FGFR3, TD1 iPSC клетки начали синтезировать компоненты, необходимые для формирования хряща. Обработка TD1 iPSC клеток FGFR3-нейтрализующими антителами также привела к частичному восстановлению образования хряща. Для восстановления хрящевого фенотипа TD1-iPSC клеток, использовали статины, которые по некоторым данным оказывают анаболическое действие на хондроциты. Добавление ловастатина восстанавливало образование хряща в TD1 iPSC клетках, кроме того оно повышало пролиферативную активность TD1 iPSC клеток. Добавление мевастатина, аторвастатина, правастатина, розувастатина и флувастатина также восстанавливает формирование хряща в TD1 iPSC клетках. Механизм восстановления в FGFR3 моделях хондродисплазии, исследовали через уровень экспрессии белка и мРНК FGFR3. Иммуноблоттинг показал, что ловастатин снижает уровень белка FGFR3 и понижает количество фосфолированной MAPK, прямой мишени действия FGFR3. Но при этом уровень мРНК FGFR3 повышался, и, следовательно, обработка статином способствует разрушению FGFR3 белка. У трансгенных мышей с ACH ежедневные инъекции розувастатина значительно увеличивали длину черепа, голени, локтевых, и бедренных костей. Ловастатин также увеличивал пролиферацию примордиального хряща у мутантных мышей, снижал количество белка FGFR3 и повышал экспрессию генов Sox9, Col2a1 и Acan, а также Runx2 и Col10a1 в культуре мышечных клеток с ACH. Эти результаты показывают, что статины стимулируют дифференцировку и созревание хондроцитов и могут быть эффективны для лечения пациентов с TD1 и ACH.

И.Н. Шандарин

### Структурная основа для ингибирования эукариотических рибосом

Structural basis for the inhibition of the eukaryotic ribosome. Nicolas Garreau de Loubresse, Irina Prokhorova, Wolf Holtkamp, Marina V. Rodnina, Gulnara Yusupova, Marat Yusupov. 2014. Nature. Vol. 513. No 7519. P. 517–522.

Ингибиторы эукариотических 80S рибосом являются инструментами для изучения белкового синтеза и основой для создания различных терапевтических средств. В настоящей работе их структура изучалась методом рентген-кристаллографии высокого разрешения с использованием комплексов рибосомы дрожжевого гриба *Saccharomyces cerevisiae* с 12 эукариот-специфичными ингибиторами и 4 ингибиторами широкого спектра. Ингибиторы широкого спектра связывают пептидил трансферазный центр (бластицидин S) на большой субъединице (CE), декодирующий центр (генетицин G418), а также мРНК-тРНК связывающий сайт на малой CE (пактамицин и эдеин). Специфичные ингибиторы отбирались по их способности влиять на пролиферацию клеток и/или белковый синтез, а также по их селективному эукариотическому действию. Авторы демонстрируют химическое разнообразие низкомолекулярных ингибиторов способных связываться с мРНК- или тРНК-связующим сайтом на обеих CE. В отличие от антибиотиков, ни один из них не располагается в туннеле для выхода пептида, что коррелирует с повышенным числом рРНК модификаций в этой области эукариотической рибосомы. Циклогексамид и лактимидоцин (ингибиторы глутаримида) располагались в E-сайте большой CE в кармане, сформированном 25S рРНК и участком специфичного для эукариотического белка eL42. Филлантозид контактирует с теми же рРНК нуклеотидами и взаимодействует с eL42 подобно ССА-концу тРНК. Селективность ингибиторов к эукариотическому E-сайту объясняется тем, что у бактерий рРНК остатки закрывают карман связывания. Хотя циклогексамид и лактимидоцин связываются с одинаковым участком, они по-разному воздействуют на транслокацию: лактимидоцин ингибирует рибосомы при образовании первой пептидной связи, а циклогексамид останавливает их в процессе трансляции. Структура лактимидоцина может затруднять его связывание с E-сайтом, что делает это вещество «медленным» ингибитором. Большинство эукариот-специфичных ингибиторов связываются с A-сайтом пептидил трансферазного центра и имеют сходный механизм связывания внутри кармана, вызывая близкие структурные изменения. Так, T-2 токсин, дезоксиниваленол и веррукарин А (трихотецены) связываются с главными рРНК остатками в связующем кармане. Растительные алкалоиды: (ликорин, нарцилазин и гомогаррингтонин) принимают иные конформации в кармане благодаря своей диоксол-пирролиновой группе. Бластицидин S, связывается с P-сайтом большой CE, а агилактон С имеет все черты A-сайтового ингибитора. Генетицин, представитель канамицинов, связывается с аминокликозидным карманом декодирующего центра. Эдеин располагается в основном в E-сайте малой CE и связующий карман для него формируется благодаря 18S рРНК. Эдеин может также связываться с 40S CE и предотвращать взаимодействие тРНК со старт-кодоном. Пактамицин и криптоплеурин располагаются в 40S E-сайте и имеют один и тот же карман связывания, который частично перекрывается с эдеином. Структурные особенности и принципы взаимодействия эукариотических рибосом со специфичными ингибиторами, выявленные в работе, будут полезны при разработке лекарственных препаратов нового поколения.

И.Н. Шандарин

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Новый участок связывания на тубулине и новый фармакофор для противоопухолевых препаратов, воздействующих на микротрубочки

A new tubulin-binding site and pharmacophore for microtubule-destabilizing anticancer drugs. Andrea E. Prota, Katja Bargsten, J. Fernando Diaz, May Marsh, Carmen Cuevas, Marc Liniger, Christian Neuhaus, Jose M. Andreu, Karl-Heinz Altmann, Michel O. Steinmetz. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13817–13821.

Микротрубочки являются динамичной клеточной структурой, образующейся в результате ассоциации большого количества гетеродимеров, состоящих из мономеров  $\alpha$ - и  $\beta$ -тубулина, и играют важную роль в делении клеток. Известно, что агенты, способные связываться с тубулином и влиять на процесс самосборки или стабильность микротрубочек (алкалоиды тисового дерева — таксины, алкалоиды барвинка — винкаалкалоиды), могут ингибировать пролиферацию клеток и обладают противоопухолевым действием, а некоторые из них (винбластин) применяются в химиотерапии рака. Однако использование этих соединений в онкологической практике затруднено из-за их неблагоприятного побочного действия. В ряде случаев эта проблема решается путем создания конъюгатов между лекарственным агентом и специфическими иммуноглобулинами, доставляющих эти соединения непосредственно к клеткам-мишеням. Настоящая работа посвящена исследованию трех структурно различающихся фармакологических агентов, дестабилизирующих микротрубочки: мейтензина (разрешен в США для химиотерапии прогрессирующей опухоли молочной железы), PM060184 и ризоксина F (проходят 1 и 2 стадию клинических испытаний соответственно). Пространственная структура комплекса тубулина с мейтензином была установлена при высоком разрешении методом рентгеновской кристаллографии. Авторы выяснили, что это лекарственное соединение взаимодействует с особым участком, отличающимся от винбластин-связывающего домена молекулы  $\beta$ -тубулина, и блокирует процесс формирования связей между торцевыми районами гетеродимеров тубулина при полимеризации микротрубочек. Были также установлены 3D-структуры комплексов тубулина с ризоксином F и PM060184. На основе биохимических данных и результатов по мутагенезу тубулина, авторы пришли к выводу о взаимодействии этих двух веществ с мейтензин-связывающим участком белка. Авторы представили схему, отображающую различия в механизмах влияния на самосборку микротрубочек фармакологических агентов, взаимодействующих с мейтензин-связывающими участками и винбластин-связывающими доменами молекул  $\beta$ -тубулина. Анализ структуры комплексов  $\beta$ -тубулина с изученными лигандами позволил выявить три ключевые точки взаимодействия белка с каждым из этих лигандов: (1) N-связи образуются между боковыми группами остатков Asn102 и Lys105 белка и группами —NH=O в положениях 5в, 7а и 1 ризоксина, мейтензина и PM060184 соответственно; (2) N-связи — между группой —NH— остатка Val181 и группами —OH/—CH=O в положениях 13, 1 и 13 вышеуказанных лигандов; (3) гидрофобные связи — между —CH<sub>3</sub> в положениях 8а, 6а и 27 лигандов и карманом, образуемым в белке остатками Asn101, Asn102, Val182, Phe404 и Tyr408. На основании полученных данных по связыванию  $\beta$ -тубулина с мейтензином, PM060184 и ризоксином F и в связи с обнаруженной общностью между механизмами их действия на самосборку микротрубочек, авторы констатируют наличие общего фармакофора для всех изученных агентов. Полученные в работе данные открывают возможности для конструирования нового типа лекарств, обладающих противоопухолевой активностью.

С.П. Петухов

### У дрожжей и нематод, использованных в качестве моделей для изучения болезни Паркинсона, при недостатке фосфатидилэтаноламина нарушается гомеостаз $\alpha$ -синуклеина

Phosphatidylethanolamine deficiency disrupts  $\alpha$ -synuclein homeostasis in yeast and worm models of Parkinson disease. Shaoxiao Wang et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. E3976–E3985.

Характерным гистологическим признаком болезни Паркинсона является формирование телец включения (тельца Леви) в цитоплазме аффекторных нейронов. Их главным компонентом является  $\alpha$ -синуклеин. В норме он располагается в пресинаптической мембране дофаминергических нейронов и регулирует слияние нейротрансмиссерных везикул. Правильная локализация и функционирование  $\alpha$ -синуклеина обуславливается, в частности, наличием фосфатидилэтаноламина (PE). В некоторых эукариотических клетках основная масса этого липида синтезируется из фосфатидилсерина. Альтернативный путь синтеза (путь Кеннеди) подразумевает конверсию свободного этаноламина (ETA) в PE под действием ферментов эндоплазматической сети. Известно, что в количестве PE в тканях мозга уменьшается с возрастом. Авторы статьи проверили гипотезу о том, что снижение уровня продукции PE в результате митохондриальной дисфункции приводит к нарушению гомеостаза  $\alpha$ -синуклеина. Для моделирования условий дефицита PE авторы использовали дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* и нематоду *Caenorhabditis elegans*, а для изучения экспрессии и выявления локусов накопления  $\alpha$ -синуклеина в клетках дрожжей — применяли флуоресцентную микроскопию. На модели *Saccharomyces cerevisiae* было установлено, что снижение уровня PE, вызванное дефицитом PDC1 в клетках дрожжей мутантной линии *psd1Δ*, приводило к снижению интенсивности дыхания, индукции стресса эндоплазматического ретикулума, к аккумуляции  $\alpha$ -синуклеина и появлению очагов его накопления в цитоплазме, а также к торможению клеточного роста. Добавление ETA, восполняющего недостаток PE при участии альтернативного метаболического пути Кеннеди, уменьшало стресс эндоплазматического ретикулума, снижало уровень  $\alpha$ -синуклеина и приводило к исчезновению очагов его накопления, а также способствовало восстановлению пролиферативного потенциала клеток мутантной линии *psd1Δ*. В экспериментах на модели *Caenorhabditis elegans* был использован метод РНК-интерференции. Полученные данные, свидетельствуют о том, что введение нематодам специфичной интерферирующей siРНК, подавляющей продукцию PDC1 в экспрессирующих  $\alpha$ -синуклеин дофаминергических нейронах, способствовало нейродегенерации. Добавление этаноламина, восполняющего потерю PE при участии альтернативного пути его синтеза, увеличивало выживаемость этих нервных клеток. Авторы также показали, что добавление ETA снижало риск гибели дофаминергических нейронов у нематод, подвергнутых одновременно обработке двумя видами специфичных siРНК, подавляющих экспрессию PDC1 и CEP1 (холин/ETA фосфотрансфераза; катализирует конечную стадию пути Кеннеди: превращение цитидиндифосфата-ETA в PE). Итак, защитный эффект ETA выражался в восполнении с его помощью недостатка PE путем синтеза этого фосфолипида при участии метаболического пути Кеннеди. Поскольку при снижении уровня PE в клетках развивается стресс эндоплазматического ретикулума, нарушается транспорт везикул и происходит аккумуляция  $\alpha$ -синуклеина, то вероятно, гибель клеток обусловлена комбинацией этих двух.

С.П. Петухов



## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Ансамбли моторных белков миозина Va объединяются на липидной мембране и увеличивают скорость транспорта везикул

Motor coupling through lipid membranes enhances transport velocities for ensembles of myosin Va. Shane R. Nelson, Kathleen M. Trybus, and David M. Warshaw. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. E3986–3995.

Моторные белки в эукариотической клетке осуществляют транспорт отдельных молекул, мембранных пузырьков и целых органелл. Одним из типов молекулярных моторов является семейство белков миозина, «шагающих» по актиновым микрофиламентам цитоскелета белков, и обладающих АТФазной активностью. Исследователи предложили новую модель для определения количественных параметров молекулярных моторов, таких, как скорость и длина пробега карго, на примере молекулярных ансамблей белка миозина Va. В экспериментах миозин Va перемещал в качестве карго липидные везикулы фиксированного диаметра (от 100 до 650 нм), полученные из текучего при комнатной температуре липида диолеил-СН-глицеро-3-фосфохолина (DOPC) либо из гелеобразного при комнатной температуре липида 1,2-дипальмитоил-СН-глицеро-3-фосфохолина (DPPC). После закрепления моторов, сшитых с желтым флуоресцентным белком YFP, на везикулах, количество белков на 1 карго определяли по параметрам кривой фотовыцветания после оседания везикул на стеклянную подложку. Пробег моторов с карго определялся по движению по флуоресцентно-меченым актиновым микрофиламентам; часто пробег прерывался паузами по несколько секунд, причем частота пауз не зависела от свойств везикул (состава липидов, диаметра, плотности молекулярных моторов), но большие по размеру везикулы останавливались на более длительные паузы. Единичные молекулы миозина Va, сшитые с квантовыми точками, двигались со скоростью  $426 \pm 117$  нм/с и проходили  $1,716 \pm 331$  нанометра. Скорость и пробег единичного мотора, сшитого с везикулами из текучего липида DOPC диаметром 200 нм не отличались от единичного мотора. Во влиянии карго, состоящих из текучих и более твердых липидов, на ансамбли моторных белков обнаружены значительные различия. Гелеобразные везикулы из DPPC в ансамбле с 5-8 моторами демонстрировали короткий пробег в  $886 \pm 135$  нм. Пробег везикул из текучего DOPC был в среднем в 2,2 раза дольше чем у везикул с единичными моторными белками. Распределение скоростей единичных молекулярных моторов описывается нормальным распределением, но скорости движения везикул с ансамблями моторов не укладываются в гауссиану, а устроено как наложение двух нормальных распределений: можно выделить «популяции» везикул с большой и малой скоростью. При этом для DPPC везикул небольшая доля быстрых везикул соответствовала скорости движения одиночных моторов без карго, а основная часть везикул была сильно замедлена при образовании комплексов на малоподвижной липидной оболочке. Только для текучих DOPC везикул обнаружилось влияние размера везикул: частицы размером 650 нм двигались со скоростью  $980 \pm 260$  нм/с, частицы диаметром 100 нм со скоростью  $565 \pm 135$  нм/с. Преимущества ансамблей молекулярных моторов связаны с диффузией в более жидких липидных мембранах везикул. Результаты аналогичны описанному в литературе увеличению скорости при росте плотности моторов для пероксисом. Получены количественные результаты, приближающие научное понимание свойств молекулярных моторов, которые позволяют работать в живых клетках с объемными карго значительно эффективнее, чем без груза в искусственных условиях.

С.А. Касацкая

### Субстрат-индуцированная дифференцировка плюрипотентных стволовых клеток человека демонстрирует потенциал коактиватора YAP в спецификации нейронов

Substratum-induced differentiation of human pluripotent stem cells reveals the coactivator YAP is a potent regulator of neuronal specification. Samira Musah et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13805–13810.

Как известно, в процессе дифференцировки клеток их судьбу определяют различные физические стимулы, как синергистические, так и антагонистические. В частности, на дифференцировку клеток оказывает влияние жесткость субстрата. Повышенная жесткость субстрата способствует ядерной локализации необходимого для сохранения плюрипотентности коактиватора транскрипции YAP (Yes-associated protein) и длительному самообновлению плюрипотентных клеток. Однако до сих пор не выяснено, могут ли механические сигналы в одиночку направлять дифференцировку плюрипотентных стволовых клеток человека в специализированные типы клеток. В данной работе было показано, что даже в присутствии растворимых факторов плюрипотентности эластичность субстрата препятствует ядерной локализации YAP и эффективно способствует дифференцировке стволовых клеток в постмитотические нейроны. Эмбриональные стволовые клетки выращивали на полиакриламидном геле с модулем эластичности 0,7 кПа, в присутствии фактора самообновления mTeSR и ингибитора Rho-ассоциированной протеинкиназы, обеспечивающего выживание клеток. Через 14 дней культивирования клетки дифференцировались: в них прекратилась экспрессия маркера плюрипотентности Oct4, они приобрели морфологию нейронов и начали экспрессировать маркер нейронов Tuj1. Сходные результаты были получены и при культивировании в среде, лишенной факторов самообновления: через 5–10 часов клетки приобрели морфологию нейронов. В отсутствие нейрогенных факторов использование эффективных субстратов обеспечивает формирование нейронов из плюрипотентных стволовых клеток за 2 недели с эффективностью более 75% — быстрее и эффективнее, чем традиционными методами дифференцировки. Нейроны, сформировавшиеся в результате субстрат-индуцированной дифференцировки, по результатам иммуноцитохимического окрашивания, экспрессируют Tuj1 и другие маркеры зрелых клеток (ассоциированный с микротрубочками белок 2, синапсин). В них снижается уровень экспрессии генов маркеров плюрипотентности и маркеров эндодермы и мезодермы. Методом локальной фиксации потенциала было показано, что эти нейроны обладают потенциалом действия. Таким образом, полученные нейроны обладают теми же свойствами, что и полученные традиционными методами из эмбриональных стволовых клеток. Связываясь с эластичным субстратом, клетки претерпевают изменения цитоскелета, в том числе, полимеризацию актина, и культивирование плюрипотентных клеток на жестком субстрате в присутствии латрункулина А, ингибитора полимеризации, имело тот же эффект. Обработка латрункулином А также препятствовала ядерной локализации YAP и его паралога TAZ. Данное исследование показало, что субстрат участвует в дифференцировке плюрипотентных клеток независимо от растворимых индуцирующих факторов, что подтверждает роль механических свойств среды в раннем развитии тканей. Полученные результаты могут быть использованы для разработки материалов, обеспечивающих получение определенных типов клеток. Описанный метод культивирования применим для многих линий плюрипотентных стволовых клеток.

А.Л. Братцева

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### SM белок Sly1 ускоряет сборку комплекса SNARE в эндоплазматическом ретикулуме и аппарате Гольджи

The SM protein Sly1 accelerates assembly of the ER–Golgi SNARE complex. F. Esra Demircioglu, Pawel Burkhardt, Dirk Fasshauer. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13828–13833.

Белки SNARE (*soluble NSF* (N-ethylmaleimide-sensitive factor) attachment receptor — растворимый рецептор чувствительного к N-этил-малеимиду фактора) и белки Sec1/Munc18 (SM) представляют собой большую группу белков, осуществляющих слияние транспортных везикул с плазматической мембраной или мембранами внутриклеточных органелл в эукариотических клетках. На различных этапах слияния транспортных везикул с внутриклеточными мембранами участвуют определенные наборы этих белков. Слияние двух мембран осуществляется гетерологичным набором белков SNARE, которые образуют плотную сшивку из четырех спиральных полипептидных цепей. В многочисленных генетических исследованиях было показано, что SM белки оказывают свое действие путем связывания с одной из подгрупп белков SNARE, а именно, синтаксинами. Важную роль в транспорте молекул внутрь и через аппарат Гольджи играет синтаксин 5 или Sed5. Кроме участия в формировании SNARE, Sed5 образует комплексы с SM белком Sly1 в соотношении 1:1 для осуществления транспорта молекул между эндоплазматическим ретикулумом (ЭР) и аппаратом Гольджи или внутри аппарата Гольджи. Несмотря на то, что SM белки и синтаксины обладают высокой степенью структурного сходства, они заметно различаются по способу связывания. В то время как секретуемый белок семейства SM Munc18 связывается с закрытой конформацией синтаксина 1, SM белок Sly1 из ЭР и аппарата Гольджи взаимодействует только с N-концевым пептидом белка Sed5. В настоящей работе авторы провели детальное сравнение белков Sly1 и Munc18, двух представителей SM белков, различающихся по способу связывания с синтаксинами. В обоих белках имеется гомологичный N-концевой связывающий участок, что указывает на определенное сходство этих белков. В то же время, нет данных о втором связывающем участке в Sly1/Sed5 комплексе, и отсутствует единое мнение о необходимости связывания Sly1 с N-концевым участком Sed5 для осуществления транспорта внутрь аппарата Гольджи, равно как и о том, влияет ли это связывание на способность Sed5 образовывать комплекс SNARE. Авторы получили результаты, свидетельствующие о том, что основным свойством синтаксинов является конформационное переключение между закрытой и открытой формами. Было обнаружено, что индивидуальная молекула Sed5 принимает жесткую закрытую конформацию. В отличие от Munc18-1, Sly1 одновременно связывается как со всей молекулой Sed5, образующей плотно упакованную конформацию, так и с ее N-концевым участком, хотя именно этот участок определяет сродство Sed5 к комплексу. Под воздействием Sly1 конформация SNARE-мотива белка Sed5 становится более открытой, что предоставляет ему возможность взаимодействовать с другими белками SNARE. Авторы подчеркивают, что данный способ взаимодействия представляет собой оригинальный способ образования комплекса SM белков с синтаксинами. Таким образом, в настоящей работе было дополнительно обнаружено, что в отличие от Munc18-1, который блокирует сборку комплекса SNARE, Sly1 облегчает формирование этого комплекса путем уменьшения плотности упаковки Sed5 и ускорения, тем самым, образования комплекса SNARE.

Н.Т. Молдогазиева

### Молекулярные основы распознавания метилированных остатков аденина в составе РНК YTH доменом эукариот

Molecular basis for the recognition of methylated adenines in RNA by the eukaryotic YTH domain. Shukun Luo, Liang Tong. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13834–13839.

Избирательное метилирование остатков аденина по атому азота в 6-ом положении (m6A) в мРНК и некодирующих РНК широко распространено у эукариот. В целом ряде работ было показано, что модификация азотистых оснований может быть связана с регуляцией таких внутриклеточных процессов, как альтернативный сплайсинг, процессинг и деградация мРНК. Показано, что диоксигеназы FTO и ALKBH5 могут осуществлять деметилирование аденина, что дает основание предположить обратимость этого вида модификации РНК. Белки, распознающие модифицированные остатки аденина, содержат в своем составе YTH домен (splicing factor YF521-B homology domain), осуществляющий связывание с РНК через консенсусный мотив G(m6A)C. YTH домен является эволюционно консервативным, состоит из примерно 160 аминокислотных остатков и располагается на C-конце РНК-связывающих белков у дрожжей, растений и животных, включая белки YTHDF1-3 у человека и MRB1 у дрожжей. В настоящей работе авторами был осуществлен рентгеноструктурный анализ с разрешением 2,7 Å YTH домена в составе белка 1, связывающего метилированную РНК (MRB1 — methylated RNA-binding protein 1) у *Zygosaccharomyces rouxii* в комплексе с гептарибонуклеотидом, содержащим в середине нуклеотидной цепи остаток m6A. Показано, что гептарибонуклеотид располагается на вершине центрального β-листа в YTH домене, в то время как остаток метилированного аденина m6A располагается внутри глубокого кармана, что обеспечивает его закоривание на белке. Аминокислотные остатки, образующие РНК-связывающий участок, особенно участвующие в связывании m6A, являются высоконсервативными. 6-Метиламиногруппа оказывается зажата в ароматическом кармане, в котором формируется структура типа сэндвича, образуемая боковыми цепями Trp200 и Tyr260; при этом метильная группа направлена в сторону боковой цепи Trp254. Боковые цепи Trp200 и Tyr260 располагаются сбоку от метилированного атома N6, а не самого ароматического кольца азотистого основания, что свидетельствует в пользу предположения о том, что ароматический карман организован таким образом, чтобы распознать метилированное основание. Атом водорода аминогруппы образует водородную связь с атомом кислорода CO-группы остова полипептидной цепи в остатке Ser201. Атом азота N1 в адениновом кольце образует водородную связь с боковой цепью His190, атом азота N7 взаимодействует с боковой цепью Asp297 через ориентированную молекулу воды. Ser185 располагается перед плоскостью аденина, а боковая цепь Ser186 находится вблизи атома N3 азотистого основания. В целом, представленная структура показывает, что ароматический карман, формируемый YTH доменом сходен со структурами, образуемыми доменами chromo и tudor, распознающими метилированные остатки лизина и аргинина, несмотря на тот факт, что YTH домен не обладает сходством с этими доменами. Мутации аминокислотных остатков, расположенных в РНК-связывающем участке YTH домена, могут предотвращать образование комплекса. Таким образом, структурные и биохимические исследования, выполненные авторами, способствовали выявлению молекулярных механизмов распознавания метилированных остатков аденина с участием YTH домена.

Н.Т. Молдогазиева

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Нейронный механизм оптимальной координации конечностей ракообразных при плавании

Neural mechanism of optimal limb coordination in crustacean swimming.  
Calvin Zhang, Robert D. Guy, Brian Mulloney, Qinghai Zhang, Timothy J. Lewis.  
PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13840–13845.

Раки, криль, креветки, омары и другие длиннохвостые ракообразные плавают с помощью ритмического движения брюшных ног, плеопод. Для всего разнообразия их размеров и частоты гребков, движения плеопод демонстрируют метакрональный ритм с фазовым сдвигом на  $1/4$  периода для каждой следующей плеоподы. С использованием численного моделирования было показано, что такой характер движений является наиболее эффективным гидродинамически способом гребли. Этот результат не зависит от частоты гребков, и верен для всего соответствующего плаванию ракообразных диапазона значений числа Рейнольдса. Брюшные ноги были смоделированы как ряд из четырех жестких весел, разница в гидродинамическом сопротивлении при гребке и обратном ходе была смоделирована при помощи изменения водопроницаемости весла от непроницаемого при гребке к проницаемому при обратном ходе. Эффективность оценивалась как отношение усредненного потока жидкости к усредненным затратам энергии. Сравнялись три сценария: синхронные движения весел, сдвиг по фазе в  $1/4$  (метакрональная волна от хвоста к голове, естественный вариант) и  $3/4$  периода (метакрональная волна от головы к хвосту). Сдвиг по фазе в  $1/4$  периода показывает наилучшую эффективность, максимальное превышение до 30% над синхронным сценарием, до 550% над сценарием направленной к хвосту метакрональной волны ( $3/4$  периода). Затем было показано, что организация нейронных цепей, на которых основана координация движений плеопод, дает устойчивый механизм генерирования такой структуры гребков. Волноподобная координация движений конечностей возникает из сочетания: а) структуры местных центральных генераторов упорядоченной активности (ЦГУА), управляющих движениями каждой конечности; б) асимметричной топологии связей между местными ЦГУА через брюшную цепочку; и в) свойств фазового отклика местных ЦГУА, измеренных в этой работе экспериментально. Каждый ЦГУА состоит из двух взаимно заторможенных нейронов, отвечающих за гребок и обратный ход и действующих в противофазе. Математически эта система была смоделирована как цепь осцилляторов, в которой соседние осцилляторы фазово связаны. Показано, что, при соблюдении ограничений на функцию взаимодействия ЦГУА, свойства асимметрично связанных осцилляторов и двухнейронной модели ЦГУА устойчиво дают ритм со сдвигом в  $1/4$  периода. Функция взаимодействия была измерена экспериментально, показано, что ограничения соблюдены. Также были рассмотрены все возможные топологии связей между локальными центрами и показано, что естественный характер связности создает биомеханически оптимальный режим гребков наиболее надежным образом. Учитывая высокую метаболическую стоимость плавания ракообразных, результат позволяет предположить, что естественный отбор сдвинул характеристики нейронных цепей плеопод в сторону топологии, обеспечивающей оптимальное поведение.

А.В. Якименко

### Роль полостей и молекул воды в индуцированном высоким давлением разворачивании лизоцима бактериофага T4

Role of cavities and hydration in the pressure unfolding of T4 lysozyme.  
Nathaniel V. Nucci, Brian Fuglestad, Evangelia A. Athanasoula, A. Joshua Wand.  
PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13846–13851.

Индуцированное высоким давлением разворачивание белковой молекулы приводит к образованию целого набора конформаций, характеризующихся уменьшением общего объема системы по сравнению с нативной конформацией, формируемой в физиологических условиях. Среди возможных механизмов этого явления известны следующие: изменение структуры воды, приводящее к ослаблению гидрофобного эффекта при высоком давлении; увеличение плотности растворителя на поверхности белковой молекулы, приводящее к уменьшению общего объема системы белок-вода; элиминация полостей, располагающихся внутри белковой глобулы; изменение энергии сольватации. Как было показано недавно, устранение полостей, имеющихся в структуре нативного, правильно свернутого белка, является основным признаком процесса разворачивания белковой молекулы. Однако, в предложенном механизме имеется один аспект, который вызывает критику со стороны исследователей: заполнены ли молекулами воды пустоты или полости в свернутой молекуле белка. В настоящей работе авторы путем точечной мутации в гене, кодирующем синтез лизоцима бактериофага T4, получили белок, содержащий замену L99A, и изучили индуцированную высоким давлением дестабилизацию структуры этого мультидоменного белка с помощью метода ЯМР-спектроскопии. Замена L99A вызывает формирование внутренней полости объемом около  $150\text{--}160 \text{ \AA}^3$ , достаточным для того, чтобы вместить 3–4 молекулы воды. Рентгеноструктурный анализ не выявил наличие электронной плотности внутри этой полости при нормальном давлении. Однако, ЯМР-спектроскопия в растворе и метод молекулярной динамики показали, что область молекулы белка вокруг этого гидрофобного кармана характеризуется высокой динамичностью, указывающей на доступность полости для растворителя. С-концевой домен лизоцима, содержащий полость, полностью разворачивается при умеренном давлении, в то время как N-концевой домен остается преимущественно свернутым при повышении давления вплоть до 2,5 килобар. Связывание бензола в гидрофобном кармане снижает чувствительность белка к высокому давлению. Результаты, полученные на лизоциме, отличаются от данных, полученных с использованием псевдо-WT белка, который содержит полость с объемом, близким к объему комплекса L99A-бензол, но характеризуется значительной реорганизацией структуры всей глобулы при повышении давления. Для изучения заполнения гидрофобной полости молекулами воды было осуществлено инкапсулирование лизоцима, содержащего замены L99A, внутри водной наночастицы вывернутой мицеллы. Пространственный эффект инкапсулирования подавлял развертывание белка и позволял осуществлять наблюдение за заполнением полости водой при высоком давлении. Было показано, что заполнение водой гидрофобной полости является энергетически менее выгодным, чем полное развертывание белка. Результаты, полученные в настоящей работе, указывают на существование пределов кооперативности и значительное влияние локальных сворачиваний (образования полостей) и доступности пространства для конформационных изменений на всю белковую молекулу при повышении давления.

Н.Т. Молдогазиева



## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Разнообразие транскриптов и альтернативный сплайсинг при дифференцировке популяций из предшественников клеток крови

Transcriptional diversity during lineage commitment of human blood progenitors. Lu Chen et al. Science. 2014. Vol. 345. No 6204. P. 1251033-1–10.

Стволовые клетки крови дают начало всем популяциям лимфоидных и миелоидных клеток иммунной системы, а также самим клеткам крови. Каждая из популяций проходит при созревании ряд изменений на эпигенетическом уровне и в транскрипции генов. В настоящей работе были проанализированы транскриптомы 8 типов клеток, выделенных из мононуклеаров человеческой пуповинной крови: стволовые клетки крови (HSC), мультипотентные клетки-предшественники (MPP), общие лимфоидные предшественники (CLP), общие лимфоидные предшественники, гранулоцитарно-макрофагальные предшественники (GMP) и предшественники мегакариоцитов и эритроцитов (MEP). Эритробласты (EBs) и мегакариоциты — предшественники тромбоцитов — были получены с помощью культивирования *in vitro* в присутствии факторов дифференцировки. Идентичность образцов РНК-секвенирования типам клеток-предшественников проверяли по транскрипционным факторам, характеризующим линии. В целом было найдено 6711 генов, 10,724 транскриптов и 7017 изменений соотношений использования альтернативных транскриптов, которые маркируют события разветвления линий дифференцировки клеток крови. Только 52,5% транскриптов соответствовали белок-кодирующим РНК. Анализ некодирующих РНК выявил, что при развитии MPP из стволовой клетки кодирующие транскрипты различаются незначительно, но происходит обогащение по длинным межинтронным некодирующим РНК (lincRNA). Напротив, на последних этапах дифференцировки, например, при развитии мегакариоцитов из MEP, происходит обогащение образцов кодирующими белки транскриптами. Авторы делают предположение, что на ранних стадиях гемопоэза lincRNAs решают судьбу развития клетки по одному из путей, транскрипционные программы которых далее будут несовместимы. Изоформы транскриптов образуются в результате альтернативного сплайсинга для большинства генов млекопитающих; авторы выявили 7881 новую точку сплайсинга и 2301 случая дифференциальной экспрессии сплайс-вариантов, 75% которых приводили к пропуску экзона и потере домена в белке. Альтернативный сплайсинг в гемопоэзе дополнительно регулируется белками BRUNOL, SRSF, TIA1 и HNRNP. Для транскрипционного ядерного фактора I/B NFIB в мегакариоцитах была найдена ранее неизвестная версия транскрипта с дополнительным экзоном. В этой изоформе NFIB отсутствует ДНК-связывающий домен димеризации, поэтому невозможно взаимодействие с фактором NFIC. Тем не менее, новая изоформа NFIB и NFIC необходимы для развития мегакариоцитов, как показал shRNA-нокаунт *in vitro*. Сверхэкспрессия новой изоформы NFIB приводит к усилению созревания мегакариоцитов из MPP. Разнообразие альтернативных сплайс-версий транскриптов в развитии клеток крови является важным объектом дальнейшего изучения, поскольку не менее 15% единичных мутаций, связанных с болезнями крови, локализованы в сайтах сплайсинга. Онкологические заболевания, связанные с клетками гемопоэтического ряда, часто проявляют соматические мутации факторов сплайсинга, поэтому характеристика транскриптома и особенностей альтернативного сплайсинга могут помочь в оценке онкологических рисков и эффективности генной терапии.

С.А. Касацкая

### Гомеостатически регулируемый симбиотической микробиотой сигнал от интерлейкина-22 рецепторам интерлейкина-23 управляет иммунным ответом Т-хелперов 17

Homeostatic IL-23 receptor signaling limits Th17 response through IL-22-mediated containment of commensal microbiota. Vincent Feng-Sheng Shih, Jennifer Cox, Noelyn M. Kljavin, Hart S. Dengler, Mike Reichelt, Pawan Kumar, Linda Rangell, Jay K. Kolls, Lauri Diehl, Wenjun Ouyang, Nico Ghilardi. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13936–13942.

Пищеварительный тракт человека содержит, по разным оценкам, от 500 до 1000 различных видов бактерий. Наличие микробиоты необходимо, в частности, для формирования иммунитета, но, вместе с тем, иммунная система должна разрывать условно симбиотические бактерии, когда они покидают полость кишечника и вторгаются в его слизистую оболочку и эпителий, где их присутствие может повредить организму хозяина, вызывая воспаление ткани. При этом, неизбежно, иммунная система обучается распознавать свои бактерии как чужие и становится отчасти аутоиммунной. Так, попадание сегментированных нитчатых бактерий (СНБ) в слизистую оболочку кишечного тракта стимулирует дифференцировку Т-хелперов 17, что может вести к развитию аутоиммунных заболеваний не только кишечника, но и других органов. В настоящей работе показано, что концентрация СНБ, а также эффективность слизистой оболочки как иммунного барьера у взрослых животных, регулируется с помощью сигнального пути интерлейкина-23. Генетическая или фармакологическая блокада этого пути снижает эффективность слизистого барьера, позволяя небольшой группе симбионтов, включая СНБ, беспрепятственно распространяться в ткань кишечника, вплоть до внедрения в базальную мембрану кишечного эпителия. В ответ на их распространение и рост концентрации бактериальных клеток, сигнальный путь активируется, вызывая двойной эффект. Во-первых, интерлейкин-23 индуцирует продукцию интерлейкина-22, и слизистый барьер восстанавливается, предотвращая дальнейшее проникновение СНБ в эпителий кишечника. Во-вторых, его продукция индуцирует дифференцировку Т-хелперов 17, уничтожающих бактерии, уже проникшие собственноручно в базальную мембрану эпителия, а также в дистальные ткани. Таким образом, этот гомеостатический механизм основан на обратной связи между инвазией бактерий (вследствие нарушения слизистого барьера кишечного эпителия), и продукцией интерлейкина-22, восстанавливающего этот барьер и блокирующего дифференцировку Т-хелперов 17. Однако, поскольку его продукция связана с системным бактериальным заражением внутренней среды, активирующим сигнальный путь интерлейкина-23 и, тем самым, создающим благоприятные условия для дифференцировки Т-хелперов 17, обратная связь запаздывает, и иммунная система успевает обучиться восприятию своих клеток как чужеродных. Таким образом, потенциальная возможность возникновения аутоиммунных реакций оказывается косвенным результатом гомеостатической регуляции иммунного ответа. В итоге, появление на клеточной поверхности аутоантигена при нарушении слизистого барьера в результате повреждения мембраны (или ее колонизации специфическими бактериями, подобными СНБ), может приводить к терминальной дифференцировке популяции аутоантиген-специфических аутоиммунных Т-хелперов 17.

В.Г. Черданцев

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Метаболическое программирование стромальных клеток мезенхимы под действием кислорода определяет судьбу дочерних хондрогенных клеток

Metabolic programming of mesenchymal stromal cells by oxygen tension directs chondrogenic cell fate. Jeroen Leijten, Nicole Georgi, Liliana Moreira Teixeira, Clemens A. van Blitterswijk, Janine N. Post, Marcel Karperien. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13954–13959.

Активное управление хондрогенной дифференцировкой мультипотентных стромальных клеток мезенхимы в постоянный хрящ, или же в гипертрофический хрящ, заменяемый в конечном итоге костной тканью, до сих пор невозможно. При формировании конечностей, развивающаяся длинная кость испытывает действие градиента концентрации кислорода, с меньшим давлением в зоне будущего гиалинового хряща и большим — в зоне временного гипертрофического хряща. В данном исследовании было показано, что метаболическое программирование стромальных клеток мезенхимы кислородом направляет хондрогенез на формирование либо временного, либо постоянного гиалинового хряща. Стромальные клетки мезенхимы культивировали в присутствии трансформирующего фактора роста TGF- $\beta$ 3 при гипоксии (2,5% кислорода) и при нормоксии (21% кислорода). Через 35 дней культивирования клетки, подверженные гипоксии, более интенсивно окрашивались гликозаминогликанами, выявляющими хрящевую ткань. В популяции, культивированной при нормоксии, окрашивание было слабее и наблюдалось преимущественно в центре скоплений клеток. По краям скоплений начинала формироваться волокнистая соединительная ткань. У сформировавшихся хондроцитов наблюдался гипертрофический фенотип из-за увеличенных размеров и наличия полостей между ними. Анализ экспрессии генов выявил, что действие кислорода привело к формированию суставной или эпифизарной хрящевой ткани. Полногеномный анализ проводился на стромальных клетках мезенхимы на 7, 21 и 35 день дифференцировки. В процессе дифференцировки при гипоксии понизился уровень экспрессии большего числа генов, чем при нормоксии (127 против 93). Среди генов, уровни экспрессии которых при гипоксии и нормоксии различались на 35 день культивирования, выделили две основные группы: связанные с метаболизмом, преимущественно, с гликолизом (меньшая группа), и необходимые для формирования матрикса гиалинового хряща, такие, как TGF- $\beta$ 1 или ген коллагена II типа COL2A1 (большая группа). К большей группе также относятся ингибиторы гипертрофической дифференцировки, например, ген FGF3 рецептора FGF и ген PTH1R рецептора паратироидного гормона. Таким образом, стромальные клетки мезенхимы человека при гипоксии *in vitro* дифференцируются преимущественно в гиалиновый хрящ с экспрессией характерных биомаркеров, тогда как нормоксия предотвращает эту экспрессию и приводит к гипертрофической дифференцировке. При этом прерывание гипоксического воздействия даже после трех недель эксперимента нейтрализует его влияние на дифференцировку клеток. Примечательно, что все типы гиалинового хряща сохранялись при имплантации мышам. Имплантаты, полученные при гипоксии, сохраняли свойства хрящевой ткани, тогда как ткани, полученные при нормоксии быстро подвергались кальцификации, васкуляризации и эндохондриальной оссификации. Таким образом, метаболическое кислородное программирование клеток является простым, но эффективным методом направления дифференцировки на формирование того или иного типа хряща и управления специализацией клеток, что позволяет эффективно использовать его в клинической практике.

А.Л. Братцева

### Синаптоагмин формирует кальций-чувствительные кольцевые олигомеры

Calcium sensitive ring-like oligomers formed by synaptotagmin. Jing Wang, Oscar Bello, Sarah M. Auclair, Jing Wang, Jeff Coleman, Frederic Pincet, Shyam S. Krishnakumar, Charles V. Sindelar, James E. Rothman. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13966–13971.

Белок синаптических пузырьков синаптоагмин-1 (SYT) является посредником между притоком  $Ca^{2+}$  в клетку и связыванием пре-синаптической мембраны с синаптической везикулой. Механизм этого процесса ясен не до конца. SYT представляет собой локализованный в синаптических пузырьках трансмембранный белок с двумя цитозольными доменами C2A и C2B, которые связываются с фосфолипидами как по кальций-зависимому, так и кальций-независимому пути. Дистальный по отношению к мембране домен C2B взаимодействует с кислыми липидами и осуществляет стыковку синаптических пузырьков до входа  $Ca^{2+}$ . Кальций-независимый сайт связывания мембраны находится на полиосновном участке домена. Связывание  $Ca^{2+}$  с координирующим карманом C2B вызывает необходимую для выхода нейротрансмиттера вставку фланкирующих участков сайта II в плазматическую мембрану.

C2B-домен ответственен также за кальций-независимое связывание SYT с растворимым N-этилмалеимид-чувствительным активирующим белковым рецептором на плазматической мембране (t-SNARE), вызывающее быстрый экзоцитоз в ответ на присутствие  $Ca^{2+}$ . Скорее всего, это происходит через взаимодействие с SNAP25 [синтаксин/синаптосомально-ассоциированный белок 25]. В целом, связь вставки сайта II в мембрану с завершением сборки SNARE для высвобождения нейротрансмиттера неизвестна, но некоторые ключевые моменты установлены. До связывания комплексы SNARE существуют в неполной сборке, завершению которой препятствует механизм с участием SYT и синаптического белка комплексиона (CPX). После связывания  $Ca^{2+}$ , C2-домен и комплексы t-SNARE фиксируются, пока сайт II быстро встраивается в бислой мембраны. Это дает основания полагать, что если конформационные изменения участвуют в связывании  $Ca^{2+}$ , то они происходят на более высоком уровне регуляции этих белков. Чтобы понять, как связывание  $Ca^{2+}$  с SYT вызывает сборку SNARE для запуска слияния мембран, в работе была изучена надмолекулярная организация связи SYT с поверхностью мембраны. С помощью электронной микроскопии была визуализирована организация SYT-C2AB доменов в отсутствие  $Ca^{2+}$ . Оказалось, что в таких условиях они образуют кольцевые структуры на липидных монослоях. Кольца имеют ширину 18–43 нм, высоту 4 нм, состоят из 11–26 молекул SYT и могут организовываться в трубки. Размеры кольца дают возможность для начала сборки N-конца SNARE, но полная сборка в таком пространстве невозможна. Существование подобных олигомерных структур подразумевают электростатическое взаимодействие SYT с фосфатидилсеринном липидов. Показано, что C2B взаимодействует с мембраной и участвует в образовании кольца, а C2A смотрит наружу. Они действуют как прокладка, предотвращая завершение сборки t-SNARE. Это сдерживает слияние мембран в отсутствие  $Ca^{2+}$ . После связывания  $Ca^{2+}$  сайт II входит в мембрану, что вызывает реориентацию колец. Они деформируют поверхность монослоя и быстро разбираются. Таким образом, открыт новый механизм регуляции высвобождения нейротрансмиттера, в котором SYT-кольца разделяют везикулы и плазматическую мембрану и препятствуют сборке комплексов SNARE до входа иона кальция.

А.И. Ташкеев

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Созревание нейронных сетей коры требует присутствия белка Семафорин 7А (Sema7A)

Maturation of cortical circuits requires Semaphorin 7A. Ioana Carcea, Shekhar B. Patil, Alfred J. Robison, Roxana Mesias, Molly M. Huntsman, Robert C. Froemke, Joseph D. Buxbaum, George W. Huntley, Deanna L. Benson. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13978–13983.

Сенсорный опыт оказывает сильное влияние на структуры и функции развивающихся кортикальных сетей во время раннего постнатального критического периода. Патологии этих процессов вызывают проблемы восприятия и обработки информации, и могут вызывать появление психических расстройств. Однако молекулярные механизмы, лежащие в основе формирования возбуждательных и тормозных кортикальных сетей в течение этих критических периодов, остаются недостаточно выясненными. Семейство семафоринов, или ориентирующих белков, представлено главным образом секретируемыми белками, экспрессируемыми в мозге эмбриона, где они ориентируют рост аксонов и развивающиеся сосудистых сетей, путем взаимодействия своих канонических рецепторов: нейрофилинов и плексинов. Белок Семафорин 7А (Sema7A) является нетипичным представителем данного семейства. Он экспрессируется главным образом постнатально и в сенсорной коре, и связывается с гликозилфосфатидилинозитоловый якорем (GPI). Известно, что ген Sema7A отсутствует у индивидуумов с синдромом микроделеции в хромосоме 15q24. Синдром характеризуется отставаниями в развитии, аутизмом и проблемами сенсорного восприятия. В данной работе изучалась роль Sema7A в формировании функциональных кортикальных сетей в бочонковом поле соматосенсорной коры мышей. Было обнаружено, что Sema7A экспрессируется в шипиковых звездчатых клетках и ГАМК-эргических интернейронах соматосенсорной коры в те периоды, когда тактильная информация, направляемая таламусом, определяет развитие соматосенсорных кортикальных сетей. Таким образом, Sema7A экспрессируется в такое время и в таком месте, которое позволяет ему оказывать влияние на координацию событий, лежащих в основе развития высокоупорядоченных связей в IV слое коры, формирования синапсов, кластеризации аксонов и ориентации дендритов. Отсутствие этого гена нарушает цитоархитектонику бочонкового поля соматосенсорной коры. Например, у нокаутных мышей не происходило нормального формирования вибриссной карты в корковом слое IV. У таких мышей оказалась снижена также выраженность асимметричной ориентации дендритов шипиковых звездчатых клеток. Однако вибриссные карты таламуса и ствола мозга, как оказалось, не требовали для развития присутствия белка Sema7A. По-видимому, этот белок, в норме еще не экспрессируется в названных областях в тот период, когда эти карты формируются. У мышей с отсутствующим геном Sema7A нарушалось нормальное созревание ГАМК-эргических нейронов, что приводило к функциональным нарушениям таламокортикальных синаптических ответов и нарушению прямого ГАМК-эргического ингибирования. Совокупность полученных данные показывает, что Sema7A является регулятором развития таламокортикальных сетей и местных сетей в IV слое коры, и это проливает свет на молекулярные закономерности скоординированного формирования возбуждающих и тормозных кортикальных сетей, а также на закономерности развития нейроповеденческого фенотипа при синдроме микроделеции в хромосоме 15q24.

О.Е. Сварник

### Обонятельное научение вызывает входо-специфичную синаптическую пластичность в новорожденных нейронах

Olfactory learning promotes input-specific synaptic plasticity in adult-born neurons. Gabriel Lepousez, Antoine Nissant, Alex K. Bryant, Gilles Gheusi, Charles A. Greer, Pierre-Marie Lledo. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13984–13989.

В большинстве структур мозга изменение цепей взаимодействия нейронов при научении происходит за счет структурных и функциональных изменений уже существующих нервных клеток. Но в некоторых структурах мозга образование новых нервных клеток происходит во взрослом возрасте. В обонятельной луковице (ОЛ) формирование новорожденных нервных клеток у взрослых особей (неонейрогенез) является основным механизмом пластичности, то есть процесса, который лежит в основе модификации связей нейронов вследствие научения. Действительно, у грызунов в ОЛ ежедневно появляется около 30 000 нервных клеток, но их дальнейшее выживание и вовлечение в новые цепи взаимодействия зависит как от входных обонятельных стимулов, так и от контекста, в котором эти стимулы предъявляются. Иными словами, активность новорожденных нейронов зависит от научения. С другой стороны, показано, что оптогенетическая стимуляция новорожденных нейронов избирательно улучшает обонятельное научение и последующее формирование долговременной памяти — то есть, научение, в свою очередь, зависит от активности новых нейронов. Клеточные и молекулярные механизмы этого двухстороннего влияния пока неизвестны. В данном исследовании продемонстрировано, что в новорожденных нейронах ОЛ при научении происходят адаптивные изменения, связанные не просто с самим запахом, а с контекстом предъявления стимула — получением положительного подкрепления. В частности, мечение новорожденных нейронов позволило выявить, что обонятельное научение приводит к увеличению плотности шипиков в апикальной (т.е. наиболее удаленной и разветвленной) части дендритного дерева новорожденных гранулярных нейронов (НГН). Известно, что эта часть дендритов получает входы из различных зон обонятельной коры, которые посылают свои проекции обратно в ОЛ. Методами иммуногистохимии, электронной микроскопии и с помощью регистрации электрической активности целой клетки (patch-clamp) проведен анатомический и электрофизиологический анализ активности НГН. Показано, что выявленная перестройка происходит за счет увеличения числа как возбуждательных, так и тормозных входов этой части дендритов. Избирательная оптогенетическая стимуляция тех зон обонятельной коры, которые имеют проекции в ОЛ, показала, что в результате научения усиливаются, по большей части, возбуждательные корковые влияния на НГН. Таким образом, научение вызывает в новых нейронах ОЛ входо-специфичную синаптическую пластичность, которая усиливает нисходящее влияние обонятельной коры на ранние стадии обработки информации о запахах. Впервые удалось продемонстрировать, что ассоциативное научение связано и с функциональными, и со структурными изменениями нейронов, сформированных в процессе неонейрогенеза. Следовательно, перестройка связей между обонятельной корой и ОЛ в процессе научения происходит за счет вовлечения новорожденных нервных клеток.

А.А. Созинов



## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Миозины XI играют ключевую роль в формировании реакции клеток растений на внедрение патогенных грибов

Myosins XI modulate host cellular responses and penetration resistance to fungal pathogens. Long Yang, Li Qin, Guosheng Liu, Valera V. Peremyslov, Valerian V. Dolja, Yangdou Wei. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 1396–14001.

Иммунитет растительных клеток основан на создании эффективных барьеров против проникновения патогенов, прежде всего, грибов, с помощью перестройки актинового цитоскелета. Однако молекулярные механизмы этой перестройки изучены недостаточно. В настоящей работе, динамику цитоскелета при взаимодействии патогена с клетками хозяина изучали на живых клетках трансгенной линии *Arabidopsis* ABD2–GFP, позволяющей с помощью конфокальной микроскопии визуализировать F-актин с высокой разрешающей способностью. В качестве паразита использовали конидии мучнистой росы ячменя (*Blumeria graminis* f. sp. *hordei*), с которыми *Arabidopsis* в природе не сталкивается. Сборка пучков актиновых филаментов (АФ) начинается с первых минут после проникновения в клетку *B. graminis* и идет в направлении от места проникновения конидий. Конидии становятся центрами конвергенции радиально ориентированных пучков АФ, защищающих клетку от дальнейшей инвазии конидий. В течение от 30 мин до 3 ч после заражения происходит разборка пучков, и затем новые АФ образуются непосредственно у места проникновения конидий в виде экрана, закрывающего поврежденный участок клеточной стенки, который, очевидно, является центром связывания АФ с помощью лигнина и его аналогов. Впоследствии в этом месте начинает откладываться каллус, окончательно заживляющий рану. Для формирования пучков АФ необходим миозин, от которого зависит не только поляризация (направление сборки) актиновых нитей и их агрегация, но и последующие события, связанные с потоками цитоплазмы к месту проникновения патогена. При добавлении ингибиторов миозина BDM и NEM скорость проникновения конидий в клетку возрастает в линейной зависимости от дозы ингибиторов. Фармакологическая блокада миозинов препятствует не только образованию пучков АФ, но и связыванию лигниноподобных соединений с местом проникновения патогена, а также откладке каллуса и защитного белка PENETRATION 1 (PEN1) в апопластические сосочки. В результате, резистентность клеток к заражению *B. graminis* резко понижается. Используя генетический нокаут-анализ, удалось показать, что основную роль в защите клетки от проникновения патогена играют наиболее активно экспрессируемые миозины XI, особенно XI-K. Кроме того, у мутантов с четырехкратным нокаутом миозиновых генов xi-1 xi-2 xi-i xi-k отсутствуют направленные на периферию клетки потоки цитоплазмы, отвечающие за аккумуляцию PEN1. Замечательно, что такие мутанты не только менее резистентны к проникновению патогена, но и более чувствительны к вызываемым этими патогенами заболеваниям, независимо от того, встречались ли они с ними в природе, или нет. Таким образом, по крайней мере, по отношению к грибным инфекциям, миозины XI играют у растений ключевую роль в регуляции клеточного иммунитета, аналогичного врожденному иммунитету животных.

В.Г. Черданцев

### Формиат-гидрогенлиазный комплекс у бактерий

Bacterial formate hydrogenlyase complex. Jennifer S. McDowalla, Bonnie J. Murphy, Michael Haumann, Tracy Palmera, Fraser A. Armstrong, Frank Sargenta. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. E3948–E3956.

В анаэробных условиях кишечная палочка (*Escherichia coli*) может продуцировать молекулярный водород в результате смешанной ферментации. Эта реакция осуществляется ассоциированным с мембраной белковым комплексом формиат-гидрогенлиазой (FHL), который разлагает формиат с образованием углекислого газа и молекулярного водорода. FHL достаточно хорошо изучен генетически и биохимически, однако до сих пор не удавалось выделить его активный комплекс *in vitro* для биохимического анализа. Проведенные ранее исследования показали, что в состав комплекса входит каталитическая субъединица HусЕ, связанная с Ni-Fe кофактором и электрон-транспортной субъединицей HусG. Кроме того, в состав этого комплекса входят также белки HусВ, HусF, HусС и HусD. Авторы сконструировали штаммы, в которых белки, составляющие FHL, содержали His-6 вставку на С-конце. Поскольку С-конец белка HусЕ подвергается расщеплению во время взаимодействия с NiFe кофактором, использование С-концевого His-6 невозможно. Однако сравнение последовательностей белка HусЕ у организмов близких к *E. coli* позволило авторам выявить регион, первичная структура которого может быть изменена без нарушения вторичной структуры этого белка. В результате был получен штамм, несущий вставку His-6 в белке HусЕ, активность которого при этом сохранялась. Используя полученные штаммы, авторы при помощи аффинной хроматографии выделили активный белковый комплекс и показали, что в соответствующих условиях он способен производить молекулярный водород *in vitro*. Хотя активность комплекса была невелика, авторы впервые продемонстрировали саму возможность выделить активный ферментативный комплекс формиат-гидрогенлиазы. Дальнейшие исследования показали, что полученный комплекс гораздо устойчивее к ингибированию со стороны CO, чем NiFe гидрогеназы или стандартные кислород-чувствительные NiFe гидрогеназы, а также имеет уникальную для NiFe-гидрогеназ способность продуцировать молекулярный водород даже при высоком парциальном давлении H<sub>2</sub>. Кроме того, авторы выяснили, что полученный активный FHL содержит белки HусС и HусD, являющиеся, согласно ранее опубликованным данным, частью FHL, ассоциированной с мембраной. Авторы повторили эксперимент по выделению активного комплекса FHL, предварительно обработав пробы детергентом. В результате, был выделен активный FHL, не содержащий эти два белка. Таким образом, подтвердилось ранее высказанное теоретическое предположение о том, что HусС и HусD являются белками, ассоциированными с мембраной. Способность *E. coli* — быстрорастущей, непатогенной, хорошо изученной и легкой для генетических манипуляций бактерии продуцировать молекулярный водород при ферментации несет в себе огромный потенциал, особенно для развития биоэнергетических исследований. Последним барьером на пути исследований в этом направлении было отсутствие точных знаний о структуре и функционировании активного гидрогенлиазного комплекса. В настоящей статье авторы продемонстрировали пути решения этой проблемы, открыв возможности для дальнейших исследований.

Е.А. Кутукова

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Посттрансляционная модификация трансглутаминой инозитол-1, 4, 5-трифосфатных рецепторов приводит к возникновению aberrантного Ca<sup>2+</sup>-сигналинга

Aberrant calcium signaling by transglutaminase-mediated posttranslational modification of inositol 1,4,5-triphosphate receptors. Kozo Hamada et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. E3966–E3975.

Открытие и закрытие лиганд-регулируемых ионных каналов происходит под влиянием конформационных изменений, возникающих в сайте связывания субстрата и передающихся на трансмембранные домены. Факторы, влияющие на аллостерические взаимодействия в ионных каналах (ионы кальция, регуляторные белки, посттрансляционные модификации), могут значительно изменять функционирование каналов. Рецептор инозитол-1,4,5-трифосфата (IP3R) — тетрамерный лиганд-регулируемый ионный канал, обеспечивающий выход иона Ca<sup>2+</sup> из эндоплазматического ретикулума (ЭПР) в цитоплазму. IP3R регулирует глюконеогенез в печени и продукцию энергии в митохондриях и вовлечен во многие патологические процессы, например, болезнь Хантингтона (HD) и болезнь Альцгеймера (AD). Механизмы, с помощью которых регулируется активность IP3R, изучены недостаточно. Трансглутаминаза 2 (TG2) катализирует образование сшивков в белках между остатками глутамин (Gln) и лизина (Lys). Известно, что TG является Ca<sup>2+</sup>-зависимым ферментом. При инкубацией тетрамеров IP3R1 (одна из изоформ IP3R) с цитозольной фракцией мозга мыши было обнаружено Ca<sup>2+</sup>-зависимое образование сшивков между субъединицами. С помощью siRNA к TG2 удалось показать, что ферментом-модификатором IP3R1 является трансглутаминаза, что подтвердилось и на клетках линии HeLa с подавленной экспрессией TG. Измерение кальциевого тока через IP3R1 позволило установить, что TG2 дозозависимым образом ингибирует выход кальция. Чтобы определить образующий сшивку остаток Gln, IP3R1 авты статьи инкубировали с TG2 в присутствии 5-биотинамидо-пентиламина (BP), который может выступать субстратом для TG и связываться с остатком Gln. Подвергнув IP3R1 частичному протеолизу, они установили, что биотин включается в 130 кДа С-концевой фрагмент рецептора. Методами масс-спектрометрии и жидкостной хроматографии было далее установлено, что модификация TG2 подвергается остаток Gln2746. Вероятно, Gln2746 входит в состав домена, передающего конформационные изменения с IP3-связывающего домена (IBD) на трансмембранные домены, и образование сшивки нарушает его подвижность, блокируя канал в закрытом состоянии. Ранее уже было известно, что и TG2, и IP3R1 участвуют в регуляции автофагии: индекс автофагии (уровень белка LC3-II) повышается при подавлении экспрессии IP3R1 и понижается при подавлении экспрессии TG2. Авторы статьи показали, что ингибирование IP3R1 приводит к нейтрализации эффекта TG2. Следовательно, взаимодействие IP3R1 и TG2 в регуляции автофагии происходит именно по описанному выше механизму. На лабораторных мышах была установлена роль взаимодействия IP3R1 и TG2 в HD, что подтвердилось и на клетках мозга и В-лимфоцитах пациентов, больных HD. Уровень экспрессии TG2 был повышен во всех исследованных моделях, что приводит к хроническому ингибированию кальциевого тока и нарушению ряда клеточных процессов. Таким образом, впервые для TG2 выявлен механизм посттрансляционной модификации, изменяющий аллостерические взаимодействия в лиганд-регулируемом ионном канале. Опубликованные данные могут стать основой для изучения TG2-зависимой регуляции других ионных каналов и аллостерических белков, похожих на IP3R1.

Е.П. Барыкин

### Внутренняя организация активности ансамблей корковых нейронов при зрительной стимуляции

Visual stimuli recruit intrinsically generated cortical ensembles. Jae-eun Kang Miller, Inbal Ayzenshtat, Luis Carrillo-Reid, Rafael Yuste. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. E4053–E4061.

Локальные цепи, образованные нейронами коры головного мозга, формируют циклическую возбудительную активность. Принято считать, что такой тип связи обеспечивает реверберацию возбуждения, которая позволяет сформировать постоянную функциональную группу нейронов с повторяющейся совместной активностью. Поэтому нейроны коры образуют структуры, активность которых обусловлена не столько внешним входным сигналом, сколько их внутренним устройством. В то же время, такая организация и связанная с ней динамика активности нейронов новой коры (неокортекса) малоизучены: одновременную активность множества нейронов не регистрировали с разрешением, достаточным для идентификации отдельных клеток, а регистрация активности одиночных нейронов не позволяла идентифицировать функциональные группы. Настоящая работа преодолевает эти методические ограничения. Проводится сопоставление согласованной активности групп («ансамблей») нейронов коры мозга при зрительной стимуляции и в ее отсутствие. Для этой цели применен метод визуализации содержания кальция в нейронах первичной зрительной коры мозга неанестезированных мышей с помощью двухфотонного микроскопа. Как после предъявления зрительных стимулов («вызванная» активность нейронов), так и при их отсутствии («спонтанная» активность) в зрительной коре доминировала повторяющаяся согласованная работа групп нейронов, использованная как критерий выделения ансамбля. Вычисление вероятности случайного сочетания активаций отдельных нейронов показало, что активация нейронов в ансамбле не объясняется независимыми свойствами каждого нейрона в отдельности. Более того, отдельные нервные клетки вовлекались в активацию нескольких ансамблей, что значительно расширяет возможности кодирования в такой сети. Интересно, что одни и те же ансамбли активировались как спонтанно, так и в ответ на зрительные стимулы: вычисление степени связи паттернов активности нейронов в ансамбле с параметрами зрительного стимула и сопоставление с таким же паттерном спонтанной активности показало, что эти паттерны сходны. Следовательно, зрительная стимуляция вызывает активацию уже заранее подготовленных, внутренне организованных функциональных единиц, сформированных на основе прошлого опыта. В то же время, хотя пространственное распределение активности в «вызванных» и «спонтанных» ансамблях сходно, различается характер связи их активации со стимуляцией: интервалы времени между активациями спонтанных ансамблей случайны; активация вызванных ансамблей привязана к моменту предъявления стимула. Таким образом, нейронные ансамбли, являющиеся функциональными единицами корковой активности и образованные при совместной активации нейронов, формируются не в результате стимуляции, а как следствие внутренней организации активности нейронов коры мозга. При предъявлении зрительных стимулов задействуются уже готовые ансамбли, которые обеспечивают репрезентацию различных свойств зрительного образа.

А.А. Созинов

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### **SPEECHLESS — ключевой фактор в регуляции образования новых клеток устьиц**

Direct roles of SPEECHLESS in the specification of stomatal self-renewing cells. On Sun Lau, Kelli A. Davies, Jessica Chang, Jessika Adrian, Matthew H. Rowe, Catherine E. Ballenger, Dominique C. Bergmann. *Science*. 2014. Vol. 345. No 6204. P. 1605–1609.

Во взрослом организме растений многие клетки стареют, гибнут под действием механических повреждений или от повреждений вредителями и вирусами. Растения растут всю свою жизнь, и для производства новых клеток и замены старых им необходимо существование универсальных клеток (они называются мультипотентными), которые могут при делении произвести любые другие необходимые клетки. Работа по изучению мультипотентных клеток была проведена на клетках устьиц резуховидки (*Arabidopsis*). Устьица – это структуры на поверхности листа, которые принимают участие в газообмене а также в водном обмене растения, испаряя избыток влаги. Было выявлено, что активация мультипотентных клеток и последующая дифференциация одной из дочерних клеток контролируется спираль-петля-спираль транскрипционным фактором SPEECHLESS (SPCH). Этот фактор необходим как для поддержания функционирования уже сформированного устьица (поскольку клетки устьиц часто обновляются, что связано с их функцией), так и для образования новых устьиц в растущем листе. Однако механизм, благодаря которому данный фермент проявляет свою активность, до настоящего времени не был неизвестен. С использованием техники иммунопреципитационного анализа было обнаружено, что фактор SPEECHLESS контролирует активность ключевых регуляторов жизнедеятельности клетки, равно как и ферментов, ответственных за неравное деление мультипотентной клетки. Механизм этого процесса таков, что при делении мультипотентной клетки образуются две дочерние клетки, одна из которых (большая) станет специализированной рабочей клеткой органа, а вторая (меньшая) так и останется мультипотентной, когда увеличится до размеров материнской клетки и сможет в дальнейшем опять делиться с образованием специализированной и мультипотентной клетки. Было также выявлено, что фактор SPEECHLESS модулирует фитогормональную межклеточную коммуникацию. Одна из важных мишеней, на которую действует SPEECHLESS — это фермент ARK3/AtKINUA, который ответственен за синтез специфического растительного кинезина. Во время одной из стадий клеточного деления – препрофазы, кинезин опоясывает клетку по экватору, и в дальнейшем молекулярный комплекс, состоящий из множества кинезинов, начинает укорачиваться, стягивая клетку до тех пор, пока она не поделится на две дочерние. Появление пояса из кинезинов является индикатором начала процесса клеточного деления. Фермент SPEECHLESS способен обеспечить неравное деление клетки сдвигая кинезиновый пояс от экватора к одному из концов клетки, что обеспечивает неравномерное перераспределение цитозоля и органелл клетки с образованием большой (будущей клетки органа) и малой (мультипотентной) клеток. Выполненное исследование помогает очертить круг молекулярных механизмов, регулирующих производство новых клеток во взрослом растении, и проливает свет на полифункциональность различных транскрипционных факторов в организме растений.

А.Ю. Ольховик

### **Критический период для воздействия дофамина на структурную пластичность дендритных шипиков**

A critical time window for dopamine actions on the structural plasticity of dendritic spines. Sho Yagishita, Akiko Hayashi-Takagi, Graham C.R. Ellis-Davies, Hidetoshi Urakubo, Shin Ishii, Haruo Kasai. *Science*. 2014. Vol. 345. No 6204. P. 1616–1620.

Согласно представлениям об ассоциативном обучении, повторение поведения зависит от подкрепления — получения «награды» или «наказания» через короткое время после действия или события. Сигналы награды, по большей части, кодируются нейромедиатором дофамином, который модулирует синаптические входы тормозных нейронов полосатого тела. Эти нейроны имеют сому среднего размера, но крупную и густую дендритную сеть. При научении (и долговременной потенциации) на дендритах появляются или увеличиваются в размерах особые выросты, называемые шипиками. Известно, что при научении с подкреплением сигналы о событии кодируются новой корой, миндалиной и гиппокампом посредством нейромедиатора глутамата. Они подаются на вход нейронов полосатого тела наряду с дофаминовыми сигналами о подкреплении из вентральной области покрышки — основного источника дофаминового сигнала. Однако механизмы, определяющие длительность интервала времени, в течение которого подкрепление оказывает влияние на последующее поведение, неизвестны. В рамках выполненного исследования была обеспечена возможность по отдельности стимулировать дофаминэргические и глутаматэргические входы в полосатое тело с помощью внедрения вируса, синтезирующего белок каналродопсин-2 (ChR2), в клетки вентральной области покрышки и наблюдать за изменениями шипиков посредством двухфотонного микроскопа. Обнаружено, что дофамин способствует увеличению размера шипиков лишь на короткое время после активации глутаматэргического входа – от 0,3 до 2 секунд, то есть как раз на тот интервал, в течение которого подкрепление остается эффективным. Активация дофаминового входа до или после этого интервала не приводила к увеличению размера шипиков. Сходный эффект был обнаружен при электрической стимуляции соответствующих волокон. Это временное окно обнаружено посредством быстрой регуляции циклического аденозинмонофосфата в тонких дистальных дендритах, где протеинкиназа А активировали на контролируемое время за счет высокой активности фосфодиэстеразы. Кальциевые красители и метки других веществ позволили показать, что степень увеличения шипиков связана с активацией протеинкиназы А во всем нейроне, однако активация кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (CaMKII) развивается локально и лишь на короткий срок. В то же время дофамин не имеет возможности повлиять на активацию протеинкиназы А, если в клетку в этот же момент не поступил кальций. Узкое временное окно для подкрепления задается регуляцией дофамином активности NMDA-рецепторов за счет влияния на CaMKII. Полученные данные показывают, что феномен пластичности, связанной с подкреплением, развивается на уровне одного шипика. Выявлен механизм временной зависимости, который объясняет, почему дофамин «подкрепляет» не следующие за наградой события, а действия и события, которые ей предшествовали.

А.А. Созинов



## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Модель распознавания ДНК-мишени эндонуклеазой Cas9 с помощью последовательности PAM

Structural basis of PAM-dependent target DNA recognition by the Cas9 endonuclease. C. Anders et al. Nature. 2014. Vol. 513. No 7519. P. 569–574.

Система CRISPR/Cas обеспечивает защиту клеток бактерий от бактериофагов путем разрезания специфичной для вирусов двуцепочечной ДНК. Эндонуклеаза Cas9 необходимая для правильной работы бактериального комплекса используется в качестве инструмента редактирования последовательностей геномов, в том числе и у эукариотических клеток, например, для контроля экспрессии генов. Молекулы, модифицированные флуоресцентными метками Cas9, используют для отслеживания динамики отдельных генных локусов в клеточных процессах. Для рационального конструирования генетических манипуляторов необходимо представлять субмолекулярные принципы работы фермента и комплекса в целом. Авторам статьи удалось получить кристаллическую структуру Cas9 в комплексе с направляющей молекулой РНК и ДНК-мишенью и смоделировать процессы, протекающие в комплексе. Для распознавания участка ДНК длиной порядка 20 нуклеотидов, в котором произойдет расщепление, ферменту Cas9 необходимо несколько условий: наличие CRISPR-РНК (crRNA) и транс-активирующей CRISPR РНК (tracrRNA), а также распознавание короткой последовательности PAM (protospacer adjacent motif) в ДНК-мишени. Для создания специфичной к определенной ДНК искусственной системы CRISPR/Cas бактерии *Streptococcus pyogenes* авторы статьи использовали объединяющую два свойства направляющую sgРНК (single-molecule guide RNA). Кристаллическая структура позволила обнаружить критическое значение взаимодействия заряженных аминокислот в активном центре эндонуклеазы Cas9 с мишенью ДНК. В предложенной авторами модели, работа комплекса начинается со связывания Cas9 с 83-нуклеотидной sgРНК. Молекула sgРНК имеет сложную вторичную структуру; одноцепочечный участок комплементарно связывается с 20-нуклеотидным участком цепи-мишени ДНК. Когда за счет РНК комплекс садится на двуцепочечную ДНК, происходит распознавание PAM-последовательности, которая расположена на комплементарной цепи ДНК в позиции третьего нуклеотида от начала сайта разрезания. Нуклеотиды TGG в этом участке захватываются и координируются остатками аргинина, серина и лизина в связывающем центре фермента. В начале сайта разрезания возникает точечный разрыв водородной связи, и непарное основание захватывается ферментом в так называемый «фосфатный замок». ДНК локально меняет конформацию, чем облегчается разрыв двойной спирали по соседству с помощью АТФ-независимого хеликазного домена Cas9 и образование гетеродуплекса одноцепочечной ДНК с sgRNA. Именно комплементарность гетеродуплекса обеспечивает дальнейшее расхождение цепочек ДНК и стимулирует нуклеазную активность. Модификации нуклеазных субъединиц HNH и RuvC белка Cas9 и уточнение необходимой структуры направляющей РНК, на основе понимания более точной модели инициации работы Cas9 комплекса, создают новую концепцию дизайна Cas9-базированных специфических эндонуклеаз для геномной инженерии.

С.А. Касацкая

### Происхождение чувствительности к кислороду у человека может восходить к реакции гидроксирования пролина в составе фактора элонгации Tu у прокариот

Human oxygen sensing may have origins in prokaryotic elongation factor Tu prolyl-hydroxylation. John S. Scotti, Ivanhoe K. H. Leung, Wei Ge et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No. 37. P. 13337–13342.

Фермент Fe(II)- и 2-оксоглутарат (2OG)-зависимая пролил-гидроксилаза, индуцируемый гипоксией, играет важную роль в чувствительности к кислороду у человека. Он катализирует реакцию гидроксирования остатков пролина в составе факторов транскрипции у эукариот и участвует также в стабилизации коллагена, модификации рибосом и регуляции трансляции. Система фактора, индуцируемого гипоксией (hypoxia-inducible factor — HIF) является высококонсервативной именно у животных. Однако с использованием биоинформатических ресурсов было показано, что гомологи 2-оксоглутарат-зависимой пролил-гидроксилазы (prolyl-hydroxylase – PHD), функционирующие в качестве компонентов HIF системы у животных, могут обнаруживаться и у прокариотических организмов. В настоящей работе, комбинируя цитологические, биохимические и рентгеноструктурные данные, авторы выяснили, что у *Pseudomonas aeruginosa* белок, содержащий пролил-гидроксилазный домен (prolyl-hydroxylase domain containing protein (PPHD)) обладает 2-оксоглутаратоксигеназной активностью и сходен по строению и функциям с PHD животных. *Pseudomonas aeruginosa* с нокаутированным геном PPHD характеризуются нарушением роста колоний в присутствии железо-хелатных соединений и усилением биосинтеза фактора вирулентности пиоцианина. Последнее обстоятельство свидетельствует в пользу предположения, что эукариотические пролил-гидроксилазы эволюционировали из прокариотических гомологов. Авторами показано, что фактор элонгации трансляции Tu (EF-Tu) является субстратом PPHD, подвергаясь гидроксированию в положении 4 остатков пролина в составе переключающей петли 1. Таким образом, 2OG-зависимая пролил-гидроксилаза может играть важную роль в регуляции как транскрипции, так и трансляции. Рентгеноструктурный анализ PPHD показал поразительное сходство его структуры со структурой PHD2 человека и пролил-4-гидроксилазы *Chlamydomonas reinhardtii*. Авторы провели также рентгеноструктурный анализ комплекса, образованного молекулой PPHD с интактной молекулой фактора элонгации EF-Tu. Этот анализ выявил большие конформационные изменения как в самом PPHD, так и в молекуле EF-Tu, включая широкомасштабные перемещения (более чем на 20 Å) переключающей петли 1 в составе EF-Tu. Сравнение структур PPHD, HIF и коллагеновых РНД показало, что все три фермента обладают сходством участка связывания субстрата, несмотря на различия в их биологической роли и эволюции. Филогенетический анализ позволяет предположить, что чувствительность к гипоксии у человека, обусловленная активностью пролил-гидроксилазы, имеет очень древнее происхождение. С практической точки зрения, данные, полученные авторами, могут быть использованы для создания новых типов ингибиторов 2-оксоглутарат-зависимых оксигеназ. «Проектирование» таких ингибиторов опирается скорее на анализ конформационных состояний пролил-гидроксилазы, чем на строение железо-хелатных соединений, обнаруживаемых в активном центре этого фермента.

Н.Т. Молдогазиева

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Транскриптомный профиль говорит о мозаичном происхождении генома современного культурного ячменя

Transcriptome profiling reveals mosaic genomic origins of modern cultivated barley. Fei Dai, Zhong-Hua Chen et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 37. P. E13403–E13408.

Дикий ячмень имеет широкий ареал распространения — от Ближнего Востока (БВ) до Восточной Азии. Долгое время считалось, что БВ был единственным центром происхождения культурного ячменя, однако тибетский голозерный ячмень («цинко») имеет азиатское происхождение, как это показывает сравнительный анализ геномов дикого и культурного ячменя из разных регионов мира. В реферируемой работе исследовались транскриптомы 7 хромосом диких и культурных форм ячменя, собранных из разных регионов мира. Для анализа использовались 13 сортов дикого ячменя из Израиля Турции, Ирана и Тибета и 9 культурных сортов из Тибета, нетибетских провинций Китая, а также из Японии, Германии, Дании и Франции. Геном ячменя имеет очень большой размер (размер гаплогидного генома 5,1 гигабаз) и значительные участки заняты высокоповторяющимися повторами. Примерно 82–87% этих последовательностей дополнительно выравнивались с известными данными по полному геному ячменя. Генетическое разнообразие у диких форм ячменя было гораздо выше, чем у культурных. Кластерный анализ обнаружил своеобразие диких и культурных форм тибетского ячменя и их обособленность друг от друга. Даже культурные сорта ячменя из Восточной Азии оказались ближе к сортам БВ, чем к тибетскому цинку. В целом было выделено четыре группы ячменей: тибетский культурный ячмень «цинко» (вместе с дикими сортами из Тибетского нагорья), все остальные культурные формы ячменя и две группы форм дикого ячменя из БВ. Анализ отдельных фрагментов генома культурных и диких культурных форм ячменя, выявил, что все нетибетские формы культурного ячменя несут фрагменты, общие как с ближневосточными так и так и с дикими формами культурного ячменя. При этом в 1, 2 и 3 хромосоме преобладают фрагменты, связанные по своему происхождению с формами дикого ячменя с БВ; а в 7, 8 и 9 хромосоме фрагменты, связанные с формами ячменя из Тибетского нагорья. Интересно также, что все фрагменты, общие между сортами культурного и дикими сортами ближневосточными ячменя, были связаны только с одной из двух групп диких форм дикого ближневосточного ячменя. Вторая ближневосточная группа диких форм практически не внесла никакого вклада в формирование культурных сортов. Авторы обращают внимание на очень сложную историю доместикации ячменя. Хотя они и выделяют два центра одомашнивания ячменя, но не исключают и того, что второй центр может быть не полностью независимым, а вторичным по отношению к ближневосточному. Это подтверждается тем, что хотя тибетская форма культурного ячменя «цинко» и не похожа на остальные культурные формы, дикие формы тибетского ячменя близки к той форме дикого ближневосточного ячменя, которая близка к нетибетским формами культурного ячменя. Необычные признаки, характеризующие ячмень «цинко», могли возникнуть за счет позднейшей утраты значительной части первоначального генетического разнообразия.

А.С. Коньков

### Поляризованная генная конверсия в bz локусе кукурузы

Polarized gene conversion at the bz locus of maize. Hugo K. Dooner, Limei He. PNAS. 2014. Vol. 111. No. 38. P. 13918–13923.

Кукуруза содержит один из самых больших пулов разнообразных комбинаций нуклеотидов из всех изученных на сегодняшний день организмов. Как следствие, аллельные пары у кукурузы необычайно полиморфны — то есть имеют по несколько разновидностей (аллелей), что обуславливает разнообразие признаков внутри вида. Мейотическая рекомбинация между гомологичными хромосомами от отцовского и материнского организмов позволяет менять местами гены, которые в противном случае были бы наследованы вместе, однако, она происходит не в случайных сайтах, а в так называемых горячих точках рекомбинации. Поскольку в кукурузе более 90% ДНК приходится на повторяющиеся участки, то рекомбинация этих генов имеет большое значение для формирования разнообразия признаков вида при размножении. В большинстве высших организмов, генные конверсии могут быть идентифицированы как внутригенные рекомбинации, имеющие родительское расположение фланкирующих маркеров. Наибольшее число генетических рекомбинаций приходится на кроссинговер, однако, это не относится к флангам локусов — здесь рекомбинация осуществляется преимущественно за счет перегруппировок находящихся там аллелей. В реферируемом исследовании на диморфной гетерозиготе кукурузы, два исследуемых аллеля отличались только двумя мутантными сайтами (SH — сморщенный эндосперм и WX — восковой эндосперм), фланкируемыми bz, рекомбинация между которыми и была измерена. Чтобы узнать, действительно ли генетические преобразования в bz локусе кукурузы поляризованы, две большие диаллельные матрицы были помещены в мутантные сайты, распределенные в bz локусе кукурузы. Всего в процессе эксперимента было изучено более 2,5 тыс. интрагенетических рекомбинаций. В конечном счете, было продемонстрировано, что у гетерозигот кукурузы, где большинство рекомбинаций являются следствием конверсии генов, мутантные сайты на любом конце гена преобразовались в дикий тип чаще, чем мутантные сайты, находящиеся в середине. Выяснилось также, что в обоих диаллелях более 90% всех рекомбинаций были произведены за счет генетических преобразований, отличных от кроссинговера. Более того, такие преобразования характеризовались яркой поляризацией — если сайты находились в пределах 150 пар нуклеотидов от концов локуса, то такие сайты показывали более высокий уровень генетических рекомбинаций, чем сайты, находящиеся в середине локуса (вне зависимости от характера мутации), следовательно, соотношение кроссоверных/некроссоверных изменений является аллель зависимым. Таким образом, различие генетических рекомбинаций в зависимости от месторасположения генов помогает расширить наши представления о процессах рекомбинации. Этот момент является принципиальным для понимания формирования изменчивости признаков при каждом делении клетки.

А.Ю. Ольховик

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Отсутствие SUN-доменного белка Slp1 блокирует кариогамии и перенаправляет мейотическую рекомбинацию и синопсис на сестринские хроматиды

Absence of SUN-domain protein Slp1 blocks karyogamy and switches meiotic recombination and synapsis from homologs to sister chromatids. Christelle Vasnier, Arnaud de Muyt, Liangran Zhang, Sophie Tessé, Nancy E. Kleckner, Denise Zickler, Eric Espagne. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. E4015–E4023.

Кариогамия — это процесс слияния ядер двух гаплоидных гамет при формировании зиготы. У гапобионтов он необходим для образования диплоидного ядра перед входом в мейоз. В данной работе продемонстрирована ключевая роль белка Slp1 из семейства mid-Sad1p в кариогамии нитчатого гриба *Sordaria macrospora*, в результате чего была установлена ранее неизвестная функция этого белкового семейства. Мутантный анализ показал, что Slp1 также необходим для роста клеток и споруляции. Мутанты, лишенные Slp1 растут со скоростью 0,86±0,01 см за 12 часов (против 1,19±0,02 см у дикого типа), отстают на сутки в половом цикле и образуют 20–30 асков (вместо 100 и более у дикого типа). При этом Slp1 не участвует в миграции ядер и формировании сети микротрубочек. Как показало окрашивание с использованием антител к  $\alpha$ -тубулину до, во время и после кариогамии, участие Slp1 необходимо лишь на этапе слияния ядер. У мутантов, лишенных Slp1 не сливаются. Остальные этапы кариогамии проходят нормально. С помощью GFP-маркирования было показано, что Slp1 локализуется в ЭПР и его ответвлениях, охватывающих ядерную оболочку, причем в ранней профазе мейоза он образует кольцо вокруг ядра, которое при переходе к поздней профазе заменяется сетчатой структурой. Примечательно, что несмотря на отсутствие слияния ядер у мутантов, лишенных Slp1, мейоз успешно протекает в двух гаплоидных неслившихся ядрах — по тому же механизму, что и в диплоидных ядрах. Мутация гена белка Spo76/Pds5, участвующего в формировании осей хромосом, когезии сестринских хромосом и конденсации хроматина, привела к нарушению мейоза как у Slp1-мутантов, так и у дикого типа, что подтверждает сходство механизмов регуляции диплоидного и гаплоидного мейоза. Единственное важное отличие этих процессов состоит в том, что рекомбинация и синопсис в профазе гаплоидного мейоза происходит не между гомологичными хромосомами, а между сестринскими хроматидами. Путем визуализации фокусов белка репарации Rad51, было показано, что число двуцепочечных разрывов и последующих рекомбинационных взаимодействий в каждом гаплоидном ядре в два раза меньше, чем в диплоидном. Так как хромосомы успешно переходят в дальнейшие стадии мейоза, описанные наблюдения позволяют предположить, что двуцепочечные разрывы устраниваются за счет взаимодействий сестринских хроматид. Характерное распределение фокусов белка Hei10, маркирующего сайты кроссинговера, является признаком интерференции, характерной для диплоидного мейоза. Размеры фокусов Hei10 совпадают у мутантов по Slp1 и у дикого типа. На одну хромосому мутантного гаплоидного ядра приходится минимум один фокус Hei10. При этом по сравнению с диким типом, среднее число сайтов кроссинговера на хромосому меньше в два раза. Результаты исследования характеризуют ранее неизвестные особенности кариогамии *Sordaria* и позволяют предположить, что программа профазы изменяется в зависимости от наличия кариогамии и/или присутствия гомологичного партнера, что говорит об отсутствии контрольной точки кариогамии. Механизмы такого переключения представляют значительный интерес для дальнейших исследований.

А.Л. Братцева

### Координация дифференцировки клеток предшественников и роста спинного мозга мышиноного и куриного эмбрионов

Coordination of progenitor specification and growth in mouse and chick spinal cord. Anna Kicheva et al. Science. 2014. Vol. 345. No 6204. P. 1254927-3–11.

Морфогены — сигнальные вещества, широко распространенные в органах, задают направления дифференцировки клеток и роста тканей в эмбриогенезе. Они стимулируют клетки к развитию по разным транскрипционным программам, которые зависят от концентрации морфогена. Таким образом, формируется паттерн распределения морфогена и экспрессии генов, который во многих органах пропорционально масштабируется и воспроизводится при росте ткани и органа. В данной работе показано, что при развитии спинного мозга позвоночных можно выделить две фазы роста, и распределение вентрального sonic hedgehog (Shh) и дорзальных (BMP и Wnt) морфогенов играет роль только на первой стадии. В качестве объекта был взят участок спинного мозга на уровне передних конечностей между 7 и 10 сомитом на этапе развития от 10 до 90 часов после момента закладки головы (единица времени hph). В этот период нервная трубка увеличивается вчетверо в дорзовентральном направлении, но глиогенез еще не начинается, и рост зависит от деления нейральных предшественников и миграции нейронов от спинномозгового канала. Среди типов нейрональных предшественников были выбраны те, которые формируют отделы спинного мозга; каждый из них маркировался по наличию транскрипционных факторов: предшественники моторных нейронов rMN по трансфактору Olig2, нейроны так называемой донной пластинки спинного мозга (Arx<sup>+</sup>), предшественники дорзальных rD (Pax3<sup>+</sup>), вентральных r3 (Olig2<sup>+</sup> и Arx<sup>+</sup>) и промежуточных rI (Olig2<sup>+</sup> и Pax3<sup>+</sup>) интернейронов. На определенном этапе соотношение между размерами отделов меняется: к примеру, отдел rMN увеличивается не так сильно, как отделы rI и rD. Первоначально предполагалось, что на размер отделов влияют 4 фактора: скорость деления предшественников, гибель нейронов, терминальная дифференцировка предшественников в постмитотические нейроны и смена клеточного типа на клетку-предшественника другого отдела. Позднее авторы исключили из них вклад апоптоза и скорости деления, поскольку в экспериментах с включением йодо- и бромдезоксигуанидина пролиферация предшественников разных типов не различалась. Именно различная скорость дифференцировки предшественников разных доменов в нейроны определяет вторую фазу роста и распределение размеров отделов спинного мозга. Широкая методическая база, включающая получение репортерных мышей, электропорацию клеток куриных эмбрионов *in vivo* и другие методы, позволила подтвердить, что тот же механизм работает при развитии уменьшенных пропорционально нервных трубок мышей линии Minute, и при развитии мозга куриного эмбриона. Сверхэкспрессия транскрипционных факторов моделировала развитие при одинаковых скоростях дифференцировки нейронов доменов. Интересно, что в одном случае менялась скорость роста нейронов в области, близкой к нейронам, прошедшим электропорацию, что дает основания для гипотезы об обратной связи числа постмитотических нейронов и скорости дифференцировки предшественников домена. Исследование установило консервативность механизмов, детерминирующих развитие спинного мозга у птиц и млекопитающих и описывает механизм сохранения пропорций отделов органов при эволюционном изменении размеров организма.

С.В. Касацкая



## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Биофизические последствия реологии липидного бислоя для механочувствительных ионных каналов

Biophysical implications of lipid bilayer rheometry for mechanosensitive channels. Navid Bavi, Yoshitaka Nakayama, Omid Bavi, Charles D. Cox, Qing-Hua Qin, Boris Martinac. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13864–13869.

Липидный бислой биологических мембран играет ключевую роль в управлении пропускающей способностью механочувствительных ионных каналов, поэтому изучение пластичности и текучести (т.е. реологических свойств) липидных мембран имеет фундаментальное значение. В статье предложен способ измерения упругих свойств клеточных мембран, основанный на комбинации методов локальной фиксации и флуориметрии фрагмента мембраны. Суть подхода в том, что участок липидного бислоя, составляющего мембрану клетки, втягивается в микропипетку, в результате чего испытывает механические напряжения и деформируется. Часть липидов мембраны снабжена флуоресцентными метками, наблюдение за которыми в конфокальный микроскоп позволяет измерить зависимость натяжения мембраны от механических напряжений. В представленной работе были исследованы упругие свойства азолектиновых липосом, содержащих 0,1 % (по массе) родамин-меченых молекул фосфотидилэтаноламина. Для электрофизиологических измерений также были изготовлены липосомы, содержащие механочувствительные ионные каналы MscL (в количестве 1:1000 по отношению к липидам). Измерения проводились в двух конфигурациях: с целой липосомой, имитирующей клетку, и с вырезанным участком липидного бислоя, причем последний оказался более предпочтительным для изучения реологических свойств. Авторы сопоставили данные экспериментов с предсказаниями различных моделей упругости липидного бислоя. Для расчетов был использо-

ван метод конечных элементов, реализованный в виде коммерческого программного продукта (Abaqus/Standard; Dassault Systemes Simulia). Оказалось, что модель равномерного двухосного напряженного состояния мембраны, традиционно используемая для интерпретации экспериментальных данных, дает неправильную оценку упругих модулей. Точнее всего, по данным представленной работы, результаты измерений описывает модель гиперупругого материала. Кроме того, расчеты показали, что при фиксации бислоя микропипеткой натяжение исследуемого фрагмента мембраны неоднородно: оно максимально у верхушки втянутого в микропипетку фрагмента и равномерно уменьшается до минимального значения у стенок микропипетки. Примечательно, что используемая в работе методика аспирации (втягивания) фрагмента клеточной мембраны микропипеткой обычно применяется для измерения ионных токов, проходящих через мембрану, и позволяет делать выводы о том, как ионные каналы реагируют на электрическое и химическое воздействие. Деформации липидного бислоя могут активировать механочувствительные ионные каналы, что подтверждено проведенными в данной работе измерениями. В частности, показано, что неоднородность натяжения изолированного фрагмента липосомы приводит к эффекту последовательной активации ионных каналов MscL при увеличении разности давлений, создаваемой микропипеткой. Более того, в работе был экспериментально обнаружен эффект, названный «вспыхивающей активацией», который авторы связывают с кластеризацией ионных каналов MscL в липидном бислое. Представленные выводы говорят о том, что результаты электрофизиологических измерений могут зависеть от напряженного состояния клеточной мембраны, а следовательно, меняться в зависимости от конфигурации и постановки эксперимента. Основываясь на этих выводах, авторы предостерегают от неправильной интерпретации экспериментальных данных по измерению ионных трансмембранных токов методом локальной фиксации потенциала.

А.В. Беляев

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

### Функциональная биогеография: начало и перспективы

The emergence and promise of functional biogeography. Cyrille Violle, Peter B. Reich, Stephen W. Pacala, Brian J. Enquist, Jens Kattge. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13690–13696.

Биогеография — фундаментальная наука, описывающая, объясняющая и предсказывающая распространение организмов и их сообществ на Земле. История биогеографии насчитывает уже не одно столетие, и почти все это время в центре ее внимания находились виды, их географические ареалы, а также, образуемые ими флоры и фауны. Преобладание такого подхода привело к тому, что биогеография развивалась изолировано от экосистемной экологии и наук о биосфере и биосферных процессах. Этот разрыв накладывает серьезные ограничения на использование данных и методов классической биогеографии в условиях быстро текущих глобальных изменений. Поэтому в последние десятилетия интенсивно развивается новый биогеографический подход, основанный на анализе функциональных признаков организмов. Его развитию способствовал быстрый прогресс в области прикладной статистики и вычислительной техники. В отличие от биогеографии видов, которая требует изучения каждого вида как отдельной сущности, функциональная биогеография оперирует более общими физическими, морфологическими и физиологическими признаками, отражающими взаимодействие видов друг с другом и со средой. Это позволяет описывать и моделировать многие явления более простыми и естественными способами, а также вскрывать связи между признаками организмов и экологическими процессами. Функциональная биогеография, в отличие от традиционной, уделяет большое внимание глобальным циклам энергии и вещества. Однако это не означает, что в ней недооценивается роль видов, так как разнообразие форм и функций трактуется здесь как недостающее звено между видовым разнообразием и свойствами биогеохимических циклов. Объединению различных компонентов биосферы в исследовательской практике способствует и то, что функциональные признаки могут использоваться в качестве единой «валюты», позволяющей количественно оценивать и виды, и экосистемы, и биосферу в целом. Большое значение в развитии нового подхода имеет разработка стандартных форм и методов описания природных объектов разного уровня (от видов до биомов) и создание глобальных баз данных, объединяющих сведения о функциональных признаках и параметрах среды. Возможность использования таких баз данных отражает еще одну важную черту новой парадигмы — широкое применение моделирования, которое позволяет объяснять и предсказывать свойства природных объектов, а также оценивать вклад различных факторов в функционирование и динамику экосистем и выявить главные движущие силы, ответственные за изменение биогеографических паттернов. Интенсивно развиваются связи между функциональным подходом и практикой природопользования, чему способствует повсеместное распространение концепции экосистемных сервисов. Необходимо отметить, что функциональная биогеография — наука молодая, и одним из слабых ее мест является отсутствие единой теории. На сегодняшний день, ее скорее следует рассматривать как совокупность отдельных примеров и моделей. Однако прогресс в этой области идет очень быстро, и разрозненные исследования постепенно объединяются и синхронизируются, что, очевидно, будет способствовать и разработке общепризнанной теоретической базы.

В.Э. Скворцов

### Поиск связей между функциональной биогеографией экосистем и экологическими функциями растений

Linking plant and ecosystem functional biogeography. Markus Reichstein, Michael Bahn, Miguel D. Mahecha, Jens Kattge, Dennis D. Baldocchi. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13697–13702.

Классическая биогеография исходит из представлений о том, что свойства экосистем (как в отношении структуры, так и в функциональном аспекте) по большей части определяются ограничениями, которые накладывает на них климат. С другой стороны, растительность также влияет на климат через обмен энергией и веществом между атмосферой и биосферой. Особенно важную роль в этом процессе играет круговорот воды и углерода. Наблюдения, сделанные в масштабах целых экосистем, выявили очень большие различия между параметрами обоих циклов в различных климатических условиях, связанные с функционально-биогеографическими признаками. Эти различия не находят удовлетворительного объяснения в рамках традиционных подходов, оперирующих только прямым влиянием климата, или базирующихся на существующих ныне экологических классификациях растений. Например, сезонный коэффициент корреляции между эффективностью потребления углерода экосистемами и климатическими показателями (или иными ранее изученными параметрами внешней среды) составляет менее 0,6, а это значит, что около 70% всей изменчивости данного параметра остается непонятой. Реферируемая статья представляет собой теоретический обзор проблем, вызывающих существование информационного разрыва между ботанико-географическими исследованиями и экосистемными и биосферными проблемами, которые остаются без ответа со стороны классической биогеографии. Авторы предполагают, что основная часть необъясненной изменчивости параметров, связанных с циклами биогенных элементов, имеет прямое отношение к функциональным признакам растений и микроорганизмов, хотя участие консументов во многих глобальных экологических процессах до сих пор плохо поддается оценке. Кроме того, они подчеркивают, что взаимоотношения между функциональными признаками организмов и экосистемными процессами имеет нелинейный характер, и предсказание вторых на основе первых возможно только путем сложного моделирования с привлечением биофизических законов. В свою очередь, не только организмы, но и сами экосистемы могут быть охарактеризованы набором «функциональных экосистемных признаков», связанных, например, с потоками вещества и энергии. Так, зависимость первичной валовой продукции экосистем от интенсивности солнечной радиации может рассматриваться таким же образом, как это делается с помощью графиков насыщения фотосинтеза у отдельных видов растений. Основной вывод авторов гласит, что дальнейшее развитие функциональной биогеографии на глобальном уровне существенным образом зависит от понимания связей между признаками организмов, пространственной изменчивостью растительности и теми свойствами экосистем, которые определяются потоками вещества и энергии в них и обычно выявляются наблюдениями в природе. Прогресс в данном направлении требует тесного сотрудничества между географией, экологией и биофизикой, как на теоретическом уровне, так и в области получения и обмена данными.

В.Э. Скворцов

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

### Географическая изменчивость продолжительности жизни хвои у голосемянных и влияние этого признака на особенности цикла углерода в таежных лесах

Biogeographic variation in evergreen conifer needle longevity and impacts on boreal forest carbon cycle projections. Peter B. Reich, Roy L. Rich, Xingjie Lu, Ying-Ping Wang, Jacek Oleksyn. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13703–13708.

Подавляющее большинство хвойных деревьев имеет «вечнозеленую» хвою, которая живет более одного вегетационного сезона и не отмирает зимой. Тем не менее, продолжительность жизни многолетней хвои ограничена определенным числом лет, и поэтому в течение жизни дерева происходит ее постепенная, не заметная внешне, замена на молодую хвою. В большинстве глобальных климатических моделей подразумевается, что продолжительность жизни хвои у всех хвойных деревьев и во всех регионах одинакова. Из-за этого возникает иллюзия, что динамика биомассы хвойных лесов намного проще по сравнению с таковой в лиственных лесах. Однако есть данные о том, что долговечность хвои может существенно варьировать в пределах одного вида, в зависимости от географического положения конкретной популяции. Это, в свою очередь, может быть причиной не учитываемых при моделировании различий в динамике вещества в экосистемах, связанных с такими популяциями. В реферируемой работе тестировалась гипотеза, согласно которой долговечность жизни хвои меняется с географической широтой, отражая комплекс адаптации к различным условиям температуры и влажности. Авторы изучили продолжительность жизни хвои в 127 североамериканских популяциях трех видов елей (*Picea glauca*, *P. mariana* и *P. banksiana*) и одного вида пихты (*Abies balsamea*) вдоль широтного градиента длиной 2 160 км. Исследование подтвердило, что долговечность хвои закономерно возрастает с понижением среднегодовой температуры; кроме того, с похолоданием климата уменьшается концентрация азота, содержащегося в хвое. Аналогичные закономерности известны по литературным данным для обыкновенной сосны (*Pinus sylvestris*) в Европе. Таежные (и вообще, хвойные) леса занимают в Голарктике огромные площади вдоль меридианов, и это, в частности, может объясняться умением хвойных деревьев адаптироваться к широкому климатическому спектру за счет изменчивости физиологических признаков хвои. Со своей стороны, скорость обновления хвои и ее химический состав непосредственно влияют на объем первичной валовой продукции в лесах, образуемых голосемянными деревьями, а также на интенсивность дыхания и фотосинтеза древесного яруса, что имеет глубокие последствия для круговорота биогенных элементов в этих экосистемах. Полученные в работе данные по варьированию продолжительности жизни хвои и содержанию в ней азота были встроены авторами в одну из глобальных биосферных моделей (Community Atmosphere Biosphere Land Exchange, CABLE). Это позволило существенно улучшить ее предсказательную способность по отношению к данным наземного обследования для таких показателей, как индекс листовой поверхности и валовая первичная продукция. Интересным и неожиданным выводом из полученных в ходе работы данных является очень низкий вклад листовой биомассы в первичную продукцию растительности на севере таежной зоны, что связано с очень медленным обновлением хвои в условиях холодного климата.

В.Э. Скворцов

### Глобальные закономерности распределения биомассы между листьями, стеблями и корнями растений в лесах обусловлены температурными факторами

Temperature drives global patterns in forest biomass distribution in leaves, stems, and roots. Peter B. Reich, Yunjian Luo, John B. Bradford, Hendrik Poorter, Charles H. Perry, Jacek Oleksyn. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13721–13726.

Первичная продукция растительности в любой экосистеме определенным образом распределена между подземной (корневой) и надземной биомассой, а последняя, в свою очередь, складывается из биомассы стеблей (или стволов) и листьев. Соотношение между этими компонентами у каждого вида растений зависит от продолжительности его жизни, жизненной формы, и экологической стратегии, а для биомов и экосистем оно определяется вкладом растений различных эколого-функциональных групп в состав сообществ. Распределение первичной продукции между разными частями растения важно для понимания особенностей круговорота углерода в различных регионах Земли. Тем не менее, остается до сих пор неясным, как меняется участие различных органов растений в формировании первичной продукции сообществ в зависимости от географических факторов, и существует ли такая зависимость в принципе. Уже была высказана гипотеза о том, что растения накапливают относительно большую биомассу в тех органах, которые используют самые ограниченные в данных условиях ресурсы. Из нее, в частности, следует, что относительно большая биомасса корней (и меньшая — у стеблей и листьев) будет наблюдаться в аридном климате (где лимитирующим фактором является вода), а также в холодных районах (где недостаток тепла лимитирует скорость погощения элементов питания из почвы корнями). Для проверки этой гипотезы, авторы привлекли глобальную базу данных, содержащую сведения о биомассе листьев, стволов и корней (в пересчете на 1 га) для более чем 6200 лесных сообществ, различных по возрасту (от 3 до 400 лет), размерам и составу доминантов. Географический охват данных соответствовал градиенту среднегодовых температур амплитудой в 40°C и градиенту среднегодового уровня осадков от 200 до 4200 см. Неожиданным для авторов результатом оказалось то, что распределение биомассы между надземной и подземной частью растений не зависит от влажности климата. Напротив, температурный градиент оказался хорошим предсказателем: с увеличением абсолютной широты доля биомассы, сосредоточенная в корнях, повышалась, а доля надземной биомассы — пропорционально понижалась. Важно, что эта закономерность оказалась одинаковой и для хвойных, и для лиственных лесов, поэтому обнаруженный в работе эффект не может быть объяснен сменой лиственных лесов хвойно-таежными по мере продвижения в высокие широты. Таким образом, одной из адаптивных стратегий древесной растительности по отношению к температурным условиям является перераспределение биомассы между подземными и надземными органами. Использование этой закономерности позволяет улучшить глобальные модели растительного покрова и предсказание признаков экосистем и экосистемных сервисов. Авторы рассматривают свою работу как инновационную, поскольку ее результаты позволяют впервые создать глобальную карту распределения корневой биомассы в лесах с учетом ее биогеографического варьирования, что, в свою очередь, позволит значительно лучше оценить аккумуляцию углерода различными экосистемами и влияние климатических изменений на глобальную динамику углерода.

В.Э. Скворцов



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

### Климатические изменения угрожают гидрологической связности экосистем и выживанию эндемичных видов рыб в реках засушливых регионов США

Climate change poised to threaten hydrologic connectivity and endemic fishes in dryland streams Kristin L. Jaegera, Julian D. Olden, Noel A. Pelland. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13894–13899.

Засушливые (аридные) экосистемы Юго-Запада США — одна из наиболее уязвимых в мире природных регионов, где учитывается и используется каждая капля воды. Характерной особенностью этих экосистем являются временные и периодически пересыхающие водные потоки, играющие важную экологическую роль. В периоды заполнения водой они обеспечивают необходимую гидрологическую связность экосистемы, соединяя мозаику пересыхающих местообитаний водной фауны. Гидрологическая связность, понимаемая здесь как продольная связь поверхностных вод вниз по течению реки, считается важнейшим фактором, определяющим структуру и функционирование пресноводных экосистем. Естественные пересыхающие водные потоки на Юго-Западе США сильно ослабли или полностью исчезли за последние 200 лет. Предполагаемые быстрые изменения климата, ведущие к более частым и сильным засухам угрожают еще более сильным пересыханием засушливых рек и дальнейшим уменьшением гидрологической связности. Это неизбежно повлечет за собой фрагментацию ареалов и снизит выживаемость популяций многих эндемичных рыб, и так находящихся под угрозой исчезновения. Авторы используют методы гидрологического моделирования для количественной оценки предполагаемых изменений размера, распределения и связности мест обитания водной фауны в бассейне реки Verde River, крупного притока нижнего отрезка реки Колорадо, США. При этом использовалась модифицированная версия Модели оценки почвы и воды (Soil and Water Assessment Tool, SWAT). Это модель широко используется для оценки и прогнозирования влияния как природных, так и антропогенных факторов на состояние водных ресурсов в пределах достаточно больших водных бассейнов. В данной работе моделировалось изменение водного потока в верхнем течении Verde River и в 11 ее притоках в течение трех периодов: 1988–2006 гг., 2046–2064 гг. и 2080–2098 гг. Результаты моделирования показывают, что прогнозируемые изменения климата в течение XXI века приведут к заметному уменьшению гидрологической связности пресноводных экосистем. Разнообразные последствия этого (сокращение числа доступных мест для нереста, усиление конкуренции с другими, не местными видами рыб и т.п.) могут поставить под вопрос выживание эндемичных рыб. В наибольшей степени уязвимыми окажутся рыбы небольшого размера. Авторы выделяют несколько видов, которым грозит наибольшая опасность: пецилописис (*Poeciliopsis occidentalis*), меда (*Meda fulgida*), большеплавниковая агосия (*Agosia chrysogaster*), голавли (*Gila robusta*, *Gila topminnow*) и чукучаны (*Catostomus clarki*, *C. insignis*). В заключение авторы отмечают, что их оценки весьма консервативны, поскольку при моделировании не учитывались такие важные факторы как роль подземных водоносных слоев (учитывался только поверхностный сток) и влияние на них изменений климата, а также рост потребностей в воде увеличивающегося населения региона. Учет все этих факторов сделает результаты моделирования еще более пессимистическими.

А.С. Коротаев

### Островная биогеография антропоцена

Island biogeography of the Anthropocene. Matthew R. Helmus, D. Luke Mahler, Jonathan B. Losos. Nature. 2014. Vol. 513. No 7519. P. 543–546.

Факторы, формирующие таксономическое разнообразие организмов и паттерны его распределения в различных регионах Земли, исследуются учеными уже не первое столетие. Одним из наиболее плодотворных направлений в этой области была островная биогеография. Важнейший вывод, сделанный на основании исследования флоры и фауны островов, состоит в том, что размер островов и степень их изоляции играют основную роль в скорости заселения их организмами, а также в скорости и масштабах видообразования и вымирания видов, составляющих островную биоту. С одной стороны, более крупные острова имеют и большее видовое разнообразие, благодаря тому, что на большей площади имеется большее число экологических ниш. С другой стороны, сильно изолированные острова беднее видами, чем слабо изолированные, из-за того, что колонизация более изолированных островов происходит реже. Описанные закономерности интуитивно понятны; тем не менее, они имеют лишь очень слабые экспериментальное подтверждение из-за слишком больших расстояний и промежутков времени, на которых действуют процессы колонизации и видообразования. Самый разработанный эксперимент в этой области состоял в удалении всех членистоногих и повторном искусственном заселении ими островка размером менее 0,003 га и удаленного от ближайшего соседнего острова на 1,2 км. Существуют также многочисленные наблюдения за колонизацией вулканических островов, где жизнь была уничтожена при извержениях. Настоящая работа анализирует ситуацию, которую можно интерпретировать как своеобразный эксперимент по островной биогеографии, осуществленный в масштабах, пригодных для непосредственного наблюдения. На островах Карибского моря обитает множество эндемичных ящериц рода *Anolis*, которые живут на морских отмелях, но не могут сами переплыть проливы, разделяющие острова — чем и поддерживалась долгое время изоляция видов. Ни один из этих видов не вымер за всю историю научных наблюдений, однако развитие транспорта привело к тому, что к настоящему времени 34 популяции 18 видов колонизировали не родные для них острова, случайно попадая туда при перевозках. Принципы островной биогеографии предсказывают в этом случае, что 1) новая колонизация охватывает в основном отмели, бедные видами; 2) колонизация снижает вклад видообразования, имевшего место в прошлом, в состав современной фауны; 3) в результате внедрения новых видов, положительная зависимость богатства фауны от размера острова усиливается, а отрицательная ее зависимость от изоляции, наоборот, уменьшается. Авторы проверили соответствие этих предсказаний реальным фактам и убедились в справедливости каждого из трех. Таким образом, основные принципы островной биогеографии получают подтверждение в комплексном природно-антропогенном эксперименте, охватывающем целый архипелаг. Кроме того, авторы статьи указывают на то, что нынешний период истории Земли (иногда называемый антропоценом) создает новые биогеографические закономерности, в том числе, касающиеся и островов. Современная биогеография рода *Anolis* демонстрирует зависимость не столько от природных процессов, сколько от развития инфраструктуры, особенно транспорта. Говоря об изоляции островов, теперь необходимо учитывать их экономическую изоляцию, влияющую на экспорт. Например, авторы предсказывают быстрое увеличение числа видов *Anolis* на Кубе в случае отмены эмбарго на ввоз товаров со стороны США.

В.Э. Скворцов

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

### Определение верхней границы скрытого цикла серы в морских водах

Placing an upper limit on cryptic marine sulphur cycling. D. T. Johnston, B. C. Gill, A. Masterson, E. Beirne, K. L. Casciotti, A. N. Knapp, W. Berelson. *Nature*. 2014. Vol. 513. P. 530–533.

Нарушение биогеохимического баланса азота в океанических водах стимулировало проведение многочисленных исследований по оценке роли гетеротрофного и автотрофного  $N_2$ -генного метаболизма, выражающегося соответственно в денитрификации или анаэробной нитрификации. Количественная характеристика источников и поглотителей связанного азота в водах с низким содержанием кислорода необходима для объяснения роли океанических зон кислородного минимума в поддержании баланса связанного азота в Мировом океане. Недавно для частичного объяснения фундаментальной биогеохимической проблемы истощения связанного азота в крайне обедненных кислородом зонах океана был предложен так называемый «скрытый цикл серы». Особая природа цикла серы, т.е. отсутствие следов сульфидов в водном столбе, обусловлена тем, что темпы хемоавтотрофного сульфидного окисления соответствуют темпам сульфатного восстановления как по времени, так и в пространстве. Чтобы оценить степень влияния скрытого цикла серы на потерю связанного азота в современном океане, необходимо количественное описание рециркуляции серы в среде зон кислородного минимума. Основываясь на изотопных профилях кислорода ( $^{18}O/^{16}O$ ) и серы ( $^{33}S/^{32}S$ ,  $^{34}S/^{32}S$ ) в сульфатах водяных столбов из кислородсодержащих вод открытого океана и из вод в зонах кислородного минимума, авторами были определены новые граничные параметры процесса восстановления серы в условия недостатка кислорода. Используя эти данные, а также наблюдения и данные моделирования изотопной динамики сульфатов (и учитывая заложенное в модели время пребывания водяных масс в зоне кислородного минимума), авторы пришли к выводу, что предыдущие оценки уровня восстановления серы и потери связанного азота в океане находятся вблизи верхней границы значений вероятной зоны биогеохимического цикла серы, вычисленной с помощью изотопных анализов серы *in situ*. Биогеохимическая среда зон кислородного минимума до сих пор остается загадкой в плане баланса масс и циклов не только азота, но и других основных элементов. И любое исследование, направленное на разрешение этой загадки, имеет огромное значение в понимании общего геохимического баланса Мирового океана, особенно в условиях глобального потепления климата на планете.

В.В. Стрекопытов

### Структура водного потока в скальных каньонах

Flow in bedrock canyons. Jeremy G. Venditti, Colin D. Rennie, James Bomhof, Ryan W. Bradley, Malcolm Little, Michael Church. *Nature*. 2014. Vol. 513. No 7519. P. 534–537.

Речная эрозия скальных пород задает темп эволюции ландшафта, влияет на эволюцию орогенов, определяет размер, форму и рельеф гор. Многие модели образования скальных каньонов увязывают врезание русел рек в коренные породы с действием водных потоков и транспортно-седиментационных процессов. Хотя модели переноса осадочных отложений достаточно хорошо проработаны, параметры моделей, описывающих структуру водных потоков, пока недостаточно выверены, так как по скальным породам бортов каньонов трудно судить о структуре самого потока. В работе описан 524-километровый непрерывный центрально-осевой профиль водного потока каньона Фрейзер в Канаде, включающий 42 скальных участка. Исследование проводилось методом акустического доплеровского сканирования. Изучение трехмерной структуры потока показало, что как только водный поток входит в каньон, происходит инверсия скоростей — высокоскоростное ядро потока опускается к скальному основанию, а низкоскоростная зона поднимается к поверхности потока. Затем опустившиеся воды, расщепляясь у скального дна, резко поднимаются вдоль стен каньона, образуя встречно-вращательные, продольные по отношению к руслу, когерентные потоки. Этот тип вторичных потоков типичен для узких каналов и связан с анизотропией турбулентных потоков в краевых зонах каналов и у их свободной поверхности. При такой внутренней структуре водный поток производит глубокий размыв основания скального ложа и, одновременно, подрезает стенки каньона. Это приводит к расширению канала и полному смыву дебриса со стен каньона, которые в результате становятся свободными от отложений и практически вертикальными. Изменение структуры потока при входе в каньон обусловлено, скорее всего, возникающими в этих местах латеральными напряжениями. По результатам вычислений, значения касательного напряжения в точке входа в каньон составили 47 Па, резко выросли до 208 Па по мере движения потока по наклонному входу, и затем упали почти до нуля у дна воронкообразной промоины в начале каньона, где направление потока меняется с конвективно-нисходящего на восходящее. Как следствие, запускается механизм ускоренного углубления каньона, которое замедляется только после наступления морфодинамического равновесия с краевыми потоками и транспортно-седиментационными процессами, отвечающими за срезание бортов каньона. Исследования показали, что структура водного потока в скальных каньонах сложнее, чем описывается в моделях, используемых в настоящее время. В этих трехмерных структурных моделях, построенных с использованием простых феноменологических правил и легко поддающихся компьютерной обработке, необходимо учитывать динамическое взаимодействие таких факторов как внутренняя неоднородность водного потока, эрозия скального ложа и тектоническая динамика Земли. Авторы считают, что особенности водного потока в каньоне Фрейзер являются типовыми для большинства других каньонов мира.

В.В. Стрекопытов

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

### Устойчивость бореальных лесов к интенсификации пожаров

Resistance of the boreal forest to high burn rates. Jessie Héon, Dominique Arseneault, Marc-André Parisien. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13888–13893.

Бореальные леса являются крупнейшим хранилищем связанного углерода, однако эти биоценозы быстро деградируют из-за лесных пожаров. По разным оценкам, площадь ежегодного выгорания в североамериканской зоне бореальных лесов увеличится к концу XXI в. на 30–500%. Поэтому особенно важным становится вопрос об устойчивости бореальных лесов к пожарам с высокой долей уничтожения древесного яруса. Степень выгорания лесов существенно влияет на изменения возрастной структуры и состава лесонасаждений, поскольку сгоревшие старые деревья заменяются молодым. Такие показатели, как размер выгоревшей территории и длительность беспожарного периода (fire-free interval, FI) определяют динамику повторения и наложения пожаров в различных бореальных ландшафтах. Если вероятность выгорания зависит от количества горючего материала (т.е. от возраста и размера деревьев), то с ростом частоты пожаров будет возникать устойчивость против больших пожаров и коротких FI, так как молодые насаждения горят меньше, чем старые. Если же интенсивность выгорания не зависит от количества горючего материала в лесах (т.е. равным образом горят леса любого возраста), то выживаемость леса экспоненциально уменьшается после каждого нового пожара. В последнем случае пожарная динамика зависит не от длительности времени после предыдущего пожара (time since previous fire, TSF), а от частоты возникновения причин, порождающих пожары. В реферируемой статье авторы проверяют, увеличивается ли вероятность выгорания леса с ростом TSF, анализируя данные о размерах пожаров и FI за последние 200 лет в одном из таежных лесов в северном Квебеке (Канада) где не ведется лесное хозяйство. Авторы восстановили историю пожаров методом дендрохронологии, изучая кольца целых и поврежденных пожарами деревьев на трансекте длиной 190 км вдоль дороги на James Bay, которая была разбита на 93 квадратов размером 2 × 1 км. Авторы определили даты 1836 случаев возгорания, на основе чего были выявлены 64 года с пожарами в период с 1617 по 2013 г. Полученные данные авторы сопоставили с имеющимися данными о пожарах в других частях североамериканской бореальной зоны, чтобы оценить, насколько широко могут быть применимы их выводы. В результате они делают вывод, что погодные условия (сильные засухи) и возраст лесонасаждений противоположным образом влияют на повторение пожаров в североамериканских бореальных лесах. Опасения, касающиеся масштабных изменений в интенсивности выгорания в близком будущем, вполне оправданы, отмечают авторы, поскольку нескольких лет сильной засухи может оказаться вполне достаточно для резкого увеличения интенсивности пожаров и поддержания этой интенсивности затем в течение целого столетия. Однако избыток молодых насаждений на больших пространствах естественных бореальных лесов Северной Америки уже сейчас ограничивает рост интенсивности пожаров из-за недостатка в молодых лесах горючего материала. Следовательно, прогнозы высокой интенсивности выгорания лесов (больше 1% в год) в ближайшие десятилетия, вероятнее всего, преувеличены.

А.С. Кортаев

### О существовании азиатских муссонов в условиях парникового климата позднего эоцена

Asian monsoons in a late Eocene greenhouse world. A. Licht, M. van Cappelle et al. Nature. 2014. Vol. 513. No 7519. P. 501–506.

Азиатские муссоны ответственны за перераспределение осадков в южной части Евразии и являются одной из важнейших составляющих современной глобальной климатической циркуляции. В течение лета, нагретый континентальный воздух поднимается вверх и создает мощное движение ветров от моря к суше, что приводит к выпадению большого количества осадков (сезон дождей), а зимой континенты остывают, движение воздуха приобретает обратное направление, и начнется сухой сезон. Действие муссонов усиливается существованием Индо-Гималайской и Сино-Бирманской горных систем, условия в которых способствуют интенсификации восходящих потоков воздуха. С точки зрения биогеохимии, муссоны интересны, в частности, тем, что атмосферные воды, выпадающие в течение сезона дождей, имеют резко пониженное содержание изотопа кислорода  $^{18}\text{O}$  по отношению к изотопу  $^{16}\text{O}$ , и наоборот, — в сухой сезон доля изотопа  $^{18}\text{O}$  по отношению к  $^{16}\text{O}$  в дождевой воде сильно повышается. Эта закономерность позволяет выявлять существование муссонного климата в геологическом прошлом Земли. Считается, что мощные азиатские муссоны сформировались в период между 25 и 22 млн лет назад, и причиной этого было поднятие Тибетско-Гималайской горной системы. Существовали ли муссоны в Азии до того времени, и какова могла быть их связь с парниковым климатом, известным ранее в истории Земли, например в эпоху эоцена (55–34 млн лет назад), до сих пор остается неясным — из-за отсутствия палеоклиматических данных с надежной датировкой. Между тем, этот вопрос весьма актуален для прогнозирования современного климата Земли в условиях быстрого повышения концентрации  $\text{CO}_2$  в атмосфере. В реферируемой работе приводятся новые данные о палеоклимате Земли в эпоху позднего эоцена. Авторы проанализировали содержание изотопов кислорода в раковинах пресноводных эоценовых брюхоногих моллюсков и зубной эмали эоценовых млекопитающих, обитавших на территории современной Мьянмы. У обеих групп исследование выявило резко пониженную долю  $^{18}\text{O}$  по отношению к  $^{16}\text{O}$  и одновременно — ярко выраженные сезонные колебания по данному параметру. Это говорит о том, что в позднем эоцене основная часть воды поглощалась организмами, обитавшими на азиатском континенте, во время летних дождей (общее снижение доли  $^{18}\text{O}$ ), однако некоторая ее доля приходилась на сухой сезон (временное повышение доли  $^{18}\text{O}$ ). У гастропод сезонные колебания в содержании изотопа  $^{18}\text{O}$  можно проследить особенно четко, так как образование новых спиралей раковины у этих моллюсков имеет сезонную выраженность. Таким образом новые данные говорят о существовании в позднем эоцене сезонности, связанной с муссонами. Эта гипотеза подтверждается также анализом слоистых эоловых отложений в Северо-Западном Китае, строением годовых колец ископаемых деревьев и чередованием набухания и растрескивания горизонтов в погребенных почвах. Климатическая модель, созданная авторами, демонстрирует сходство эоценовых муссонов с современными и показывает, что изменения в круговороте воды, вызванные усилением парникового эффекта, создали противовес негативному влиянию тибетского горного рельефа на уровень осадков. В дальнейшем, сила муссонов снизилась в связи с общей сменой климата Земли в сторону ледниковых условий, начавшейся 34 млн лет назад.

В.Э. Скворцов



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

### Построение глобальной карты растительности, целиком основанной на функциональных признаках растений

A fully traits-based approach to modeling global vegetation distribution. Peter M. van Bodegom, Jacob C. Douma, Lieneke M. Verheijen. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13733–13738.

Глобальныи динамические модели растительного покрова Dynamic Global Vegetation Models (DGVMs) совершенно необходимы для того, чтобы изучать влияние крупномасштабных изменений климата на растительность и экосистемы в целом. Применение различных параметров в этих моделях постоянно улучшается, однако до сих пор еще не существует полноценного анализа того, как зависит успешность предсказания глобальных паттернов растительности от использования комбинаций различных признаков растений, формирующих сообщества. В реферируемой работе выясняется принципиальная возможность сделать подобный анализ, основываясь на концепции функциональных признаков растений. Из числа этих признаков были выбраны три: размер семян (охарактеризованный массой одного семени), листовая масса на единицу площади, и плотность тканей стебля. Первый признак характеризует компромисс между дальностью расселения и выживанием потомства, второй — компромисс между скоростью роста, долговечностью тканей и скоростью фотосинтеза и транспирации, третий — компромисс между скоростью роста, механической прочностью побегов, конкурентной способностью в борьбе за свет и устойчивостью к засухе. Соответствующие сведения были взяты из базы данных, охватывающих все типы растительности Земли. Авторы построили регрессии значений каждого из этих признаков относительно количественной шкалы различных климатических факторов. Проведенный анализ позволил объяснить до 52% всего глобального разнообразия исследованных признаков. Далее, путем связывания уравнений регрессии с численными значениями ячеек на сеточных картах почв и климата Земли, были составлены карты глобального распределения функциональных признаков с точностью, равной порядку величины. Затем на полученную карту были наложены девять глобальных типов растительности и каждый из них был охарактеризован с помощью комбинации трех изученных признаков. Целью этой операции было вычислить вероятность присутствия того или иного типа растительности в различных частях Земли. В результате моделирования удалось правильно предсказать распределение 42% растительности, существующей на Земле, хотя во многих случаях предсказательная сила модели была очень низка. Например, она с трудом позволяла выделять различные типы лесной и пустынной растительности. Тем не менее, авторы полагают, что между географическим распределением растительности и функциональными признаками растений существует достаточно тесная связь, и ее можно использовать в предиктивных моделях. При этом относительно корректные карты растительности можно получить, используя в рамках DGVMs всего три признака, если среди них присутствуют достаточно информативные, такие как плотность тканей стебля, или размер/масса семян. Возможность построения глобальных карт растительности на основе функциональных признаков составляющих ее видов, вероятно, послужит стимулом к разработке нового поколения глобальных динамических моделей, обладающих большей предсказательной силой.

В.Э. Скворцов

### Прогнозирование границ ареалов для древесных растений Северной Америки на основании их функциональных признаков

Predicting species' range limits from functional traits for the tree flora of North America. Ulrike Stahl, Björn Reu, Christian Wirth. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13739–13744.

Одним из многообещающих направлений в функциональной биогеографии является использование функциональных признаков для предсказания границ ареалов у различных видов. Почти все работы на эту тему, выполненные в рамках традиционной биогеографии, были основаны на поисках прямых связей между ареалом вида и климатическими условиями. Иногда такие модели даже позволяют предсказать, как изменятся границы ареала того или иного вида при изменении климата. Тем не менее, даже эти успешные модели не могут объяснить, почему данный вид встречается в одном климате и отсутствует в другом. Подход, выбранный авторами статьи, базируется на экологических функциях видов, которые имеют определенные связи и с их климатическими нишами. Однако создание новых предиктивных моделей, оперирующих границами видовых ареалов, затруднено отсутствием необходимого объема данных по функциональным признакам растений в континентальных флорах, существующих на огромных климатических градиентах. Поэтому авторы ограничились рассмотрением 250 видов дендрофлоры Северной Америки, распространенных от таежной зоны до субтропиков. Для каждого вида анализировался следующий набор признаков: максимальная высота дерева, продолжительность жизни, плотность древесины, масса семян и удельная листовая поверхность — предполагалось, что их совокупность отражает эволюционную историю видов и их механические и физиологические адаптации к условиям среды. Со стороны климата использовались 8 параметров, характеризующих режим температуры и влажности. Анализ проводился по методу регрессии квантилей и выявил лишь слабые корреляции между любым из функциональных признаков и средними показателями климата в пределах ареала каждого отдельно взятого вида. Кроме того, такие признаки, как продолжительность жизни и удельная листовая поверхность, не обнаружили никаких корреляций и с положением границ ареалов. Однако часть признаков все же имеет тесную и специфическую связь с некоторыми из этих границ. Например, масса семян и плотность древесины являются хорошими предсказателями для нижних температурных границ ареала, хотя они ничего не говорят о верхних температурных границах. Максимальная высота дерева коррелирует с положением границ ареала вдоль оси увлажнения, как в сторону более сухого, так и в сторону более влажного климата. Полученные результаты, несмотря на и неоднозначность, позволяют, по мнению авторов, перейти к выявлению и картированию «запретных зон» («no-go areas») для видов североамериканской дендрофлоры, основываясь на их функциональных признаках и параметрах климата. Поскольку некоторые из функциональных признаков деревьев являются важными параметрами в современных моделях растительного покрова, то возможность прогнозировать сдвиг границ ареалов древесных видов в зависимости от климатических изменений позволяет заметно улучшить эти модели. Кроме того влияние динамики ареалов на состояние экосистем получается в таких моделях хорошее функциональное объяснение. Новый подход, вероятно, позволит лучше понять и то, как работают средовые фильтры, формирующие состав растительности и флоры в масштабах целых континентов.

В.Э. Скворцов

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

### Пространство функциональных признаков и широтный градиент биоразнообразия

Functional trait space and the latitudinal diversity gradient. Christine Lamanna, Benjamin Blonder, Cyrille Viollet et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13745–13750.

Несмотря на то, что возрастание числа видов, составляющих любую крупную филогенетическую группу организмов, от полюсов к экватору общеизвестно, процессы и факторы, определяющие широтный градиент видового богатства экосистем, до сих пор остаются непонятными. Столь общая закономерность требует не менее всеобъемлющего объяснения. Причины возникновения градиентов видового богатства являются объектом множества различных гипотез, таких как принцип конкурентного исключения, гипотеза нейтральной динамики, принцип средового отбора и многих других. Каждая из них оперирует с множеством различных, в том числе, функциональных признаков на альфа-уровне (таксономическое разнообразие), бета-уровне (разнообразие сообществ) и гамма-уровне (экосистемное разнообразие). В реферируемой работе предсказательная сила упомянутых выше гипотез были протестирована на основе количественного анализа гиперпространства признаков, построенных вдоль основных осей изменчивости функциональной морфологии древесных растений (удельная листовая поверхность, высота растения и масса семян). Объектом исследования послужили 520 видов деревьев, широко распространенных в тропических и умеренных областях Нового Света, хотя в различных частях анализа были использованы данные по 6 839 древесным видам. Результаты анализа показывают, что уровень функционального альфа-разнообразия уменьшается с увеличением модуля географической широты, и его конкретные значения часто ниже, чем предсказания, основанные на интерпретации полевых данных. Такое поведение лучше всего соответствует гипотезе средового отбора. Бета-разнообразие падает с увеличением модуля широты быстрее всего в зоне умеренного климата, что опять-таки согласуется с гипотезой средового отбора. Однако гамма-разнообразие при возрастании модуля широты обнаруживает максимум в средней части шкалы, и такое поведение невозможно объяснить ни одной из протестированных гипотез. Кроме того, общий объем гиперпространства функциональных признаков в умеренном климате оказался выше, чем этот же объем в тропическом поясе, из чего следует, что либо условия умеренной климатической зоны допускают гораздо более широкий спектр комбинация признаков, либо упаковка ниш в тропических экосистемах гораздо плотнее, чем в более высоких широтах. Несмотря на ограниченность данных, результаты моделирования говорят, что широтный градиент функционального разнообразия древесной растительности обусловлен целым рядом таких процессов, которые не нашли адекватного отражения ни в одной из существующих гипотез, и возможно, не описаны вообще. Новый вклад в разработку более общих концепций могло бы внести исследование недревесных растений, однако данных об их функциональной морфологии недостаточно для построения крупномасштабных моделей. Таким образом, критической проблемой для будущих исследований в данной области является получение большего количества более точных данных о функциональных признаках растений, с какими бы трудностями это не было сопряжено. Авторы фактически утверждают, что без привлечения новых данных технические приемы сами по себе не в состоянии ни обеспечить теоретический прогресс, ни увеличить точность тестирования гипотез.

В.Э. Скворцов

### Модели растительности, основанные на функциональных признаках растений, выявляют прямое и косвенное влияние изменения климата на экосистемные сервисы травяных сообществ

Plant trait-based models identify direct and indirect effects of climate change on bundles of grassland ecosystem services. Pénélope Lamarque, Sandra Lavorel, Maud Mouchet, Fabien Quétier. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13751–13756.

Адекватное управление экосистемными сервисами, поддерживаемыми различными биотомами или сообществами организмов, представляет собой неотъемлемую часть концепции устойчивого развития. В эту проблематику вовлечены такие важные аспекты экономики и политики, как снабжение население продовольствием и водой, а также охрана здоровья. Главными причинами повсеместного снижения уровня экосистемных сервисов является преобразование природных местообитаний в результате землепользования и глобального изменения климата Земли. Однако влияние этих причин изучено неодинаково. Последствия изменения планетарного климата, часто вызывающие эффект домино или каскады последовательных процессов, к сегодняшнему дню хорошо документированы, и механизмы их влияния на природу и экосистемные сервисы часто исследованы с большой подробностью. Иначе обстоит дело с воздействием на природу землепользования, изучению которого часто уделяется недостаточно внимания. Имеет место и нехватка данных, описывающих эффект землепользования, как таковой, и еще меньше есть сведений о том, как реагирует система землепользования на изменения климата в каскаде процессов, связывающих климатические параметры с уровнем экосистемных сервисов. Кроме того, для исследования этих процессов редко привлекаются моделирование. В реферируемой работе представлена эмпирическая модель, основанная на функциональных (преимущественно, физиологических) признаках растений. Объектом исследования послужили травяные сообщества горных лугов (Французские Альпы), находящиеся в фермерском пользовании и поддерживающие группы взаимосвязанных экосистемных сервисов (качество питьевой воды, эстетическая ценность ландшафта, количество и качество производимых кормов для животных). Модель подразумевала, что экосистемные сервисы напрямую определяются функциональными признаками растений. Далее, рассматривались две группы сценариев. Согласно сценариям первой группы (прямым), климатические изменения напрямую воздействуют на функциональные признаки растений, а те, в свою очередь — на экосистемные сервисы. Сценарии второго типа (косвенные) описывают влияние климата на выбор фермерами модели землепользования, что далее влияет на признаки растений, и затем — на экосистемные сервисы. В результате моделирования выяснилось, что экосистемные сервисы более чувствительны к изменению самого климата (приводящего к снижению биоразнообразия растений), чем к изменению характера землепользования, зависящего от климата. При этом, во всех сценариях стабильность экосистемных сервисов, в конечном счете, не нарушалась. По-видимому, такие результаты отражают ограниченный спектр землепользования в этих экологически узких сообществах и невозможность (или нецелесообразность) менять его кардинальным образом. В итоге, созданная модель показывает, что комбинация различных факторов, преобразующих местообитания, и ответ на это воздействие со стороны сообщества и землепользователей, могут совместно производить стабилизирующий эффект.

В.Э. Скворцов

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## **mTOR– и HIF-1 $\alpha$ –опосредованный гликолиз является метаболической основой обученного иммунитета**

mTOR- and HIF-1 $\alpha$ -mediated aerobic glycolysis as metabolic basis for trained immunity. Shih-Chin Cheng, Jessica Quintin, Robert A. Cramer, Kelly M. Shephardson, Sadia Saeed et al. Science. 2014. Vol. 345. No 6204. P. 1250684-1–8.

В отличие от врожденного, приобретенный иммунитет является специфическим, обусловленным функционированием Т- и В-клеток с высокой способностью к формированию иммунологической памяти. Однако в ряде работ было показано, что растения и насекомые, не имеющие специфической иммунной системы, тоже обладают адаптивным ответом на инфекцию. Кроме того, выяснилось, что макрофаги, относящиеся к клеткам неспецифического иммунного ответа, обладают адаптивными характеристиками. Молекулярные механизмы, лежащие в основе формирования долговременной памяти, обусловлены процессами эпигенетического репрограммирования клеток через метилирование гистоновых белков. Это явление было названо обученным иммунитетом и оно, возможно, обеспечивает неспецифическую защиту организма от вторичных инфекций. В то же время, известно, что для обеспечения энергией и веществами быстро пролиферирующих опухолевых клеток или активированных лимфоцитов происходит сдвиг метаболизма глюкозы в сторону активации анаэробного гликолиза (эффект Варбурга). В настоящей работе авторами путем анализа профилей модификации гистоновых белков в моноцитах человека, обработанных  $\beta$ -глюканом клеточной стенки грибка *Candida albicans*, и полногеномных транскриптомов в этих клетках были идентифицированы гены, демонстрирующие индукцию экспрессии ферментов метаболизма глюкозы. Обработанные  $\beta$ -глюканом моноциты характеризовались высоким уровнем поглощения глюкозы и продукции лактата, наряду с высоким соотношением никотинамиддинуклеотида (NAD<sup>+</sup>) к его восстановленной форме (NADH), что указывало на сдвиг метаболизма глюкозы в сторону стимулирования гликолиза, зависимо от активации mTOR (mammalian target of rapamycin) — dectin-1–Akt–HIF-1 $\alpha$  (гипоксия-индуцируемый фактор –1 $\alpha$ ) сигнального пути. Эти же клетки характеризовались снижением максимальной скорости поглощения кислорода и подавлением окислительного фосфорилирования. Ингибирование Akt, mTOR или HIF-1 $\alpha$  блокировало индукцию моноцитами обученного иммунитета, в то время как действие метформина — активатора АМФ-активируемой протеинкиназы, приводило к потере обусловленной обученным иммунитетом защиты против летальной инфекции, вызванной *S. albicans*. Роль Akt–mTOR–HIF-1 $\alpha$  — опосредованного сигнального пути  $\beta$ -глюкан-индуцированного формирования памяти врожденного иммунитета была подтверждена экспериментами по нокаутированию гена HIF-1 $\alpha$  у мышей, которые в результате этого становились восприимчивыми к септическому поражению, вызванного *Staphylococcus aureus*. Таким образом, авторами показано, что усиление гликолиза, опосредованного Akt–mTOR–HIF-1 $\alpha$ –сигнальным путем представляет собой метаболическую основу для обеспечения энергией и промежуточными продуктами метаболизма активированных иммунокомпетентных клеток при обученном иммунитете. Идентификация гликолиза как фундаментального процесса при этом типе иммунитета создает молекулярную основу для создания новых терапевтических средств лечения инфекционных и воспалительных заболеваний.

Н.Т. Молдогазиева

## **Эпигенетическое программирование дифференцировки макрофагов и тренировка реакций врожденного иммунитета**

Epigenetic programming of monocyte-to-macrophage differentiation and trained innate immunity. Sadia Saeed et al. Science. 2014. Vol. 345 No 6204. P.1251086-1–11.

Моноциты традиционно рассматриваются как промежуточный этап дифференцировки между клеткой-предшественником в красном костном мозге и зрелым макрофагом. Кроме того, моноциты самостоятельно запускают реакции врожденного иммунитета. После острой микробной инфекции моноциты переходят в состояние иммунологической рефрактерности — периода неспособности вырабатывать факторы воспаления. Воспроизвести *in vitro* толерантность можно после экспонирования моноцитов с липополисахаридом (ЛПС): после первой стадии стимуляции наступает длительный иммунный паралич, характеризующийся сниженной экспрессией HLA-DR и генов цитокинов. В отличие от ЛПС, другие инфекции, например, грибок *Candida* или бациллы Кольметта-Герена (BCG) вызывают длительное усиление реакций врожденного иммунитета и повышенную чувствительность к микробным стимулам. Такое состояние временной клеточной памяти называют тренировкой врожденных иммунных реакций макрофагов. Авторы совместно с консорциумом Blueprint проанализировали изменения эпигенетических меток, репертуара транскрипционных факторов и профилей экспрессии генов при дифференцировке наивных, толерогенных и «тренированных» макрофагов из моноцитов. Для индукции дифференцировки макрофагов *in vitro* моноциты здоровых доноров выращивались в среде с добавлением человеческой сыворотки. Эта модель наиболее приближена к физиологическим условиям созревания тканевых макрофагов *in vivo*, при сывороточных концентрациях макрофагальных колоние-стимулирующих факторов (CSF). При дифференцировке моноцитов в макрофаги происходит аттенуация генов инфламмосомы, компонентов комплекса NF $\kappa$ B и IL-1 $\beta$ , таким образом, уменьшается воспалительная активность клеток. В то же время возрастает экспрессия генов метаболизма жирных кислот и кетонов и митохондриальных генов. Активные промоторы при дифференцировке макрофагов маркируются не только метками метилирования H3K4me3, но и более динамичными метками ацетилирования H3K27ac. Обнаружены H3K4me1/H3K27ac метки на дистальных регуляторных промоторах, предполагаемых энхансерами. В макрофагах, стимулированных бета-глюканом для имитирования инфекции *Candida*, 17% всех активных промоторов и 40,3% динамических дистальных регуляторных элементов приобретают метки H3K27ac de novo. Небольшой объем регуляторных элементов, по-видимому, специфичен для состояния иммунной толерантности: 6% ацетилируются по H3K27ac только в ЛПС-обработанных макрофагах. Были найдены 197 транскрипционных факторов с более чем в 4 раза различающейся экспрессией между моноцитами и одним из 3 состояний активности макрофагов. Авторы подтвердили роль сигналинга цАМФ для тренировки реакции врожденного иммунитета на бета-глюкан на моноцитах человека и в мышинной модели заражения *Candida*. В ответ на стимуляцию бета-глюканом моноциты разворачивают долговременную эпигенетическую программу, которая сохраняется до 5 дней *in vitro*. Менее обширный эпигенетический паттерн соответствует состоянию толерантности макрофагов к микробным стимулам. Идентификация главных черт тренировки врожденного иммунитета и толерантности необходима для полного описания функциональных режимов работы макрофагов.

С.А. Касацкая



# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Убиквитин-конъюгирующий фермент Ubc13 снижает метастазирование при раке молочной железы через TAK1-p38 MAP киназный каскад

Ubiquitin-conjugating enzyme Ubc13 controls breast cancer metastasis through a TAK1-p38 MAP kinase cascade. Xuefeng Wu, Weizhou Zhanga, Joan Font-Burgada et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13870–13875.

Метастазирование (распространение раковых клеток от первичной опухоли в удаленные органы) является основной причиной высокой смертности при онкологических заболеваниях. При раке молочной железы избавление от метастазов, т.е. полное излечение, может происходить в течение нескольких лет после удаления первичной опухоли. Поэтому исследования, связанные с разработкой противометастатических препаратов, крайне необходимы. Известно, что в клетках метастазов рака молочной железы наблюдается гиперэкспрессия убиквитин-конъюгирующего фермента Ubc13. Он опосредованно участвует в активации некоторых сигнальных путей, контролируемых ключевыми протеинкиназами. Однако роль Ubc13 в метастазировании рака молочной железы до конца не ясна. В реферируемой работе влияние Ubc13 на метастазирование исследовалось на модельной системе. Были использованы клетки рака молочной железы человека, которые при инъекции иммунодефицитным мышам активно метастазировали, преимущественно в легких. Перед введением клетки обрабатывали РНК, ингибирующей синтез Ubc13. Успешность подавления экспрессии подтверждалась снижением количества фермента, выделенного из легких подопытных мышей. При этом наблюдалось уменьшение числа метастазов более чем в 10 раз по сравнению с контролем. Однако на рост первичной опухоли ингибирование синтеза Ubc13 не влияло. Чтобы понять, как данный фермент воздействует на метастазирование, был проведен ряд дополнительных экспериментов, в результате которых установлено, что экспрессия Ubc13 не связана с этапом попадания метастатических клеток в легкие, но его присутствие существенно для роста этих клеток. Исследование сигнальной функции Ubc13 в клетках рака молочной железы показало, что фермент контролирует метастазирование через киназы TAK1 и p38 MAPK: TAK1-зависимая активация p38. При этом подавление экспрессии как Ubc13, так и p38 с помощью специфических РНК приводит к ингибированию экспрессии ряда генов, ассоциированных с образованием опухолей и метастазированием. Более того, показано, что использование фармакологического препарата, нетоксичного для человека, для ингибирования p38 может подавлять метастазирование рака груди у самок мышей. Следовательно, p38 представляет собой перспективную мишень для лечения метастазов рака молочной железы у человека.

Н.С. Петрова

## Особенности механико-биологических свойств у клеток эндотелия канала Шлемма при глаукоме

Altered mechanobiology of Schlemm's canal endothelial cells in glaucoma. Darryl R. Overby et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13876–13881.

Известно, что повышение внутриглазного давления, характерное для глаукомы, может вызываться увеличением сопротивления глазных тканей току жидкости в них. Однако по каким причинам это сопротивление может возрастать, до сих пор не выяснено. Авторы данной работы предположили, что описанное нарушение может быть связано с изменениями механикобиологических свойств клеток канала Шлемма. Для проверки этой гипотезы, культуру изолированных клеток, полученных из внутренней стенки канала Шлемма у здоровых людей и у пациентов, страдающих глаукомой, исследовали методами атомной микроскопии, магнитной оптической ротационной цитометрии и с применением аппарата перфузии клеток. Было показано, что, по сравнению с контролем, клетки канала Шлемма при глаукоме менее активно образуют поры при перфузии в базально-апикальном направлении, причем плотность образующихся пор в три раза ниже, чем в здоровых клетках. Вероятно, это связано с повышением сопротивления пор оттоку жидкости. Плотность и размер пор отрицательно коррелируют с жесткостью так называемой подкорковой области клеток, расположенной под корковым слоем с высокой плотностью актина под плазматической мембраной. При обработке клеток актинсвязывающим токсином латрункулином-1 значительно снижается жесткость как коркового слоя, так и подкорковой области, что указывает на роль актина в поддержании жесткости. Однако результаты обработки здоровых и глаукоматозных латрункулином-1 оказались сходными, следовательно, при глаукоме изменяются свойства какого-то иного компонента цитоскелета, например, промежуточных филаментов. Глаукоматозные клетки отличаются повышенной чувствительностью к изменениям механической среды. Культивирование здоровых и глаукоматозных клеток на субстрате с регулируемой жесткостью — полиакриламидном геле с коллагеновым покрытием с модулем Юнга 1,1–34,4 кПа — показало, что при повышении жесткости субстрата в клетках повышается число стрессовых (т.е. сопротивляющихся сжатию) волокон актина, а также винкулиновых клеточных контактов, что приводит к повышению жесткости клеток. При этом глаукоматозные клетки давали более ярко выраженный ответ на повышение жесткости субстрата, чем здоровые. Методом количественной ПЦР было показано, что изменение жесткости субстрата влияет на экспрессию ключевых генов, связанных с механочувствительностью, глаукомой и перестройкой внеклеточного матрикса, особенно фактора роста соединительной ткани. В отличие от здоровых клеток, в глаукоматозных уровень экспрессии гена PTGS2 коррелировал отрицательно, а CTGF и DCN — положительно жесткостью субстрата. В целом, в глаукоматозных клетках понижен уровень экспрессии DCN и BMP4 и усилена экспрессия TGF- $\beta$ 2 и PAI1. В связи с этим, эндотелий канала Шлемма можно рассматривать не столько как механический фильтрационный барьер, сколько динамический материал, ответ которого на механическое напряжение ведет к формированию пор и, таким образом, регулирует сопротивление оттоку жидкости. Этот процесс нарушается при глаукоме. Таким образом, было показано, что регуляция жесткости клеток канала Шлемма и ее воздействия на формирование пор является перспективной стратегией лечения глаукомы.

А.Л. Братцева

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Геномный и транскриптомный анализ островков Лангерганса человека выявил новые гены, влияющие на обмен глюкозы

Global genomic and transcriptomic analysis of human pancreatic islets reveals novel genes influencing glucose metabolism. João Fadista, Petter Vikman, Emilia Ottosson Laakso et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13924–13929.

Сахарный диабет II типа является одной из самых серьезных глобальных медицинских проблем. Его развитие связано с дисфункцией бета-клеток островков Лангерганса в поджелудочной железе, однако детальный механизм не раскрыт. Известно, что с этой болезнью ассоциированы десятки геномных локусов, в число которых входят не только гены, но и некодирующие участки. Вероятно, предрасположенность к диабету II типа связана не столько с нарушениями структуры белков, сколько с особенностями экспрессии генов, кодирующих эти белки. Большую помощь в изучении этого феномена может принести тонкое и детальное исследование транскриптома островков Лангерганса, с учетом индивидуальную изменчивости пациентов. Такое исследование было проведено на материале, взятом от 89 умерших доноров, как страдавших при жизни диабетом II типа разной степени тяжести, так и страдавших им вовсе. В результате анализа прочитанных транскриптомов был составлен список участков генома, особенности экспрессии и (или) сплайсинга которых, вероятно, влияют на секрецию инсулина и на содержание глюкозы в крови. При этом показано или подтверждено значение для развития диабета II типа нескольких белков, таких, как трансмембранный транспортер цинка SLC30A8 и глюкозо-6-фосфатаза. Выявлены и важные примеры коэкспрессии, например между геном транскрипционного фактора PFX3 и геном глюкокиназы, мутации которого заведомо связаны с диабетом. Убедительно подтверждено предположение, что на экспрессию генов, связанных с диабетом II типа, могут влиять однонуклеотидные полиморфизмы в некодирующих участках. Поэтому на основании анализа генома доноров создан список таких участков. Кроме того, подтверждена возможность участия в патогенезе диабета больших некодирующих РНК (large intervening non-coding RNA, lincRNA). Выявлена коэкспрессия одной из таких РНК с генами нескольких белков, играющих важную роль в функционировании островков Лангерганса. Таким образом, в случае сахарного диабета II типа путь от составляющих генетической изменчивости до патологического фенотипа исключительно сложен. Никакого «гена диабета II типа» не существует — свой вклад могут внести многие гены, влияющие как на секрецию инсулина, так и на метаболизм глюкозы и, кроме того, взаимодействующие между собой в степени, которой нельзя пренебрегать. Список локусов, способных участвовать в этом взаимодействии, теперь значительно пополнен.

С.А. Ястребов

## Естественные инвариантные Т-киллеры служат экстраваскулярным цитотоксическим барьером, препятствующим заражению суставов боррелиозом Лайма

Invariant natural killer T cells act as an extravascular cytotoxic barrier for joint-invading Lyme Borrelia. Woo-Yong Lee et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13936–13942.

Разнося по тканям и клеткам организма кислород и питательные вещества, кровеносная система неизбежно оказывается основным разносчиком патогенных микроорганизмов и нуждается в постоянном иммунном надзоре. Одним из наиболее распространенных патогенов, вызывающих артрит суставов у человека, является проникающая в сустав из кровяного русла спирохета *Borrelia burgdorferi*. До сих пор считалось, за иммунный надзор над заражением суставов отвечают XCR6-GFP+ клетки, составляющие 70 % естественных инвариантных Т-киллеров (iNKT) и обнаруживавшиеся, главным образом, внутри кровеносных сосудов печени. В отличие от макрофагов, способных находить, фагоцитировать и разрушать патогены, эти iNKT клетки не способны к связыванию с живыми патогенами, и активируются только в ответ на появление на макрофагах печени, фагоцитирующего патоген, бактериальных гликолипидов, узнаваемых iNKT клетками благодаря присутствию антигена CD1d. Однако, недавно было показано, что iNKT клетки продуцируют гранзим В — молекулу, используемую другими клетками иммунной системы для уничтожения раковых клеток и грибов. В настоящей работе, используя двойной лазерный многоканальный спиннинг-диск для прижизненной микроскопии суставов, исследовали CXCR6-GFP клетки кровеносной системы коленного сустава мыши и человека. Эти клетки, также составляющие 60–70% iNKT, были обнаружены не внутри сосудов, а на их наружной поверхности и, в меньшей степени, в экстраваскулярном пространстве. Они быстро реагировали на появление таких патогенов, как спирохета *B. burgdorferi*, проникающая в сустав и вызывающая артрит Лайма, и были способны непосредственно связываться с живыми патогенами, причем, в отличие от XCR6-GFP+ клеток, блокада CD1d антигена не влияла на их цитотоксическую и цитолитическую активность. Наблюдения *in situ* показали, что CXCR6-GFP клетки связываются с *B. burgdorferi* на наружной поверхности сосуда, а проникновение патогена в ткань сустава пресекается его уничтожением вступившими с ним в контакт экстраваскулярными iNKT посредством гранзим-зависимого цитолиза. Прямое взаимодействие экстраваскулярных iNKT с патогеном подтверждается наблюдениями *in vitro* на iNKT клетках печени и селезенки. Таким образом, критическую роль в иммунном надзоре за здоровьем сустава играет впервые обнаруженный цитотоксический барьер из экстраваскулярных iNKT, что объясняет резкое усиление патогенеза под действием *B. burgdorferi* в коленном суставе мышей с дефицитом iNKT. Возможно, что аналогичное объяснение имеет повышенная чувствительность к этому патогену у человека, ввиду меньшей концентрации iNKT в его коленном суставе.

В.Г. Черданцев

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Некроз нервных клеток регулируются консервативным хроматин-ремоделирующим каскадом

Neuronal necrosis is regulated by a conserved chromatin-modifying cascade. Kai Liu, Lianggong Ding, Yuhong Li, Hui Yang, Chunyue Zhao, Ye Lei, Shuting Han, Wei Tao, Dengshun Miao, Hermann Steller, Michael J. Welsh, Lei Liu. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13960–13965.

Некроз нейронов, вызванный избыточным притоком кальция, часто наблюдается при таких разрушительных нейродегенеративных заболеваниях как инсульт, травма мозга и болезнь Альцгеймера. Длительное время некротические процессы считались стохастическими и не имеющими генетических регуляций, что не способствовало разработке фармакологических средств, препятствующих гибели клеток от этой причины. В данной работе была создана и изучена модель нейронного некроза, вызванного избыточным уровнем кальция, у дрозофилы. Для моделирования избыточного притока  $Ca^{2+}$  была создана трансгенная линия дрозофил, у которых экспрессировались крысиные глутаматные рецепторы 1 Lurcher (UAS-GluR1Lc), что создавало непрерывно открытые мембранные каналы с высокой проницаемостью для кальция. Предварительно, было показано, что значительная экспрессия таких «подтекающих» каналов приводит к развитию некроза у фоторецептивных клеток дрозофилы. Временные рамки запуска процессов некроза у трансгенных дрозофил определялись температурным режимом. В дальнейшем был проведен генетический скрининг тех протеинкиназ, про которых было известно, что они играют важную роль в процессах некроптоза. Было получено 289 доступных мутантных линий, содержащих в сумме 222 гена киназ. После тестирования 42 линий было установлено, что гетерозиготные мутанты по генам семи киназ демонстрируют восстановительные эффекты. Дальнейшее исследование было сфокусировано на киназе JIL-1, гомологе митоген- и стресс-активируемой протеинкиназы 1/2 у дрозофилы, поскольку известно, что она является киназой гистонов, регулирующей ремоделирование хроматина. Было обнаружено, что JIL-1/митоген- и стресс-активируемая протеинкиназа 1/2 является регулятором некроза нейронов, действующим через фосфорилирование гистона H3 серина 28 (H3S28ph). Была также установлена роль NMDA рецепторов в активации JIL-1/митоген- и стресс-активируемой протеинкиназы 1/2. Введение МК-801 — блокатора NMDA рецепторов, подавляло увеличение H3S28ph. Были также идентифицированы дальнейшие процессы JIL-1/PRC1/Trx каскада, а именно, замещение ингибиторного комплекса 1 поликомб (polycomb repressive complex 1, PRC1) и активация транскрипционного фактора триракс (Trx). Роль каскада JIL-1/PRC1/Trx в процессах некроза, запущенного глутаматом, была исследована также у млекопитающих на культуре крысиных кортикальных нейронов и на крысиной модели ишемии мозга. Было установлено, что и в этих условиях данный каскад активируется, а его подавление приводит и к подавлению процессов некроза *in vitro* и *in vivo*. Таким образом, некроз нервных клеток стереотипичным образом регулируются и у насекомых, и у млекопитающих. Регуляция некроза осуществляется посредством хроматин-ремоделирующего каскада, механизмы которого являются, таким образом, биомаркерами некротического процесса и потенциальными мишенями для терапевтических воздействий.

О.Е. Сварник

## Фосфорилирование GluK2 по тирозину усиливает ответ на ишемию мозга, связанный с каинатными рецепторами

Tyrosine phosphorylation of GluK2 up-regulates kainate receptor-mediated responses and downstream signaling after brain ischemia. Qiu-Ju Zhu, Fan-Shu Kong, Hao Xu, Yi Wang, Cai-Ping Du, Chang-Cheng Sun, Yong Liu, Ting Li, Xiao-Yu Hou. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13990–13995.

Глутамат — основной возбуждающий нейромедиатор головного мозга. Его пре- и постсинаптическое действие опосредуется, в частности, тетрамерными инотропными каинатными рецепторами (КР). Последние широко распространены в центральной нервной системе млекопитающих, в частности в гиппокампе, где они участвуют в синаптической передаче сигналов, поддержании нейрональной пластичности и эксайтотоксичности. Существует 5 типов составляющих их субъединиц: KA1, KA2 и GluR5–GluR7. КР могут быть гомо- или гетеротетрамерами из GluK1–3, а могут сочетать все типы субъединиц. Ишемический инсульт вызывает гиперактивацию постсинаптических КР, нейродегенерацию и последующие неврологические расстройства. Ответы КР могут уливаться Src-киназами (с-Src). Киназы с-Src составляют самое большое семейство нерцепторных тирозинкиназ и широко экспрессируются в мозге. После ишемии активность с-Src растет в различных его частях, в том числе в гиппокампе, поэтому в данной работе была оценена их роль в регуляции функционирования КР. Для этого авторы изучили эффект их специфических ингибиторов PP2 и SU6656 на мембранный ток, вызванный каиновой кислотой в культуре первичных гиппокампальных нейронов. Чтобы выделить именно каинат-зависимые токи, кислоту подавали вместе с антагонистом AMPA-рецепторов GYKI-52466. Методом patch-clamp в целоклеточной конфигурации было обнаружено постепенное падение каинатных токов по мере добавления PP2. В модели на крысах, в ответ на кратковременную ишемию и последующую длительную реперфузию мозга, с-Src быстро фосфорилирует GluK2-субъединицу КР в гиппокампе по тирозину в положении 590 (Y590). Как следствие, происходит увеличение общего тока через мембрану клетки и приток кальция, что является основным механизмом эксайтотоксичности. Это, в свою очередь, способствует эндоцитозу GluK2 и активации JNK3-киназы, ответственной за постишемическую гибель нейронов. Добавление PP2 или SU6656 ослабляло связь между GluK2 и с-Src и снижало вероятность фосфорилирования. Важно отметить, что это связывание стимулировалось как каинатом, так и NMDA, что говорит о значимости как КР, так и NMDA-рецепторов в реакции мозга на ишемию. Для определения роли с-Src в функционировании GluK2-содержащих КР авторы статьи использовали культуру клеток HEK293. В ней стимулировалась гиперэкспрессия активной и неактивной с-Src (активирующихся каинатом и глутаматом) совместно с GluK2 дикого типа в составе КР. Входящий ток при добавлении глутамата при этом наблюдался только при гиперэкспрессии активных с-Src. В случае нокадауна GluK2 у крыс, в ответ на ишемию, не отмечалась нейродегенерация в CA1-регионе гиппокампа, а мутация отдельного остатка Y590 снижала мембранный ток и увеличение внутреннего уровня кальция в ответ на каинат. Добавление селективного антагониста GluK2-содержащих рецепторов (NS-102) снижало мембранный ток после добавления каината, что подтверждает функциональную важность GluK2. Таким образом, фосфорилирование GluK2 Src-киназой после ишемии мозга открывает КР-зависимые каналы и вызывает апоптоз нейронов через эндоцитоз GluK2 и последующую активацию JNK3-с-Jun пути.

А.И. Ташкеев



# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Регуляция амплитуды сигнала тирозинкиназного рецептора с помощью фосфатазы PHLPP

Pleckstrin homology domain leucine-rich repeat protein phosphatases set the amplitude of receptor tyrosine kinase output. Reyes G., Niederst M., Cohen-Katsenelson K. et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. E3957–E3965.

Тирозинкиназные рецепторы (RTKs) запускают множество клеточных процессов, в том числе рост и пролиферацию клеток. Избыточное нарастание внутриклеточного сигнала, запускаемого RTKs, способно привести к развитию рака. Причиной этого может являться нарушение эпигенетического контроля экспрессии RTK, который осуществляется посредством обратимой модификации гистонов. Фосфорилирование гистонов играет ключевую роль в запуске процессов модификации других типов и, следовательно, напрямую задает уровень экспрессии генов. Уже показано, что фосфатазы PHLPP (pleckstrin homology domain leucine-rich repeat protein phosphatase) осуществляют активацию онкосупрессивных сигнальных путей, дефосфорилируя специфические киназы. Семейство PHLPP представлено двумя генами: PHLPP1 и PHLPP2. В данной работе было показано, что фосфатазы семейства PHLPP подавляют экспрессию RTKs путем, независимым от дефосфорилирования соответствующих киназ-мишеней, так как подавление экспрессии осуществляется путем дефосфорилирования гистонов. В клеточных линиях, нокаутных по PHLPP1, повышается уровень экспрессии тирозинкиназного рецептора EGFR. Экспрессия EGFR частично восстанавливалась при введении PHLPP1β дикого типа. Введение фермента без каталитической активности или без LRR-сегмента не приводило к уменьшению экспрессии EGFR, тогда как делеция PH-, disheveled- или PDZ-доменов стимулировала его экспрессию. Подавление экспрессии гена PHLPP1 также сопровождалось повышением уровня экспрессии других типов тирозинкиназных рецепторов — INSR и PDGFR. Одновременное подавление экспрессии PHLPP1 и PHLPP2 повышало экспрессию EGFR эффективнее, чем по отдельности. Подавление экспрессии EGFR посредством PHLPP2 не сопровождалось непосредственным дефосфорилированием мишени данного фермента — киназы АКТ. Экспрессия PHLPP не связана с подавлением ферментативной активности EGFR. Белки PHLPP не повлияли на кривую дозовой зависимости для gefitiniba (ингибитора активного центра EGFR), что подтвердило отсутствие влияния PHLPP на структуру рецептора. Радиоактивное мечение рецептора показало, что активность PHLPP связана с повышением скорости синтеза EGFR и не связана со скоростью его деградации. Далее было показано, что PHLPP не влияет на стабильность мРНК рецептора. Полученные данные позволяют сделать вывод, что PHLPP подавляет синтез EGFR на стадии транскрипции. Анализ модификаций гистонов в клетках с подавленной экспрессией PHLPP показал также селективное увеличение уровня ацетилирования гистонов, ассоциированных с промоторами RTKs, что означает повышенную активность данных промоторов. Наконец, методом иммунопреципитации хроматина удалось выявить ко-локализацию активных промоторов RTKs и ферментов PHLPP. Таким образом, результаты данной работы раскрывают неизвестный ранее механизм, посредством которого ферменты семейства PHLPP подавляют амплитуду сигнала, запускаемого факторами роста. Исключительное значение PHLPP в регуляции сигналинга RTKs позволяет назвать фосфатазы данного семейства одними из ключевых онкосупрессивных агентов, вырабатываемых клеткой.

Р.А. Марыгин

## Липиды сыворотки крови человека как клинические и генетические маркеры

Genetic, anatomic, and clinical determinants of human serum sterol and vitamin D levels. Ashlee R. Stiles, Julia Kozlitina, Bonne M. Thompson, Jeffrey G. McDonald, Kevin S. King, David W. Russell. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. E4006–E4014.

Сыворотка крови человека очень богата липидами, совокупность которых — липидом — включает сотни разнообразных соединений. Медицинский центр в Далласе провел исследование сывороточного липидома у 3 230 пациентов разного пола и возраста, в котором концентрации отдельных липидов определялись методом масс-спектрометрии. Исследование было сфокусировано на двух группах липидов: стеролах и производных жирорастворимого витамина D (точнее, ряда веществ, объединяемых этим названием). Были изучены концентрации более чем 60 соединений, 29 из которых стабильно присутствовали в крови всех пациентов, а остальные оказались более редкими. При этом разница концентраций между индивидами для некоторых веществ достигала нескольких тысяч раз. Обработка данных вполне ожидаемо показала наличие корреляций структуры липидома с возрастом, полом, этнической принадлежностью, заболеваниями и генетическими особенностями людей. Например, концентрация трех липидов, являющихся промежуточными продуктами в синтезе желчных кислот, оказалась значимо ниже у женщин, чем у мужчин. Концентрация одного из производных витамина D<sub>3</sub> оказалась высокой у лиц европейско-американского происхождения, промежуточной у испаноязычных и самой низкой у афроамериканцев. Уровень 24-гидроксистерола (известного также как церебростерол) умеренно, но также значимо коррелирует с объемом серого вещества мозга: этот липид синтезируется ферментом, содержащимся в нейронах, и оттуда поступает в кровь. Отдельно был обработан массив данных о корреляциях между уровнем содержания разных групп липидов; такая корреляция чаще всего бывает положительной и проявляется, когда несколько липидов связаны с одним и тем же метаболическим путем, хотя иногда она связана и с общими механизмами транспорта. Попутно у пациентов измерялась экспрессия генов, продукты которых связаны с синтезом липидов, и уровень экспрессии тоже сопоставлялся с уровнем тех или иных липидов в сыворотке. Таким путем было выделено 16 геномных локусов, состояние которых значимо влияет на уровни некоторых липидов (как стеролов, так и производных витамина D). Особенно сильным эффектом обладает локус CYP39A1, который находится в 6-й хромосоме и кодирует один из ферментов синтеза витамина D. Этот локус характеризуется множественным аллелизмом, поэтому и мутации в нем, и колебания его экспрессии приводят к изменениям концентраций сразу нескольких липидов из группы оксистеролов. Таким образом, липидом сыворотки крови является богатейшим источником информации о состоянии организма человека, о его метаболизме и в некоторой степени даже о его генетике.

С.А. Ястребов

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Макрофагальная аргиназа-1 подавляет рост бактерий и патологические процессы в гипоксических туберкулезных гранулемах

Macrophage arginase-1 controls bacterial growth and pathology in hypoxic tuberculosis granulomas. María A. Duque-Correa et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. E4024–E4032.

Гранулемы в легких развиваются при инфекции, вызванной *Mycobacterium tuberculosis* и представляют собой структуры, состоящие из макрофагов и специфичных Т-клеток. Выработка оксида азота (NO) макрофагами гранулемы путем экспрессии NO-синтазы-2 (NOS2) с использованием L-аргинина и кислорода — главный механизм защиты от микобактерий. Тем не менее, в гранулемах часто создаются условия гипоксии, препятствующие уничтожению бактерий с помощью NOS2. Аргиназа-1 (Arg1) также перерабатывает L-аргинин, но не использует кислород в качестве субстрата. Известно, что этот фермент регулирует активность NOS2. При других заболеваниях, также связанных с образованием гранул, Arg1 выполняет дополнительные функции регуляции Т-клеток и восстановления тканей, независимо от супрессии NOS2. Неизвестно, проявляет ли Arg1 эти свойства в гипоксических участках туберкулезных гранул. Для изучения этого вопроса в данной работе использовали гранулемы инфицированных мышей с нокаутом *Nos2*. Методом иммуноблоттинга оценивали уровень экспрессии Arg1. Экспрессирующие его клетки были обнаружены преимущественно в некротических казеозных гранулемах, причем у мышей с заблокированным интерфероном IFN- число Arg1-положительных гранул было выше, чем без блокирования. При выявлении гипоксических клеток с помощью окрашивания пимонидазолом, удалось установить, что Arg1-положительные клетки локализуются преимущественно вблизи гипоксических клеток в центре гранул. Путем окрашивания клеток антителами к Arg1 и маркеру макрофагов CD68 была продемонстрирована коэкспрессия этих двух белков. Arg1, не коэкспрессирующийся с CD68 в некротических ядрах гранул, имеет, вероятно, внеклеточную локализацию, что связано с интенсивным некрозом макрофагов и низкой плотностью клеток в этих участках. Окрашивание клеток антителами к маркерам различных иммунных клеток подтвердило, что Arg1 экспрессируется преимущественно макрофагами. Нокаут Arg1 в макрофагах привел к обострению патологических эффектов и развитию бактериальной инфекции. Гистологический анализ на 56 день после инфекции выявил значительное увеличение гранул у мышей с двойным нокаутом Arg1 и Nos2. При блокировании IFN- у этих мышей наблюдался очень интенсивный протеолиз в легких, увеличение размеров гранул и резкое увеличение числа бактерий. Экспрессия Arg1 в участках гранул с гипоксией коррелировала с пониженной интенсивностью пролиферации Т-клеток. Примечательно, что уровень экспрессии Ki-67 в норме снижен в Т-клетках вокруг некротического ядра (где макрофаги экспрессируют Arg1), но повышен в этих клетках при двойном нокауте. Корреляция градиента экспрессии Ki-67 с экспрессией Arg1 наблюдалась только в некротических гранулемах, что говорит о влиянии Arg1 на экспрессию Ki-67 и о роли Arg1-зависимой регуляции Т-клеточного ответа в развитии заболевания. Полученные результаты позволяют утверждать, что Arg-1 играет ключевую роль в сопротивлении организма туберкулезной инфекции при потере эффективности NOS2 из-за гипоксии. Регуляция активности Arg1 является поэтому перспективным подходом к лечению туберкулеза.

А.Л. Братцева

## Постепенный рост гетероплазмии митохондриальной ДНК по мутации 3243A>G приводит к внезапному перепрограммированию транскрипции в человеческих клетках

Progressive increase in mtDNA 3243A>G heteroplasmy causes abrupt transcriptional reprogramming. Martin Picard, Jiangwen Zhang, Saegge Hancock et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. E4033–E4042.

Мутации в человеческой митохондриальной ДНК (мтДНК) могут привести к целому спектру мультисистемных болезней, например, аутизму, диабету, болезням Альцгеймера и Паркинсона. В отличие от хромосомных генов, которые присутствуют в клетке только в двух копиях, мтДНК может быть представлена сотнями и даже тысячами копий. Изменение в процентном соотношении мутантной и нормальной мтДНК получило название гетероплазмии. Мутация в митохондриальной лейциновой транспортной РНК, вызванная заменой 3243A>G, является наиболее распространенной патогенной мутацией в человеческой мтДНК. Для исследования природы фенотипических изменений, возникающих в результате мутации 3243A>G, авторы сконструировали гибриды соматических клеток, которые содержали разный уровень гетероплазмии мтДНК по этой мутации. В полученных клетках были исследованы изменения клеточного фенотипа, а также (при помощи секвенирования РНК) ядерного и митохондриального транскрипционного профиля. Ранее на дрожжах, нематодах и клеточных системах млекопитающих было показано, что митохондриальная дисфункция может приводить к изменению экспрессии ядерных генов. В настоящей работе авторы продемонстрировали такой же эффект на клетках человека, впервые показав доз-зависимую динамику транскрипционного и клеточно-адаптивного ответа на гетероплазмию мтДНК. Увеличение уровня мутации 3243G приводит к уменьшению размеров клеток, нарушению дыхания из-за уменьшения электронного транспорта в митохондриях, и к изменению структуры митохондрий (в частности, при формировании крист). Кроме того, увеличение уровня гетероплазмии мтДНК приводит к транскрипционным изменениям в клетке. При этом уменьшается доля митохондриальной РНК в общем количестве клеточной РНК и изменяется уровень транскрипции целого ряда митохондриальных и ядерных генов: собственно мутантного гена лейциновой тРНК, генов гликолиза, генов антиоксидантных и окислительно-восстановительных регуляторных систем, а также генов, кодирующих шапероны, белки теплового шока, белки эндоплазматического ретикулума, и ферменты, такие как супероксид дисмутаза. Изменение уровня гетероплазмии влияет на Ca<sup>2+</sup>-зависимый гомеостаз в митохондриях и продукцию белков, участвующих в цикле трикарбоновых кислот. Нарушение синтеза метилтрансфераз (DNMT1, DNMT3A и DNMT3B), в свою очередь, приводит к нарушению метилирования, что негативно влияет на регуляцию состояния хроматина и таким образом нарушает синтез ядерных генов. Одновременно нарушается синтез протеин-киназ, целого ряда транскрипционных факторов и регуляторов. Полученные авторами данные говорят о том, что изменение гетероплазмии мтДНК по одной мутации (например, с 20% до 60%) приводит к глубоким изменениям в клетке. Традиционный медицинский взгляд на генетические болезни часто опирается на простые менделеевские правила наследования, однако представленная статья еще раз демонстрирует, что стохастическая и количественная генетика вносит огромный вклад в генетическую сложность метаболических и дегенеративных болезней, равно как и в процесс старения.

Е.А. Кутукова

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Эволюция устойчивости опухолевых клеток к ибрутинибу при хронической лимфомной лейкемии

Evolution of ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia (CLL). N.L. Komarova, J.A. Burger, D. Wodarza. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13906–13911.

Хроническая лимфомная лейкемия (ХЛЛ) — наиболее часто встречающийся тип лейкемии в Западном полушарии. Она характеризуется экспансией зрелых моноклональных CD5+CD23+ В-клеток в периферический кровоток, также как в лимфатические узлы и костный мозг. Это связано с патологиями В-клеточного рецептора (BCR), который поддерживает выживание и рост опухолевых В-клеток. Для передачи сигнала BCR необходима тирозинкиназа Bruton (ВТК). Ибрутиниб — это белок, являющийся ингибитором ВТК, инактивирующий тирозинкиназу через необратимое ковалентное связывание с Cys-481 в ее АТФ-связывающем домене. Ибрутиниб дают пациентам перорально в течение длительного времени (около 3 лет подряд), и у большинства пациентов возникают длительные ремиссии. На доклинических моделях показали, что ибрутиниб ингибирует выживаемость и пролиферацию клеток ХЛЛ, а также направленную миграцию клеток лейкемии под влиянием тканевых хемокинов (CXCL12, CXCL13), отвечающих за хоминг, и интегрин-опосредованную адгезию клеток. У пациентов с ХЛЛ ибрутиниб вызывает перераспределение резидентных клеток ХЛЛ в периферический кровоток с быстрым выходом опухолевых клеток из увеличенных лимфатических узлов с повышением лимфоцитоза. Однако точечные мутации в сайте связывания ибрутиниба с BCR приводят к устойчивости опухолевых клеток к препарату. Целью исследования было определить на основе ранее измеренных параметров заболевания, можно ли использовать математические модели для прогнозирования эволюционной динамики устойчивости таких мутантов к ибрутинибу при отсутствии лечения и при ибрутинибовой терапии, и предсказать, как долго можно держать ХЛЛ под контролем при лечении ибрутинибом. Вычислительное моделирование показывало, что ВТК-мутанты существуют в опухолевой ткани еще до начала лечения препаратом, хотя они составляют явное меньшинство среди клеток опухоли, и детектируемое количество резистентных клеток оказывается очень низким: через 300 дней после начала лечения только 1,5% клеток опухоли являются мутантными. Было также установлено время, в течение которого число резистентных клеток вырастают до детектируемого уровня. Исследователи прогнозируют, что оно может сильно варьировать в зависимости от роста и отмирания одного клона ХЛЛ клеток. Однако для отдельного пациента это время может быть определено с высокой точностью, как и время формирования устойчивости к лекарству для каждого пациента: оно зависит от скорости размножения мутантных клеток и от размера опухоли в начале лечения. Кроме того, модель способна предсказать, может ли предшествующая хемотерапия опухоли продлить ее выживание без прогрессирования с применением ибрутиниба. Наконец, после введения в модель данных о развитии опухоли во время лечения, получены оценки, что при отсутствии лечения устойчивые мутанты могут иметь небольшое (<2%) адаптивное преимущество по сравнению с чувствительными к лекарству клетками: усиление внутриклеточного тока кальция и повышенная активация некоторых сигнальных путей могут, по-видимому, повысить выживаемость мутантных клеток.

П.А. Суязова

## Преимплантационный фактор способствует нейропротекции путем воздействия на микроРНК let-7

Prelimplantation factor promotes neuroprotection by targeting microRNA let-7. M. Muellera, J. Zhoua, L. Yanga, Y. Gaoa, F. Wua, A. S. Jeing, D. Surbekb, E.R. Barneah, M. Paidasa, Y. Huang. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13882–13887.

Преимплантационный фактор PIF, вырабатываемый в растущем эмбрионе млекопитающих и поступающий в кровеносную систему матери, вовлечен в формирование так называемой материнской иммунной толерантности и способствует имплантации бластоцисты на ранних сроках беременности. Предыдущие исследования показали, что синтетический аналог этого пептида (sPIF), состоящий из 15 аминокислот, обладает нейропротекторным эффектом и может применяться для лечения таких расстройств, как церебральный паралич, эпилепсия и нарушения развития нервной системы. Однако молекулярный сигнальный механизм эффектов, вызываемых PIF, до конца не изучен. Показано, что sPIF млекопитающих ингибирует в нервных и иммунных клетках мыши и в крысиной модели гипоксийно-ишемического повреждения мозга биогенез широко экспрессируемой в ЦНС микроРНК let-7, являющейся регулятором транскрипции, активирующей Toll-like рецептор 7 и индуцирующей гибель клеток. Известно, что помимо PIF, развивающийся эмбрион также секретирует некодирующую РНК H19, которая снижает доступность let-7. Процессинг let-7 стимулируется белком KH-типа (KHSP), регулирующим сплайсинг в цитоплазматическом комплексе Dicer. Кроме того, в развивающемся эмбрионе секретируются PIF и H19, способные регулировать экспрессию let-7. Целью данного исследования стало выяснение сигнального механизма этого воздействия. Установлено, что с увеличением времени воздействия и дозы, sPIF снижает уровень let-7 у культурах мышинных клеток нейробластомы (линии N2a), макрофагов RAW264.7 и микроглии BV-2. Известно, что расположенная в макрофагах и эпителиальных клетках микроРНК let-7 участвует в защите организма от бактериальных патогенов: изменения в ней происходят при участии Toll-like рецепторов 4 (TLR4), взаимодействующих с липополисахаридами (LPS) в клеточных стенках бактерий. На тех же клеточных линиях было показано, что экспрессия TLR4 необходимо для опосредуемой sPIF репрессии let-7. Так как известно, что активация TLR4 ведет к увеличению уровня белка KHSP, авторы предположили, что он является связующим звеном в этом процессе. Действительно, было выяснено, что в нервных и иммунных клетках мышей KHSP блокируется на посттрансляционном уровне в присутствии sPIF через TLR4, путем дестабилизации его структуры. Уже было известно, что KHSP является субстратом для фосфорилирования PI3K/AKT и этот процесс активируется стимуляцией TLR4. Оказалось, что, при ингибировании PI3K/AKT-фосфорилирования в присутствии sPIF уровень let-7 не снижается. Этим доказывается, что процесс фосфорилирования PI3K/AKT участвует в дестабилизации белка KHSP, и таким образом влияет на уровень let-7. Исследование на модели *in vivo* показало, что sPIF обеспечивает защиту нейронов от гибели и снижает воспаление, связываясь с нейрональными и глиальными клетками, что достигается путем одновременного снижения уровня let-7 и увеличения уровня цитокина IL-10, обладающего противовоспалительным действием. В итоге, исследование выявило механизм нейропротекторного и иммуномодулирующего эффектов искусственного аналога PIF как *in vitro*, так и *in vivo*.

П.А. Суязова



# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Эндокринизация ФРФ1 создает мощный неоморфный эффект повышения чувствительности к инсулину

Endocrinization of FGF1 produces a neomorphic and potent insulin sensitizer. Jae Myoung Suh, Johan W. Jonker, Maryam Ahmadian et al. Nature. 2014. Vol. 513. No 7519. P. 436-439.

Одной из актуальных проблем современной медицины является терапия инсулинрезистентного сахарного диабета II-го типа. Целью данного исследования была разработка способов повышения чувствительности клеток-мишеней к инсулину при сахарном диабете II-го типа. Фактор роста фибробластов 1 (ФРФ1) является регулятором, действующим по аутокринному или паракринному механизму. Связывание с гепарансульфат протеогликанами предотвращает высвобождение этого фактора в кровеносное русло. Фактор ФРФ1 известен своей митогенной активностью. Однако у мышей с выключенным геном ФРФ1 и находящихся на диете с высоким содержанием жиров, развивается инсулинорезистентность. Следовательно, одной из возможных биологических функций ФРФ1 является регуляция гомеостаза. Авторы показали, что парентеральное введение мышам страдающим сахарным диабетом одной дозы рекомбинантного фактора роста фибробластов 1 (рФРФ1) вызывает инсулин-зависимое снижение концентрации глюкозы в крови, которое является дозо-зависимым, но не ведет к гипогликемии. Продолжительное назначение рФРФ1 приводило к инсулин-зависимому увеличению поглощения глюкозы клетками скелетной мускулатуры и подавляло образование глюкозы в печени, повышая чувствительность всего организма к инсулину. При этом поддерживаемое снижение концентрации глюкозы в сыворотке крови и повышение чувствительности к инсулину не сопровождалось развитием таких побочных эффектов, как ожирение, печеночный стеатоз, и нарушение структуры костной ткани, известных при инсулин-сенситизирующей терапии. Авторам удалось также показать, что способность ФРФ1 вызывать снижение концентрации глюкозы в сыворотке крови может проявляться независимо от его митогенной активности и опосредоваться, через пути передачи сигнала, инициированные связыванием с рецептором ФРФ1. Итак, авторами был выявлен неожиданный неоморфный, повышающий чувствительность всего организма к инсулину эффект экзогенного, не митогенного, ФРФ1 человека, что имеет большой терапевтический потенциал при пероральном применении в лечении инсулин-резистентного сахарного диабета II-го типа. Предложенный способ имеет ряд преимуществ перед применяемыми в настоящее время оральными препаратами, такими как тиазолидиндионы, характеризующимися высокой эффективностью, однако имеющими существенные побочные эффекты — ожирение, нарушение структуры костной ткани и сердечная недостаточность. Тиазолидиндионы оказывают свое воздействие через связывание с ядерным рецептором-гамма, активируемым пролифератором пероксисом (PPAR $\gamma$  — peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$ ), контролирующим индукцию целого набора генов, кодирующих белки, ответственные за чувствительность к инсулину и липогенез. В жировой ткани данный рецептор участвует в регуляции экспрессии факторов роста семейства ФРФ, чем и был вызван интерес авторов к нему.

Н.Т. Молдогазиева

## Об отсутствии онкогенного белка Notch1 в Т-клетках, резистентных к действию ингибитора PI3K, при лейкемии

Loss of oncogenic Notch1 with resistance to a PI3K inhibitor in T-cell leukaemia. Monique Dail, Jason Wong, Jessica Lawrence et al. Nature. 2014. Vol. 513. No 7519. P. 512-516.

Одним из подходов при лечении злокачественных опухолей на поздних стадиях является комбинирование противораковых препаратов направленного действия. Несмотря на перспективность данного метода, последствия такой терапии не всегда предсказуемы. Поэтому исследования, направленные на установление взаимосвязей между ключевыми регуляторами сигнальных путей, очень актуальны в современной медицине. При Т-клеточном остром лимфобластном лейкозе (лейкемии, ОЛЛ), происходят мутации, которые нарушают регуляцию сигнальных путей, зависящих от онкобелка Notch1 и киназы PI3K. Однако взаимосвязь между Notch1 и PI3K до конца не изучена. Известно, что активация PI3K-зависимого пути ассоциируется с лекарственной устойчивостью. Были получены линии резистентных клеток мыши с Т-клеточным ОЛЛ, способные расти в присутствии 10-кратного избытка GDC-0941 (ингибитор PI3K). Для снижения в этих клетках количества продукта фосфорилирования PI3K требовалась гораздо более высокая концентрация GDC-0941, по сравнению с контролем. Показано, что в резистентных клонах снижена экспрессия внутриклеточного NICD-домена белка Notch1, а также снижена чувствительность клеток к соединению, участвующему в образовании NICD. Оценка эффективности действия GDC-0941 *in vivo* проведена на модельной системе, имитирующей Т-клеточный ОЛЛ у человека. Показано, что введение GDC-0941, а также совместное использование GDC-0941 с ингибитором киназы MEK (которая вовлечена вместе с PI3K в один регуляторный путь) способствует значительному увеличению продолжительности жизни подопытных мышей. Однако на продолжительность жизни мышей — вторичных реципиентов лейкемических клеток — ингибиторы PI3K и MEK не влияли. Таким образом, авторы получили лекарственно-устойчивые формы Т-клеточного ОЛЛ *in vivo*. Дальнейшие исследования выявили, что ген Notch1 резистентного вторичного Т-клеточного ОЛЛ содержит меньшее число мутаций (вплоть до их исчезновения) по сравнению с Notch1 первичного лейкоза родительской линии. У резистентных клонов, полученных *in vivo*, наблюдалось также значительное снижение уровня экспрессии NICD (в 61% случаев). Таким образом, лекарственная устойчивость Т-клеточного ОЛЛ характеризуется подавлением синтеза NICD и усиленной активацией PI3K-зависимого сигнального пути. Поэтому одновременное направленное воздействие на Notch1- и PI3K-зависимые пути повышает риск развития резистентной формы лейкоза. Схема, включающая в себя последовательное введение ингибитора Notch1-зависимого пути для подавления формирования клонов, мутантных по гену Notch1, с последующим ингибированием PI3K-зависимого пути, является более перспективной и щадящей в терапии этого заболевания.

Н.С. Петрова

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Алармин интерлейкин-33 стимулирует работу Т-регуляторных лимфоцитов в кишечнике

The alarmin IL-33 promotes regulatory T-cell function in the intestine. C. Schiering et al. Nature. 2014. Vol. 513. No 7519. P. 564–567.

Интерлейкин-33 является представителем обширного надсемейства цитокинов — сигнальных молекул иммунной системы. В составе группы воспалительных цитокинов, родственных интерлейкину-1-β, алармин интерлейкин-33 (IL-33) участвует в создании сигнала опасности в ответ на повреждение эпителия, например в кожных покровах, слизистой выстилке кишечника и других барьерных тканях. В кишечнике, в связи с постоянным присутствием комменсальных микроорганизмов, организму необходимы более тонкие механизмы регулирования баланса воспалительной иммунной реакции и иммунной толерантности к микробам. Повышенный уровень IL-33 в сыворотке крови и в эпителии кишечника ассоциирован с риском синдрома раздраженного кишечника — состояния, которое часто предшествует колиту либо раку толстого кишечника. Тем не менее, механизм участия IL-33 в патогенезе синдрома до сих пор не был изучен. На мышинной модели острого воспаления кишечника авторы изучили роль IL-33 в созревании тканеспецифичных регуляторных Т-лимфоцитов ( $T_{reg}$ ). Регуляторные Т-лимфоциты выполняют функцию подавления иммунного ответа Т-киллеров и Т-хелперов через ингибиторные контактные рецепторы и секрецию цитокинов; в они кишечнике участвуют в регуляции иммунной толерантности. Высокая экспрессия рецептора IL-33 молекулы ST2 была обнаружена на  $T_{reg}$ -клетках подслизистой толстого кишечника. Наличие молекулы ST2 способствует дифференцировке  $T_{reg}$  индуцированной цитокином TGF-β. Значительная часть  $T_{reg}$ -лимфоцитов коэкспрессирует, наряду с характеризующим популяцию транскрипционным фактором FOXP3, фактор GATA3, необходимый для развития Т-хелперов 2 типа. Именно у клеток с двойной экспрессией FOXP3/GATA3 обычно присутствует рецептор IL-33, причем селективный нокаут гена GATA3 в  $T_{reg}$ -клетках снижает уровень продукции ST2. Иммунопреципитация хроматина показала, что трансфактор GATA3, возрастающий при действии IL-33 на клетки, взаимодействует с РНК-полимеразой II, увеличивая экспрессию ST2-рецептора. Начало острого воспаления в мышинной модели колита коррелировало с началом секреции растворимого рецептора ST2 стромальными клетками кишечника, как это имеет место и у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Растворимый рецептор ограничивает сигналинг IL-33, поскольку работает как рецептор-ловушка, связывает IL-33 и не передает сигнал клетке. Результат полного блокирования сигналинга IL-33 отражает модель нокаута рецептора ST2. У мышей с таким генотипом в кишечнике накапливается меньше  $T_{reg}$ -клеток; снижена выработка FOXP3. В экспериментах *in vitro* такие  $T_{reg}$  суппрессируют функцию Т-лимфоцитов не хуже, но *in vivo* они не могут подавить воспаление при колите. Передача сигнала алармина IL-33 необходима для накопления тканеспецифичного фенотипа  $T_{reg}$ -лимфоцитов в условиях воспаления. При совместном действии интерлейкина-23, однако, кофакторная роль IL-33 для действия TGF-β исчезает, поскольку  $T_{reg}$ -клетки перестают экспрессировать GATA-3 и ST2. Механизмы сигналинга IL-33 и баланс между цитокинами IL-23 и IL-33 могут стать объектом более пристального изучения в терапии воспалительных заболеваний кишечника, в том числе аутоиммунных.

С.А. Касаця

## Роль нового INHAT-репрессора (NIR) в раннем развитии лимфоцитов

Novel INHAT Repressor (NIR) is required for early lymphocyte development. Chi A. Ma, Antonia Pusso, Liming Wu, Yongge Zhao, Victoria Hoffmann, Luigi D. Notarangelo, B. J. Fowlkes, Ashish Jain. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13930–13935.

Новый INHAT-репрессор (novel inhibitor of histone acetyltransferase repressor, NIR) проявляет активность ингибитора гистонацетилацетилтрансфераз и эффективно подавляет опухолевый супрессор p53. Ранее авторы данной работы показали, что экспрессия NIR и генов негомологичной рекомбинации подавляется в стимулированных В-лимфоцитах при эктодермальной дисплазии в сочетании с иммунодефицитом — заболевании, характеризующимся нарушением развития и функции зрелых лимфоцитов. Однако роль NIR в этом процессе окончательно не выяснена. Для изучения этого вопроса авторы производили делеции гена NIR в В- и Т-лимфоцитах, экспрессирующих CD2. Нокаут гена, кодирующего NIR, приводит к гибели мышей в эмбриональном развитии. Мыши с условным нокаутом гена рождались здоровыми, с нормальным весом, однако в возрасте 5-6 недель у них обнаруживали значительные дефекты развития тимуса: уменьшение в размере и плотности клеток и нарушение разграничения коркового и мозгового вещества. Делеция гена NIR строго в лимфоцитах привела к снижению числа CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>-timoцитов и отсутствию CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-timoцитов. Гомеостатическая пролиферация Т-клеток в селезенке у шестинедельных мышей с условным нокаутом была заметно подавлена. На периферии селезенки наблюдался недостаток B220<sup>+</sup>IgM<sup>+</sup> зрелых В-клеток. При этом анализ методом поточной цитометрии показал, что дифференцировка В-клеток в костном мозге блокируется на стадии перехода от очень незрелых B220<sup>+</sup>CD43<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup> клеток к B220<sup>+</sup>CD43<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>-клеткам. При условном нокауте в тимусе сохранялось нормальное количество DN3-клеток, но отсутствовали DN4-клетки, что говорит о блокировании дифференцировки между этими двумя стадиями. Кроме того, DN3-клетки, не экспрессирующие NIR, были более склонны к апоптозу, чем контрольные. При условном нокауте гораздо меньшее число DN3-клеток экспрессировало рецептор TCR- по сравнению с контролем. Впрочем, V(D)J-рекомбинация в таких клетках сохранялась, следовательно, NIR не участвует в регуляции этого процесса. При условном нокауте мелкие DN3E-клетки, находящиеся в фазе клеточного цикла G1, сохраняли свою численность, а численность DN3L-клеток (крупных, находящихся в фазах S и G2/M) снижалась. Это позволяет предположить, что с дефицитом NIR связана остановка клеточного цикла на стадии G1/S. Тем не менее, дефицит и NIR, и p53 не привел к уменьшению численности DN3L-timoцитов и блокированию их дальнейшей дифференцировке в дважды- и единожды-положительные тимоциты. Эти данные говорят о том, что дифференцировка блокируется из-за снижения численности клеток, экспрессирующих TCR-β, и, как следствие, несвоевременной активации p53 и остановки клеточного цикла. При этом В-клетки в костном мозге дифференцировались до стадии предшественников B220<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>. Полученные результаты означают, что NIR совместно с p53 контролирует формирование зрелых В- и Т-лимфоцитов. Эти результаты подтверждают значение NIR для развития Т- и В-лимфоцитов. Дальнейшее исследование белковых взаимодействий NIR может быть важным для понимания механизмов регуляции клеточного цикла, апоптоза и дифференцировки лимфоцитов.

А.Л. Братцева

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Система обратной генетики норовируса человека на плазмидной основе позволяет получить меченую дочернюю копию вируса, содержащую инфекционную геномную РНК

Plasmid-based human norovirus reverse genetics system produces reporter-tagged progeny virus-containing infectious genomic RNA. Kazuhiko Katayama, Kosuke Murakami et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. E4043–E4052.

Норовирус человека является одним из главных возбудителей гастроэнтерита во всем мире. Его геном представляет собой одноцепочечную положительную РНК, организованную в трех ORF (открытых рамках считывания). ORF1 кодирует неструктурный полипротеин, а ORF2 и ORF3 — основные белки капсида, VP1 и VP2 соответственно. Изучение репликации норовируса затруднено из-за невозможности накопления вируса в культуре клеток. В данной работе была разработана система обратной генетики, управляемая промотором млекопитающих, функционирующим независимо от хелперного вируса. Была клонирована последовательность генома штамма U201 геногруппы II.3 под контролем промотора млекопитающих фактора элонгации EF1 $\alpha$ . Клетки почек обезьяны COS7, при трансфекции плазмидой, содержащей полный геном, экспрессировали полипротеин ORF1. Вестерн-блоттинг через 24 часа после трансфекции показал, что полипротеин перерабатывается вирусными протеазами с образованием зрелых неструктурных вирусных белков и белков капсида. Методом конфокальной микроскопии была выявлена цитоплазматическая локализация этих белков. Белок RdRp диффундировал лучше, чем любой из следующих: N-концевой, НТФаза, 3А-подобный, геном-ассоциированный белок VPg (viral protein genome-linked) и протеаза (все они более плотно локализовались вблизи ядра). Окрашивание маркером ЭПР показало, что нерасщепленный полипротеин удерживается в ЭПР, а трансфекция плазмидой с последовательностью мутантной протеазы нарушала распределение и функции образующихся из полипротеина белков. Вновь синтезированная (субгеномная) РНК была охарактеризована методами нозерн-блоттинга и амплификации 5'- и 3'-концов. Выяснилось, что 5'-концевые последовательности этой РНК и исходной вирусной РНК совпали, что подтверждает нормальный ход репликации вируса. Иммунофлуоресцентное окрашивание клеток с полногеномной трансфекцией показало, что субгеномная РНК кодирует белки VP1 и VP2, причем экспрессируются они только при условии экспрессии VPg. Вирусные частицы, произведенные трансфицированными клетками, содержали полную геномную ДНК вируса и обладали той же плотностью градиентов хлорида цезия, что и нативные вирусные частицы. В клетках, трансфицированных геномной РНК из вирионов, иммунофлуоресцентное окрашивание выявило собранный в гранулы VPg. Таким образом, введенная РНК кодировала неструктурные белки. Эта система была также использована для стимулирования репликации РНК норовируса мышей, что привело к успешному образованию вирионов. Репортерная конструкция с GFP с геном GFP в ORF1 позволила получить полные вирионы с РНК, связанной с VPg. Энкапсидированная GFP-маркированная РНК из вирионов была снова успешно введена в клетки и успешно в них реплицировалась с экспрессией капсидного белка VP1 и неструктурного N-концевого белка. Система экспрессии под контролем промотора EF1 $\alpha$  составляет основу первой, по данным авторов, системы обратной генетики, независимой от хелперного вируса. Она может быть применена для ряда различных вирусов и позволяет управлять вирусным геномом и выработкой репортерных вирионов.

А.Л. Братцева

## Генетические варианты, ассоциированные с когнитивной деятельностью, выявлены при помощи метода фенотипа-посредника

Common genetic variants associated with cognitive performance identified using the proxy-phenotype method. Cornelius A. Rietveld et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. E13790–E13794.

Связь между конкретным типом познавательной деятельности и генным полиморфизмом какого-либо гена, несмотря на значительный интерес к этой проблеме, найти до сих пор не удалось. Исключением является только ген APOE, некоторые аллели которого связаны со снижением познавательных способностей в пожилом возрасте. Близнецовыми генеалогическими методами было продемонстрировано, что по крайней мере часть различий в решении когнитивных тестов связана с генетическими причинами. В настоящее время существует две возможные модели для поиска такой ассоциации. Первая стратегия связана с выбором гена-кандидата с известной биологической функцией и исследование ассоциации аллелей этого гена с тем или иным фенотипом. Другая стратегия связана с поиском полногеномных ассоциаций, когда тестируют сразу сотни однонуклеотидных замен, и отбирают те из них, которые имеют наибольшую статистическую вероятность связи с исследуемым фенотипом. Авторы статьи предложили в качестве альтернативы свой подход для поиска связи между когнитивной деятельностью и генным полиморфизмом — метод фенотипа-посредника. Он включает в себя два этапа. На первом этапе с помощью поиска полногеномных ассоциаций была отобрана группа генов, имеющих наиболее статистически вероятную связь с когнитивными способностями. На втором этапе оценивалась связь этих с генов с познавательной деятельностью в конкретных тестах. В рамках целей данной работы на первом этапе среди 106736 однонуклеотидных замен во всем геноме было отобрано 69 однонуклеотидных замен. Эти замены не были связаны между собой неравновесием по сцеплению и поэтому были полностью независимы друг от друга. Далее анализировалась связь этих однонуклеотидных замен с данными когнитивных тестов, собранных у 24189 индивидов, чьи геномы были генотипированы. Так как сами типы тестов различались, их результаты были нормализованы с помощью фактора общего интеллекта (так называемого g фактора Спирмена). После множества проверок разными статистическими методами установлено, что три однонуклеотидные замены в позициях rs1487441, rs7923609, rs2721173 весьма тесно коррелируют с познавательными способностями. Для подтверждения эффективности метода была исследована независимая выборка из 8652 лиц старше 50 лет, у которых были известны данные по 60 заменам из исходного списка. Была выявлена четкая связь данных полиморфизмов со склонностью к слабоумию и способностью к запоминанию слов. У 14 замен, ассоциированных с познавательными способностями, был сделан биоинформатический анализ, оценивающий их связь с конкретными биологическими функциями. Из них 12 замен были близко расположены как минимум с одним геном, про который известно, что он хотя бы теоретически может быть вовлечен в работу нервной системы. Четыре гена: KCMA1, NRXN1, POU2F3, SCRT, связаны с нейрометаболизмом глутамата, обеспечивая синаптическую пластичность, которая очень важна для обучения. Разработанный метод фенотипа-посредника можно будет применять для поиска других ассоциаций генов с внешними признаками, что может быть очень полезно для социологов.

А.С. Коньков



# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ ·

## Клиническая медицина

### Глубокое неинвазивное исследование и хирургическое лечение субмиллиметровых опухолей с помощью одностенных углеродных трубок, стабилизированных бактериофагом M-13

Deep, noninvasive imaging and surgical guidance of submillimeter tumors using targeted M13-stabilized single-walled carbon nanotubes. Debadyuti Ghosh et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13951–13956.

Высокочувствительная детекция мелких глубоко расположенных опухолей представляет трудности при использовании традиционных методов. Свет второго окна прозрачности, близкий к инфракрасному (NIR2 — near-infrared) представляет собой перспективный метод визуализации опухолей *in vivo*, благодаря его способности проникать глубоко в ткани и низкому уровню аутофлуоресценции. Флуоресцируя в NIR2-режиме и проявляя достаточную устойчивость к фотообесцвечиванию, одностенные углеродные нанотрубки являются удобным инструментом для выявления опухолей. В данной работе продемонстрирована возможность использования таких трубок, стабилизированных бактериофагом M-13, для детекции *in vivo* глубоко залегающих рассеянных опухолей. Разработанный зонд состоит из трех компонентов: SPARC-связывающий пептид SBP, вирус M13 и одностенные нанотрубки. Повышенный уровень экспрессии SPARC коррелирует с неблагоприятным прогнозом при раке молочной железы, простаты и яичников, что позволяет использовать этот белок в качестве биомаркера. M13 используется для постоянной выработки пептидов с направленным действием на опухоль. Нанотрубки, дополненные этими компонентами, проявляют то же оптическое поглощение, что и обыкновенные. Кроме того, усовершенствованные нанотрубки сохраняют флуоресценцию в растворах крови и асцитической жидкости в широком диапазоне pH. Облучение лазером с длиной волны 808 нм и последующая получасовая регистрация флуоресценции не выявили снижения интенсивности флуоресценции, что говорит об устойчивости зонда к фотообесцвечиванию. Разработанная технология была протестирована *in vivo*. Зонд вводили мышам в брюшную полость и оценивали его концентрацию по уровню NIR2-флуоресценции. Через 24 часа после инъекции большая часть зонда оставалась в брюшной полости. Наибольшая концентрация зонда в опухолях достигалась на 1 и 7 день после инъекции. Разработанный зонд эффективно различает опухоли и фон и демонстрирует более высокое отношение сигнал-шум, чем визуализация с помощью видимых и NIR1-красителей при выявлении узлов опухолей. Так, соотношение сигналов опухоль-мышцы в описанной системе составило  $5,5 \pm 1,2$  (против  $3,1 \pm 0,42$  для красителя AF750 и  $0,96 \pm 0,1$  для FITC). Были определены места расположения узлов опухолей, неразличимых в режиме NIR1, что подтверждает более высокую чувствительность разработанного метода. Иммуноцитохимическое окрашивание выявило повышенный уровень экспрессии SPARC на периферии узлов опухолей, содержащих зонд, что подтверждает специфичность разработанной системы. Применение усовершенствованных углеродных нанотрубок способствовало выявлению и эффективному хирургическому удалению опухолей яичников и позволило распознать субмиллиметровые опухоли, которые без применения этой системы визуализации удалить не удавалось. Результаты исследования подтверждают перспективность использования подобных зондов для диагностики и хирургического лечения опухолей.

А.Л. Братцева

### Нарушения регуляции иммунитета у пациентов, гетерозиготных по мутациям гена CTLA-4

Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. Hye Sun Kuehn et al. Science. 2014. Vol. 345. P. 1623–1627.

Формирование иммунной толерантности в ответ на стимуляцию антигеном зависит от ингибирующих рецепторов и T-регуляторных клеток, способных суппрессировать T-лимфоциты остальных типов и продуцировать регуляторные цитокины. Одним из ингибирующих рецепторов является молекула CTLA-4, которую экспрессируют на внешней мембране активированные T-лимфоциты и T-регуляторные лимфоциты (T<sub>рег</sub> лимфоциты). У нокаутных по данному гену мышей наблюдается множественная инфильтрация органов активированными лимфоцитами — это разрушает ткани и быстро приводит к гибели животного. В то же время, гетерозиготные по гену CTLA-4 мыши не проявляют такого фенотипа. Исследование четырех семей с гетерозиготными мутациями CTLA-4 позволило прояснить влияние мутации ингибирующего рецептора на функциональность лимфоцитов человека. Члены 4 семей (A, B, C, D) были обследованы для установления иммунного статуса, а также были проанализированы мутации. В семье A обнаружили нонсенс-мутацию в гене CTLA-4, приводящую к синтезу дефектной мРНК, 95% которой подвергается разрушению сразу после транскрипции. Характеристика циркулирующих лимфоцитов у членов семьи с иммунологическими нарушениями показала сниженное количество нативных T-клеток и повышенный уровень клеток, положительных по маркеру истощенности потенциала активации PD-1. В семье B мутация сдвига рамки считывания привела к появлению стоп-кодона в экзоне 2 и на функциональном уровне к цитопении, CD4<sup>+</sup>-клеточной лимфопении, гипогаммаглобулинемии и инфильтрации нелимфоидных органов. В семьях C и D мутации затрагивали интроны и нарушали процесс сплайсинга CTLA-4; у членов семей тоже наблюдалась лимфаденопатия и инфильтрация органов, в том числе оболочки кишечника, мозга, а также случаи псориаза и ранней Ходжкинской лимфомы. Выделенные T<sub>рег</sub> лимфоциты пациентов демонстрировали сниженный уровень экспрессии мРНК (в среднем на 60%) и белка CTLA-4, в том числе после активации лимфоцитов. Хотя общая численность T<sub>рег</sub> лимфоцитов не была понижена, в них недостаточно экспрессирован ключевой транскрипционный фактор FOXP3 и рецептор основного стимула пролиферации IL-2 – CD25. Более того, при культивировании *in vitro* T<sub>рег</sub> лимфоциты слабее ингибировали T-лимфоциты, по сравнению с супрессорным действием T<sub>рег</sub> лимфоцитов здоровых доноров. Моноуклеары периферической крови здоровых доноров при трехкратном сайленсинге CTLA-4 воспроизводили эффект гиперпролиферации T-лимфоцитов, который наблюдается при мутациях. При биопсии двенадцатиперстной кишки у всех пациентов была обнаружена инфильтрация CD3<sup>+</sup>-T-лимфоцитами; причем патологическая картина совпадала с негативными последствиями лечения больных меланомой нейтрализующими антителами к CTLA-4. Блокирующие CTLA-4 препараты на основе моноклональных антител на сегодняшний день проходят испытания и используются для модуляции иммунитета больных онкологически или аутоиммунными заболеваниями, но необходимо принимать во внимание и негативные последствия супрессии, которые демонстрируют наследственные заболевания, связанные с мутациями CTLA-4.

С.В. Касацкая

## ГУМАНИТАРНЫЕ НАУКИ · Языки и литература

### Языковой опыт позволяет слушателю различать говорящих, даже не понимая их речи

A language-familiarity effect for speaker discrimination without comprehension. David Fleming, Bruno L. Giordano, Roberto Caldara, Pascal Belin. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13795–13798.

Хорошо известно, что знакомство с конкретным языком, умение говорить на нем и понимать его сильно влияет на возможность опознавания слушателем личности говорящего. В литературе известны даже весьма категоричные заявления о том, что «способность слушателя к распознаванию голоса напрямую зависит от его языкового опыта», как, это, например указывается в статье T.K. Perrachione et al. [Science. 2011. Vol. 333. No 6042. P. 595]. Эти утверждения были основаны на результатах экспериментов, показавших, что лица, страдающие дислексией, распознают личность носителей их собственного языка не лучше, чем это делают иностранцы, в то время как при отсутствии дислексии преимущество знакомства с языком проявляются очень хорошо. Между тем, существуют и совершенно противоположные данные. В частности, обнаружено, что даже семимесячные младенцы, несмотря на их весьма ограниченный языковой опыт, распознают людей, говорящих на их родном языке лучше, чем носителей чужих языков (согласно исследованиям EK Johnson et al. [Dev Sci. 2011. Vol. 14. No 5. P. 1002–1011.]). Эти данные свидетельствуют о том, что опознанию личности говорящего способствует у слушателя не столько

его способность понимать речь, сколько знакомство с фонетической структурой своего родного языка. Для проверки последнего предположения, авторы статьи предложили носителям английского и китайского языков прослушать записанные с помощью аудиоустройства пары предложений, произнесенные на английском и китайском языках и определить, одни и те же, или разные люди произносили эти предложения. Особенность данного эксперимента, аналогов которому в науке, по-видимому, не существует, состояла в том, что перед началом исходные предложения были перезаписаны задом наперед, чтобы смысл их невозможно было разобрать. Тем не менее, и в этих условиях влияние знакомства с языком на распознавание личности говорящего проявилось весьма отчетливо. Как англоязычные испытуемые, так и нативноговорящие китайцы различали несходство говорящих в предъявленных им парах предложений лучше, если это предложения произносились на родном языке слушателя, и хуже — если предложения говорились на иностранном языке. Невозможность понять смысл произнесенного предложения ослабляла этот эффект лишь незначительно. Таким образом, подтвердилась ведущая роль фонетических факторов в распознавании личности говорящего, на зависящая от понимания смысла фразы. Сам «эффект знакомства с языком», очевидно, является куда более фонетически-, чем лексически-обусловленным. Происхождение данного феномена, по мнению авторов, имеет те же корни и тот же механизм, что и способность людей лучше различать индивидуальные особенности черт лица у представителей своей собственной расы, чем у представителей других рас, которые часто «все выглядят на одно лицо».

В.Э. Скворцов

## ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ - Электротехника, электронная техника, информационные технологии

### Интеграция мирового продовольственного рынка повышает вероятность того, что будущая «зеленая революция» в Африке приведет к увеличению площади обрабатываемых земель и выбросов CO<sub>2</sub> в атмосферу

Global market integration increases likelihood that a future African Green Revolution could increase crop land use and CO<sub>2</sub> emissions. Thomas W. Hertel, Navin Ramankutty, Uris Lantz C. Baldos. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13799–13804.

Рост мирового населения и изменение моделей питания ведут к увеличению спроса на зерновые культуры. Этот спрос может быть удовлетворен либо расширением посевных площадей либо интенсификацией производства продовольствия на уже используемых землях. У обоих вариантов есть отрицательные экологические последствия: сокращение площади лесов, особенно тропических, и увеличение выбросов парниковых газов (уже сейчас сельское хозяйство производит третью часть парниковых газов в мире). Оценка этих последствий посвящен целый корпус исследований. Одна точка зрения ассоциируется с Н. Борлоугом (часто называемым отцом «зеленой революции»). Он утверждал, что интенсификация сельскохозяйственного производства сохраняет природу, поскольку то же количество продовольствия может быть произведено на меньшей площади обрабатываемой земли. Другая точка зрения, иногда называемая парадоксом Джевонса, состоит в том, что рост производительности сельского хозяйства приводит не к сокращению, а к увеличению посевных площадей из-за снижения цен и увеличения спроса. В данной статье оцениваются экологические последствия различных сценариев развития сельского хозяйства с помощью математической модели: Упрощенной международной

модели взаимосвязи сельскохозяйственных цен, использования земли и окружающей среды (Simplified International Model of Prices, Landuse and the Environment, SIMPLE). С помощью этой модели авторы сначала оценивают экологические последствия «зеленой революции» в ряде регионов Азии и Латинской Америки, используя данные за 1961–2006 гг., а затем прогнозируют последствия предстоящей Зеленой революции в Центральной Африке (sub-Saharan Africa) на период 2006–2051 гг. Важными особенностями своего подхода авторы считают то, что он: 1) учитывает различия региональных рынков продовольствия и барьеры между ними и 2) для каждого сценария учитывает также «нуль-вариант» (или вариант при отсутствии вмешательства, counterfactual scenario), описывающий развитие с/х производства без технологического прогресса. В модели SIMPLE рассматривается 15 регионов, которые авторы объединяют в два укрупненных региона: регион «зеленой революции» и регион «остальной мир». Результаты моделирования показали, что исторически «зеленая революция» действительно привела к уменьшению используемых с/х площадей и выбросов CO<sub>2</sub> по сравнению с «нуль-вариантом». Оценка прогнозируемой ситуации в Африке уже не так однозначна. При сохранении региональной сегментации рынков продовольствия «зеленая революция» в Африке тоже ведет к сокращению площади сельскохозяйственных земель и выбросов CO<sub>2</sub>. Если же учесть политику ВТО по снятию региональных рыночных барьеров и ввести в модель предположение о полностью интегрированном мировом продовольственном рынке, то «зеленая революция» в Центральной Африке приведет скорее к увеличению, а не к уменьшению площади обрабатываемых земель и выбросов CO<sub>2</sub>. Однако, подчеркивают авторы, при последовательном проведении политики интенсификации сельского хозяйства в течение достаточно длительного времени (больше 20 лет) модель предсказывает позитивный экологический эффект.

А.С. Коротаяев



## ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Медицинские технологии

### Искусственная функциональная ткань коры головного мозга

Bioengineered functional brain-like cortical tissue. Min D. Tang-Schomer, James D. White, Lee W. Tien, L. Ian Schmitt, Thomas M. Valentin, Daniel J. Graziano, Amy M. Hopkins, Fiorenzo G. Omenetto, Philip G. Haydon, David L. Kaplan. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13811–13816.

На сегодняшний день существуют методы пространственного культивирования *in vitro* различных тканей, однако функциональную ткань мозга до сих пор получить не удалось из-за сложности его устройства и ограниченных возможностей исследования. В данном исследовании была культивирована трехмерная функциональная ткань коры головного мозга. В течение месяцев ее поддерживали *in vitro*; она сформирована остовом из белков шелка, внеклеточным матриксом и первичными кортикальными нейронами, обладает модульной пространственной структурой и электрофизиологическими функциями. Каждый модуль состоит из серого и белого вещества. Между собой модульные структуры соединены по принципу мозаики: гибкость каркаса из белков шелка позволяет модульным единицам поддерживать друг друга как в воздухе, так и в растворе без использования дополнительных механических воздействий. При сборке модули образовывали 6 слоев. Для роста нейронов была необходима не только жесткая основа, но и мягкий гелевый внеклеточный матрикс. Для имитации матрикса был выбран коллагеновый гель, как наиболее стойкий: в культуре он способен сохраняться месяцами. Анализ сжимаемости тканей и сравнение их по модулю Юнга с тканью, образующей кору головного мозга мыши и крысы, позволил вычислить оптимальные параметры шелковых губок для формирования остова: диаметр

пор — 500 мкм, высота — 2 мм, диаметр губки — 12 мм (для исследования с повреждением ткани) или 5 мм (для культивирования в 96-ячеечной плате). На третий день культивирования искусственной ткани аксоны проникли в слой коллагенового геля и за две недели проросли через двухмиллиметровую прослойку. Аксоны были отделены от тел нейронов, прикрепленных к остову. Они сформировали цилиндрическую структуру диаметром 2 мм и высотой 1–2 мм. На седьмой день длина аксонов достигала  $916 \pm 109$  мкм. Рост аксонов был гомогенным (по состоянию на 5 день, 106 и 100 мкм в день соответственно для аксонового компартмента и участков вблизи остова). Анализ экспрессии генов в полученной ткани выявил тенденцию к усиленной экспрессии генов молекул адгезии, регенеративного роста и синаптогенеза по сравнению с двумерными и использующими только коллагеновый гель культурами. Через три недели культивирования большинство нейронов в таких культурах погибло, тогда как в трехмерной культуре продолжали формироваться кластеры и сети нейронов. Были показаны биохимический и электрофизиологический ответы на повреждение культивированной ткани *in vitro*, сходные с ответами *in vivo*. Обработка ткани 20 мкМ тетрадоксином привела к существенной потере ее активности. Окрашивание антителами к  $\beta$ -тубулину в сочетании с конфокальной микроскопией выявило зависимость повреждения нейронов от силы механического воздействия (высоты, с которой на ткань бросали груз) и двухминутную гиперактивацию в ответ на травму. Данные жидкостной хроматографии подтвердили, что эта гиперактивация связана с высвобождением глутамата. Полученная ткань способна к корректному анализу сигналов в реальном времени. Результаты данного исследования открывают новые перспективы изучения гомеостаз мозга и влияние на него травм.

А.Л. Братцева

## ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Нанотехнологии

### Каналродопсин-2-XXL — перспективный оптогенетический инструмент в экспериментах с использованием слабого света

Channelrhodopsin-2-XXL, a powerful optogenetic tool for low-light applications. Alexej Dawydow, Ronnie Gueta, Dmitrij Ljaschenko, Sybille Ullrich, Moritz Hermann, Nadine Ehmann, Shiqiang Gao, André Fiala, Tobias Langenhan, Georg Nagel, Robert J. Kittel. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13972–13977.

Возможность контролировать нейронную активность в живых тканях является одной из важнейших задач нейробиологии, поскольку дает возможность находить причинные отношения между активностью популяции нейронов и поведением животных. Разработка подхода с генетически заданным встраиванием светочувствительных каналов в определенные нейроны является оригинальных методов решения этой задачи. Белок каналродопсин-2 (ChR2) — это родопсин микробного происхождения, экспрессия гена которого приводит к возможности деполяризовать нейрон при помощи света. Такой «оптогенетический» подход позволяет изучать важность специфических нейронов для определенного поведения на интактных организмах. У взрослых организмов *Drosophila melanogaster* использование этого подхода имеет существенные ограничения. Плохая светопередача через пигментированную ткань осложняет попадание света в необходимые клетки и не позволяет проводить эксперименты на свободно перемещающихся организмах. В данной работе описываются новые каналродопсиновые мутанты (ChR2-XXL), для которых характерны наибольшие мембранные фототоки из всех объектов, исследованных к настоящему времени, и самая высокая чувствительность к свету (в 10000 раз превышающая чувствительность каналродопсина-2 у личинок дрозофил дикого типа). Такие

мутанты характеризуются также более длительным временем нахождения каналов в открытом состоянии, увеличенной клеточной экспрессией каналродопсина-2 и более выраженной аксональной локализацией этого белка, а также сравнительно низкой зависимостью от добавления ретиналя в пищу. Как следствие, у этих мух становится возможным осуществлять поведенческую фотостимуляцию с помощью внешнего диффузного освещения. Освещение светом разной длины волны показало, что рабочий спектр белка ChR2-XXL лишь немного сдвинут в область красного, относительно белка ChR2 дикого типа, с максимумом длины волны возбуждения рамным 480 нм. Преимущества этих мутантов были доказаны на интактных мухах, у которых фотостимуляция вызывала простые и сложные виды поведения. Например, у взрослых дрозофил, у которых белок ChR2-XXL экспрессировался в моторных нейронах, посредством фотостимуляции слабоинтенсивным зеленым и синим светом удавалось вызвать иммобилизацию. Экспрессия белка ChR2-XXL во вкусовых сенсорных клетках ротового отверстия (под транскрипционным контролем сахаро-чувствительного вкусового рецептора), приводила к возможности вызывать посредством фотостимуляции хоботковый рефлекс. В качестве сложного поведения был выбран ритуал ухаживания у самцов. Было установлено, что активация ChR2-XXL (основного гена поведения ухаживания, экспрессирующегося в более чем 2000 сенсорных, центральных и моторных клетках) в fru-экспрессирующих нейронах запускала отдельные поведенческие модули ухаживания у самцов. Интересно, что ритуал ухаживания при этом разворачивался в обратной последовательности. С помощью оптогенетического метода удалось также обучить дрозофил ассоциировать определенный запах со световой стимуляцией. Это исследование демонстрирует большой потенциал белка Каналродопсин-2-XXL как нового оптогенетического инструмента.

О.Е. Сварник

## ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Промышленные биотехнологии

### Получение трансгенного фермента Rubisco, перспективного для повышения эффективности фотосинтеза у зерновых культур

A faster Rubisco with potential to increase photosynthesis in crops. Myat T. Lin, Alessandro Occhialini, P. John Andralojc, Martin A. J. Parry, Maureen R. Hanson. Nature. 2014. Vol. 513. No 7519. P. 547–550.

Фотосинтез — источник всей биомассы на планете. Основным ферментом фотосинтеза, превращающим атмосферную двуокись углерода ( $\text{CO}_2$ ) в органические соединения является D-рибулозо-1,5-бисфосфат-карбоксилаза/оксигеназа (Rubisco), задействованная в цикле карбоксилирования. Поэтому Rubisco служит постоянным объектом исследований, направленных на увеличение выхода биомассы за счет энергии солнечного света. Помимо карбоксилазной реакции, Rubisco катализирует оксигеназную реакцию в процессе фотодыхания. При этом расходуется энергия, запасенная в световых реакциях фотосинтеза и углеводороды, образованные при карбоксилировании. С точки зрения выхода органических соединений оксигеназная реакция является расточительной. Свойства Rubisco отличаются у C3 и C4 фотосинтезирующих организмов. Rubisco C3-растений имеет высокое сродство к  $\text{CO}_2$ , но относительно низкую скорость оборота. Rubisco C4-фототрофов (включая цианобактерии) имеет более высокие каталитические скорости и низкое сродство к  $\text{CO}_2$ . Проблема низкого сродства к  $\text{CO}_2$  может быть преодолена с помощью  $\text{CO}_2$ -концентрирующих механизмов (СКК). У цианобактерий и некоторых автотрофных прокариот Rubisco и карбоангидраза заключены в карбоксисомах — органеллах, имеющих форму многогранника. Карбоксисомы поддерживают повышенные

концентрации  $\text{CO}_2$  в непосредственной близости от Rubisco. Это одновременно усиливает фиксацию углерода и подавляет фотодыхание. Средством повышения выхода биомассы у C3-фототрофов могло бы стать использование в них Rubisco, обладающей высокой каталитической скоростью и сопряженного с СКК. Эта идея частично реализована в данной работе. С помощью методов генной инженерии авторы создали две транспластомные линии табака (C3-растение) с функционирующей Rubisco из цианобактерий *Synechococcus elongatus* PCC7942 (Se7942) (C4-фототроф). Родной ген табака, кодирующий большую субъединицу Rubisco, был удален и вместо него были вставлены гены большой и малой субъединиц фермента Se7942. Чужеродные гены были внедрены в растения табака в сочетании либо с шапероном, ответственным за сборку соответствующей Se7942, RbcX, либо с внутренним карбоксисомальным белком, CcmM35. Se7942 Rubisco и CcmM35 сформировали высокомолекулярные комплексы внутри хлоропластов стромы. Это свидетельствует о начальной стадии биогенеза бетта-карбоксисом цианобактерий. Обе полученные линии табака фотосинтетически активны, поддерживают автотрофный рост, синтезируя необходимые для их жизнедеятельности вещества в процессе фотосинтеза за счет энергии солнечного излучения. Особо подчеркивается, что соответствующие формы Rubisco имели у них более высокие скорости фиксации  $\text{CO}_2$  на единицу фермента по сравнению с контрольными растениями табака. Авторы полагают, что полученные транспластомные линии табака представляют собой важный шаг на пути повышения эффективности фотосинтеза в экономически значимых зерновых культурах и послужат основой для использования в будущем остальных компонентов СКК цианобактерий, таких как, транспортеры неорганического углерода и белки оболочки бетта-карбоксисом.

С.К. Жармухамедов



Еженедельный журнал Российской ассоциации содействия науке

# НАУКА В мире

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