

НАУКА **В мире**

Обзор журналов
Nature, PNAS, Science

Номер 7 (1)
5 ноября 2014 г.

Сергей Одинцов:
«Полная теория гравитации
должна быть квантовой»

стр. 8

Мантийные плюмы трудно зафиксировать,
но моделирование показывает, что они
существуют и даже способны расколоть
континентальные плиты

стр. 7

Создана модель
магнитных аномалий
на Солнце

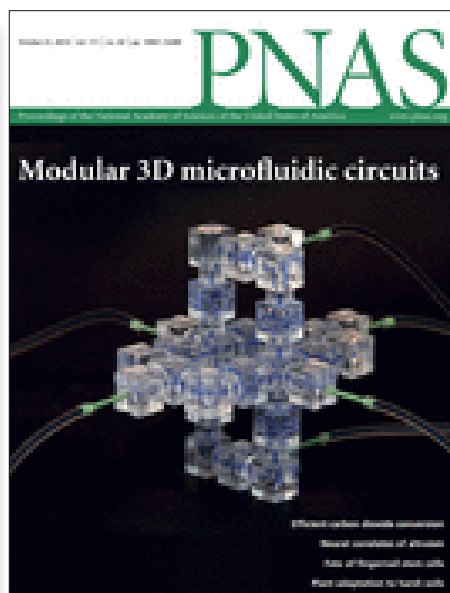
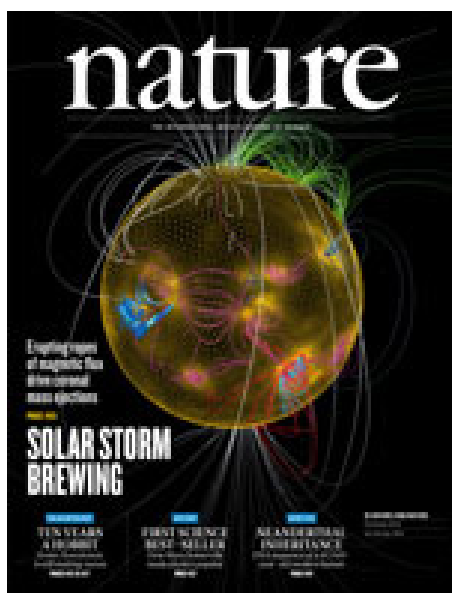
стр. 13

Конструктор
для микрофлюидики
изготовили
на 3D принтере

стр. 46

Микроскопия будущего:
с разрешением до 70 нм,
на целом организме,
до 1000 снимков
в секунду

стр. 48



ЖУРНАЛ «НАУКА В МИРЕ» №7 (1)

7 ноября 2014 года

Издается еженедельно

УЧРЕДИТЕЛЬОбщероссийская общественная организация
«Российская ассоциация содействия науке»**RASCH**
Российская ассоциация
содействия науке**ПРЕДСЕДАТЕЛЬ ПРЕЗИДИУМА RASCH****Евгений Павлович ВЕЛИХОВ,**академик РАН, Почетный секретарь
Общественной палаты РФ,
президент НИЦ «Курчатовский институт»**ПЛЕНУМ RASCH****Виктор Лазаревич АКСЕНОВ,**директор Петербургского института
ядерной физики им. Б.П. Константинова**Жорес Иванович АЛФЕРОВ,**академик РАН, вице-президент РАН,
член Комитета Государственной Думы
по науке и наукоемким технологиям**Лев Яковлевич БОРКИН,**почетный председатель Правления
Санкт-Петербургского союза ученых**Максим Валерьевич ВИКТОРОВ,**первый заместитель председателя
Президиума Российской ассоциации
содействия науке, председатель
Совета Фонда инвестиционных программ**Олег Васильевич ИНШАКОВ,**президент Волгоградского государственного
университета**Александр Николаевич КАНЬШИН,**председатель Совета Национальной ассоциации
объединений офицеров запаса
Вооруженных Сил РФ**Михаил Валентинович КОВАЛЬЧУК,**член-корреспондент РАН, директор
НИЦ «Курчатовский институт»**Николай Александрович КОЛЧАНОВ,**академик РАН, директор Института
цитологии и генетики СО РАН**Юрий Николаевич КУЛЬЧИН,**академик РАН, директор Института 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 директорСергей Валерьевич КАЛМЫКОВ,
руководитель Комиссии по информационной
политике RASCH**Административный директор**

Светлана Александровна ХОЗИНСКАЯ

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

Евгения Борисовна МАХИЯНОВА

Старший научный редактор редакционной части

Роман Александрович ФИШМАН

Старший научный редактор реферативной части

Вацлав Владимирович ПОЖАРСКИЙ

Корректор

Татьяна Александровна ПОЖАРСКАЯ

Редакторы-референтыБеляев А.В., Братцева А.Л., Ветрова Е.В., Герасимова О.В.,
Дедков Г.В., Дотолева К.С., Дронова А.М.,
Жармухамедов С.К., Касацкая С.А., Колядко В.М.,
Корепанов А.П., Кутукова Е.А., Лим Д.А., Лупачева Н.В.,
Марыгин Р.А., Моисеев А.В., Молдогазиева Н.Т.,
Мохосоев И.М., Ольховик А.Ю., Петрова Н.С.,
Пожарский В.В., Сварник О.Е., Сидоров Р.П.,
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: naukavmire@allrussia.ru

сайт RASCH: russian-science.com

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

Читайте в этом номере:

Информационное поле

4 От редакции

Самое интересное в рефератах

Топ-10 статей текущего номера

5 Новости

Вершина научного айсберга

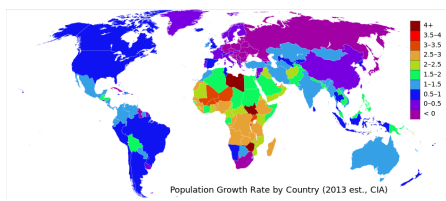
Самые цитируемые публикации за 50 лет посвящены биологическим методам

Rank	Authors	Title	Journal	Volume	Pages	Year	Times cited
1	Loewy O. H., et al.	Protein measurement with the folin phenol reagent	J. Biol. Chem.	193	265-275	1951	305148
2	Lammli U. K.	Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4	Nature	227	680-685	1970	213005
3	Bradford M. M.	A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing a principle of protein-dye binding	Anal. Biochem.	72	248-254	1976	155550
4	Sanger F., et al.	DNA sequencing with chain-terminating inhibitors	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	74	5463-5467	1977	65335
5	Chomczynski P., et al.	Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction	Anal. Biochem.	162	156-159	1987	60397
6	Towbin H., et al.	Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications	Proc. Natl. Acad. Sci. USA	76	4350-4354	1979	53349
7	Lee C., et al.	Development of the Cu _K α X-ray fluorescence method for analysis of trace elements in biological samples	Phys. Rev. B	37	785-789	1988	46702
8	Becker A. D., et al.	Density functional thermochemistry. III. The role of exact exchange	J. Chem. Phys.	98	5618-5622	1993	46345
9	Folch J., et al.	A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues	J. Biol. Chem.	236	497-509	1957	45131
10	Thompson J. D., et al.	Clustal W: improving the sensibility of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice	Nucleic Acids Res.	22	4673-4680	1994	40289

6

Инерция человечества

Население Земли достигнет 12 млрд человек к 2100 году. Замедлить рост может только регулирование рождаемости



7 Комментарий эксперта

Проблема с плюмами

Откуда берутся вулканы в середине литосферных плит и как слабые силы раскалывают целые континенты

8 От первого лица

Гравитация и ее модификация

Сергей Одинцов об альтернативных теориях гравитации и темной энергии



Nature · PNAS · Science: рефераты статей

12 Естественные и точные науки

37 Медицинские науки и общественное здравоохранение

46 Гуманитарные науки

47 Техника и технологии

55 Социальные науки

59 Сельскохозяйственные науки

60 Междисциплинарные исследования

Самое интересное в рефератах

Топ-10 статей текущего номера

1. **«Древний сибиряк».** Российские ученые секвенировали геном древнейшего из предков современного человека. Возраст останков определили в 45 тысяч лет. В то время человеческие популяции только начали разделяться на европейскую и азиатскую. Полномасштабный анализ генома показал, что его обладатель родился через 7–12 тысяч лет после прекращения скрещиваний неандертальцев с предками современных людей. *Реферат на стр. 46.*
2. **«Микроскопия нового поколения».** Авторы разработали флуоресцентную микроскопию нового поколения. Одновременным возбуждением образца серией световых плоскостей удастся получать объемное изображение с пространственным разрешением до 70 нм и собирать до 1000 объемных снимков в секунду. Метод позволяет визуализировать динамику процессов в живых объектах в масштабах от макромолекулярных комплексов до целого организма. *Стр. 50.*
3. **«Экстраординарные альтруисты».** Человек, ставший донором почки для кого-то совершенно незнакомого, в понимании авторов статьи, является экстраординарным альтруистом. Оказалось, альтруисты отличаются от «нормальных» людей увеличенным объемом правого миндалевидного тела и чрезмерной реакцией на лица испуганных людей. Интересно, что антисоциальные психопаты тоже отличаются от обычных людей по этим двум характеристикам, только у них все наоборот. *Стр. 55.*
4. **«Митохондрии и старение».** Мыши со сверхэкспрессией человеческой каталазы (фермент-антиоксидант) в митохондриях сохраняли хороший мышечный тонус в старости. Показано, что механизм защиты мышц от старческих миопатий связан с предотвращением окисления кальциевого канала и вызванных этим утечек кальция из эндоплазматического ретикула. *Стр. 37.*
5. **«Гигантский Ридберг».** В природном кристалле Cu_2O на макроуровне обнаружены оптические свойства, характерные для единичного атома водорода (гигантские экситоны Ридберга). Открытие может оказаться полезным как для разработки новых технологий, так и для теоретических изысканий: с помощью такого квазиатома можно моделировать процессы, происходящие в звездах-белых карликах, где водород находится под действием сильного магнитного поля и обнаруживает аномальные свойства. *Стр. 13.*
6. **«Безработица и рождаемость».** Когда в стране растет безработица, молодые женщины реже рожают. В США рост безработицы среди женщин в возрасте 20–24 лет на 1% приводит к снижению количества зачатий примерно на 10%. При отслеживании фертильности женщин до сорокалетнего возраста оказалось, что ситуация еще больше усугубляется. У женщин, переживших рост безработицы в возрасте 20–24 лет, к сорока годам количество зачатий снижается почти на треть! *Стр. 56.*
7. **«Всемирная батарейка».** Авторы предлагают устройство аккумулятора для стационарного хранения электроэнергии в распределенных сетях (гридах). Доказывается, что жидкометаллическая ячейка с литием в качестве отрицательного электрода и сплавом свинца и сурьмы в качестве положительного – разумный оптимум. При температуре 450 °C ячейка работает с суммарной эффективностью по энергии 73%. *Стр. 47.*
8. **«Пьезоэффект в монослое».** Моноатомный слой MoS_2 проявляет пьезоэлектрические свойства (при механической деформации возникает электрическая разность потенциалов). Этот двумерный материал может оказаться полезным в создании новых элементов нанoeлектроники. *Стр. 47.*
9. **«Конструктор для микрофлюидики».** Предложен подход для создания микрофлюидных систем с помощью 3D-печати. Создается набор универсальных компонентов – камер, датчиков, каналов, – которые можно собирать и конфигурировать в работающую систему по аналогии с детским конструктором. *Стр. 48.*
10. **«Взрывы на Солнце».** В работе проанализированы результаты наблюдений Солнца в моменты выброса вещества и магнитных возмущений. Предложена физическая модель формирования такого выброса. *Стр. 13.*

Вершина научного айсберга

Журнал Nature опубликовал рейтинг 100 самых цитируемых статей в истории современной науки

145 лет назад вышел первый номер журнала Nature, сумевшего за это время стать наиболее влиятельным академическим изданием в мире. А 50 лет назад Юджин Гарфилд впервые предложил индекс цитирования (science citation index, SCI) в качестве одного из ключевых показателей востребованности научной публикации. Отмечая двойной юбилей, редакция Nature обратилась к статистике Web of Science и подготовила список 100 наиболее высокоцитируемых публикаций, вышедших с 1900 г.

Статьи, сообщавшие об установлении структуры ДНК, обнаружении расширения Вселенной или открытии высокотемпературных проводников, в список не попали. Чтобы войти в эту сотню лучших, требовалось более 12 тыс. цитирований — для сравнения, публикация Уотсона и Крика о двойной спирали набрала «всего лишь» 5207 ссылок, а важное исследование, обнаружившее дыру в озоновом слое, — лишь 1871. Вообще, из 58 млн научных статей, охваченных индексом, лишь 14,5 тыс. цитируются более

1 тыс. раз. Больше 100 раз упоминаются около 1 млн статей, на 13 млн ссылаются от 10 до 99 раз, на 18,3 млн 1–9 раз, а на остальные 25,3 млн ни разу.

Самой высокоцитируемой работой в истории оказалась вышедшая в 1951 г. статья Оливера Лоури с соавторами — «Количественные измерения белков с помощью реактива Фолина-Чиокальге» (Protein measurement with the folin phenol reagent Lowry O., et al. Journal of Biological Chemistry. 1951. Vol. 193. P. 265–275), набравшая более 305 тыс. цитирований. Вообще же, в верхней десятке списка доминируют публикации, посвященные лабораторным методам в биологии. Заметное место они занимают и в рейтинге в целом, а среди других высокоцитируемых направлений можно отметить биоинформатику, физическую химию и кристаллографию.

Источник: The top 100 papers. Richard Van Noorden, et al. Nature. 2014. Vol. 514. No 7524. P. 550–553.

Rank	Authors	Title	Journal	Volume	Pages	Year	Times cited
1	Lowry O. H., et al.	Protein measurement with the folin phenol reagent.	<i>J. Biol. Chem.</i>	193	265–275	1951	305148
2	Laemmli U. K.	Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4.	<i>Nature</i>	227	680–685	1970	213005
3	Bradford M. M.	A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding.	<i>Anal. Biochem.</i>	72	248–254	1976	155530
4	Sanger F., et al.	DNA sequencing with chain-terminating inhibitors.	<i>Proc. Natl Acad. Sci. USA</i>	74	5463–5467	1977	65335
5	Chomczynski P., et al.	Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction.	<i>Anal. Biochem.</i>	162	156–159	1987	60397
6	Towbin H., et al.	Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications.	<i>Proc. Natl Acad. Sci. USA</i>	76	4350–4354	1979	53349
7	Lee C., et al.	Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density.	<i>Phys. Rev. B</i>	37	785–789	1988	46702
8	Becke A. D., et al.	Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange.	<i>J. Chem. Phys.</i>	98	5648–5652	1993	46145
9	Folch J., et al.	A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues.	<i>J. Biol. Chem.</i>	226	497–509	1957	45131
10	Thompson J. D., et al.	Clustal W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice.	<i>Nucleic Acids Res.</i>	22	4673–4680	1994	40289

10 самых высокоцитируемых публикаций за все время существования научного индекса цитирования (SCI). Данные Web Of Science.

Инерция человечества

Рост населения Земли не сдержат ни пандемии, ни мировые войны.

Планета под угрозой: продолжающийся рост численности населения, уровня потребления и эксплуатации природных ресурсов оказывает все большее влияние на все без исключения экосистемы Земли. Как и многие физические явления, этот рост обладает инерцией и стремится сохранить свою динамику под действием внешних факторов, будь то глобальные катастрофы или попытки государств применять новую рациональную семейную политику.

Исследованию демографической инерции глобального населения Земли посвящена статья, которая будет опубликована в ближайшем номере журнала PNAS. Работа, проделанная австралийскими учеными, основана на официальной статистике Всемирной организации здравоохранения и Американского бюро переписи населения. Для прогнозирования демографической ситуации в 2013–2100 годах использованы модели, хорошо знакомые и отработанные в популяционной биологии.

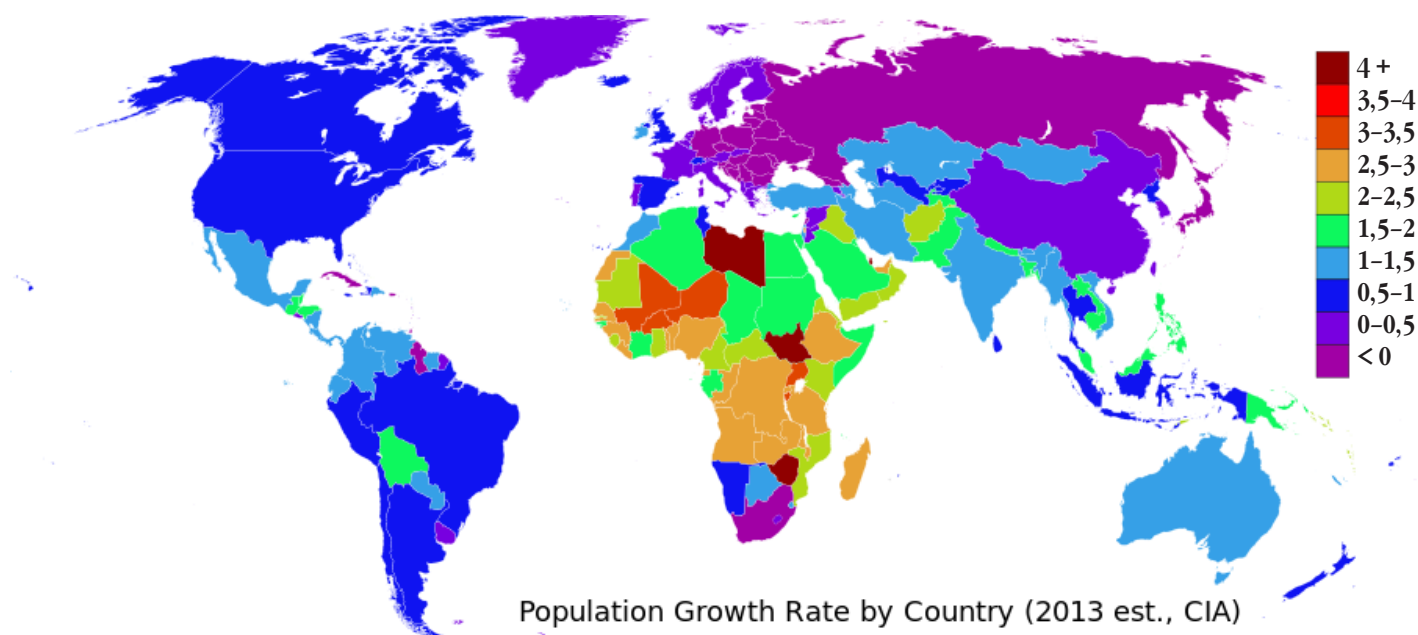
Авторы рассмотрели 10 возможных сценариев развития человечества в зависимости от различных показателей — средней продолжительности жизни, возраста матери при рождении первого ребенка, числа детей в семье, а также влияния катастрофических факторов. Если никаких серьезных перемен не случится и все эти параметры останутся на уровне 2013 года, то к 2100 году, согласно расчетам,

численность населения Земли достигнет 12 млрд. Эта цифра в целом совпадает с официальным прогнозом ООН, что служит неплохим показателем достоверности использованных моделей.

12 млрд — это слишком много для того, чтобы всем обеспечить достойный уровень потребления. Но всерьез повлиять на эту цифру не способны даже глобальные катастрофы. Высокая демографическая инерция приводит к тому, что даже если в течение XXI века население Земли резко сократится, то к 2100 году численность его все равно достигнет 9,9–10,4 млрд. Резкое падение — на 5%, как в годы Первой и Второй мировых войн, или в результате пандемии «испанского гриппа», как в 1918 году, — будет быстро компенсировано.

Ученые называют два ключевых фактора, способных сдержать демографический рост. Во-первых, это массовое доступное прерывание нежелательных беременностей (по приведенной статистике, это позволит снизить число новорожденных на 16%), а во-вторых, повсеместное принятие политики «одна семья — один ребенок». Моделирование показало, что совместно эти два инструмента способны удержать население Земли до 2100 года на уровне 7–8 млрд человек.

Препринт: Human population reduction is not a quick fix for environmental problems. Bradshaw C. & Brook B. PNAS. 2014.



Процент прироста населения стран мира в 2013 г. с учетом рождаемости, смертности, иммиграции и эмиграции.

Иллюстрация: Wikimedia.

Проблема с плюмами

Откуда берутся вулканы в середине литосферных плит и как слабые силы раскалывают целые континенты

Мы привыкли считать, что землетрясения и вулканы происходят поблизости от границ тектонических плит. Однако некоторые «горячие точки» вулканизма проявляют себя иначе. Гавайи и Святая Елена, Этна и Йеллоустоун — здесь потоки раскаленной и расплавленной материи поднимаются прямо из-под литосферы, океанической или даже гораздо более толстой континентальной. Это явление объясняется гипотезой о действии мантийных плюмов — восходящих горячих потоков, существование которых до сих пор остается под вопросом. Например, предполагается, что именно мантийные плюмы, поднявшиеся под Сибирскими траппами, привели к массовому пермскому вымиранию, самому серьезному в истории жизни на Земле.

Согласно общепринятой теории, мантийные плюмы должны вызывать крупномасштабные топографические поднятия высотой до 1,5 км, простирающиеся на 1000 и более километров. Однако обнаружить такие структуры во многих случаях не удастся — даже там, где есть все основания предполагать наличие плюма и, следовательно, поднятия. Почему их не удастся найти, и как восходящие потоки мантии могут разрывать на куски целые континенты, разбирались геофизики Евгений Буров и Тарас Геря. В эксклюзивном комментарии для «Науки в мире» Евгений Буров, кандидат физико-математических наук, доктор наук о Земле (HDR), профессор Парижского института наук о Земле (ISTEP) при Университете Пьера и Марии Кюри, рассказал о работе, результаты которой были опубликованы в журнале Nature.

— Физическая геология похожа на астрономию: здесь, зачастую, невозможно не только поставить эксперимент, но и провести прямые наблюдения объекта. Все, что глубже нескольких километров, остается для нас недостижимым, доступным лишь для косвенных методов — таких как, скажем, сейсмическая томография. Чтобы разобраться в происходящем, создаются сложные физические модели, нередко в масштабах всей Земли, с учетом соответствующих давлений, температур, термодинамики и т. д. Эти модели должны давать результаты, максимально точно соответствующие геологическим явлениям, которые мы можем наблюдать у поверхности.

Такая трехмерная модель сверхвысокого пространственного разрешения, с учетом нелинейных термомеханических свойств и фазовых переходов в самой мантии, была построена и в нашей работе, с использованием собственных численных алгоритмов. Расчеты на основе этой модели потребовали больших вычислительных ресурсов, поэтому использовались суперкомпьютеры, работающие параллельно.

Сама работа касается двух важных проблем современной геодинамики. Первая из них — гипотеза, согласно которой течения земной мантии должны вызывать в литосфере не только горизонтальные движения (тектонику плит), но и вертикальные, связанные с крайне медленным подъемом и опусканием областей литосферы. Эти процессы «динамической топографии» (dynamic topography) должны развиваться на очень больших, порядка тысяч километров, масштабах.

Сложность состоит в том, что поиски таких образований на разных континентах до сих пор либо вовсе не увенчались успехом, либо привели к очень противоречивым результатам. Это довольно слабый и длинноволновой сигнал, который крайне тяжело отделить от результатов действия тектонических процессов, климатической эрозии и т. п. А ведь обнаружение таких структур стало бы очень важным шагом для геологии. В частности, они могли бы послужить косвенным свидетельством существования мантийных плюмов, которые до сих пор остаются лишь теоретически постулированными. В отличие от глобальных конвективных потоков в мантии, создающих горизонтальные тектонические движения плит, плюмы более локальны и могут быть ответственны за многие вертикальные смещения в литосфере, включая разрыв континентальных плит и формирование рифтов, разломов. Наши расчеты показывают, почему этот сигнал так тяжело найти. Континентальная литосфера обладает сложной структурой и выраженной стратификацией. Она содержит слои с низкой и высокой вязкостью, перемежающиеся с пластически хрупкими стратами. И когда подъем мантии происходит под таким многослойным «пирогом», значительная часть деформаций остается скрытой. На поверхности появляются лишь коротковолновые механические неустойчивости и локализованные деформации. Например, многочисленные мелкие разломы, которые легко теряются среди таких же сигналов, остающихся от обычных тектонических движений.

Даже континентальные плиты время от времени разрываются — как это произошло, например, с суперконтинентом Гондваной. Отсюда возникает вопрос о том, что именно, почему и как может вызывать эти катастрофы.

Иначе говоря, широкомасштабные перестройки, которые могут создавать мантийные плюмы, модулируются литосферой и превращаются в небольшие, которые легко перепутать с «обычными» тектоническими деформациями. Такие плюмы — опять же, в теории — могут, поднимаясь к литосфере, провоцировать не только вертикальные смещения ее слоев, но и разрывы тектонических плит. Отсюда — вторая проблема, которая рассматривается в нашей работе.

СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»:

Идея мантийных плюмов была озвучена во второй половине XX в. для объяснения существования «горячих точек» активного вулканизма внутри, а не на границах тектонических плит. В теории, плюмы — это весьма стабильные во времени потоки горячего вещества, поднимающиеся к поверхности от самой границы между мантией и ядром.

Известно, что океанические плиты значительно тоньше континентальных и постоянно обновляются, их «жизненный цикл» составляет около 180 млн лет. Мощные континентальные плиты существуют намного дольше, некоторые из них появились еще на первых этапах эволюции Земли — возраст их достигает миллиардов лет.

С помощью моделей мы показали, что если из-за тектонических движений и неоднородностей плотности в мощной континентальной плите возникнут, пусть и довольно слабые, внутренние напряжения, под которыми появится мантийный плюм, этого воздействия будет достаточно, чтобы плиту расколоть. Причем топография образовавшегося разрыва не будет отражать топографию самого плюма, подобно тому как трещины на плексигласе мало говорят о форме оставившего его камня.

Такая картина следовала из некоторых гипотез, но до сих пор никогда не была подтверждена в рамках самодостаточной физической модели.

Публикация: Asymmetric three-dimensional topography over mantle plumes. Evgueni Burov, Taras Gerya. Nature. 2014. Vol. 513. No 7516. P. 85–89.

Гравитация и ее модификация

Некоторые странные явления Вселенной могут быть объяснены лишь «нетрадиционными» представлениями о гравитации и темной энергии

Общая теория относительности (ОТО) — один из краеугольных камней современной «постньютоновской» физики. Но многие наши представления о ранней и современной Вселенной не могут быть описаны с помощью классической ОТО, несмотря на десятилетия попыток и поисков. Возможно, помогут этому новые, альтернативные теории гравитации и темной энергии, о которых «Науке в мире» рассказал доктор физико-математических наук *Сергей Дмитриевич Одинцов*.



— Сергей Дмитриевич, действительно ли история представлений о темной энергии связана еще с работами Эйнштейна?

— Да, она появилась в его уравнениях в качестве космологической постоянной, хотя впоследствии он и называл ее своей самой большой ошибкой. Но ввел ее Эйнштейн не просто так: без этого слагаемого у него не получилось бы описать стационарную Вселенную.

Достоверно показано, что Вселенная не просто нестационарна, но расширяется с ускорением — за это открытие была присуждена Нобелевская премия по физике 2011 года. И чтобы объяснить это ускорение, одной лишь ОТО недостаточно. Для этого, как минимум, понадобится ввести в ее уравнения все ту же космологическую постоянную. Сегодня мы понимаем, что темная энергия — не просто некий математический курьез. Это, можно сказать, ответ теоретиков на данные наблюдений, на их интерпретацию.

— Какой статус имела эта «сомнительная» постоянная в промежуточный период, начиная с ее появления у Эйнштейна и до наблюдений ускорющегося расширения Вселенной?

— Тогда теоретики рассматривали самые разные варианты, в том числе и разные варианты ОТО — и с космологической постоянной, и без нее. Дело в том, что космологическая постоянная позволяет легко описывать различные модели с ускорющимся расширением Вселенной, поэтому ее давно используют, скажем, в расчетах инфляционной модели ранней Вселенной.

Но прежде чем ввести в уравнение новый член, например ту же космологическую постоянную, необходимо объяснить, обосновать механизм его появления. Стандартный механизм введения космологической постоянной, восходящий еще к работам академика Андрея Дмитриевича Сахарова, состоит в том, чтобы рассматривать квантовые поля, особенно активно действовавшие

именно в ранней Вселенной. Предполагается, что эти поля должны вносить свой «вакуумный», квантовый вклад в уравнения Эйнштейна. Тем самым выкладки ОТО как бы исправляются, если мы вводим постоянную, учитывающую квантовые эффекты. Это и приводит к появлению космологической постоянной и позволяет оценить ее значение.

— Каким же образом произошел переход от константы к темной энергии как новому понятию?

— Дело в том, что если мы переходим к теоретическому описанию не ранней, а современной Вселенной, расширяющейся с ускорением, нам потребуется совершенно другая космологическая постоянная. И расчеты приводят к совершенно нонсенсу: разница между «ранней» и «поздней» космологическими постоянными достигает 10¹²⁰! Это несуразно огромное число! Такая разница порождает известную среди специалистов «проблему космологической постоянной»: ведь даже если мы примем такую невероятную разницу, нам понадобится объяснить, откуда она взялась и почему столь велика. Поэтому еще достаточно давно возникло предположение о том, что для описания этих процессов нам необходимо использовать не космологическую постоянную, как некую константу в уравнениях, а «динамическую» постоянную — такую, которая меняется с течением времени.

Это изменение постоянной с течением времени само порождает массу проблем. В частности, мы нарушаем ковариантность уравнений Эйнштейна — едва ли не главное достижение его теории. (Говоря о ковариантности уравнений, подразумевают, что они выполняются независимо от системы отсчета и приводят к тем же самым физическим следствиям. — *Ред.*) В итоге получается, что в одной системе отсчета нужны одни расчеты, а в другой — другие: теория становится непоследовательной. Но нам-то нужна последовательная теория, которая удовлетворяла бы общей ковариантности; такая, чтобы законы физики одинаково действовали во всех системах отсчета. Поэтому нам прихо-

дится вовсе отказаться от космической постоянной, предложив на замену ей некое новое понятие.

Что тут может предложить теория? Например, некую «космологическую жидкость» — нечто, что можно описать по аналогии с жидкостью. Нечто, что, подобно жидкости, имеет эффективное давление, имеет эффективную плотность энергии, имеет уравнение состояния. Это новый вариант дополнения к теории Эйнштейна, позволяющий описать ускоряющееся расширение Вселенной на разных этапах ее жизни. Альтернатива — мы можем добавлять к тем же уравнениям некое скалярное «поле инфлятонов», вклад которого приводит к тому же результату. Этот второй путь даже более популярен, чем «жидкость».

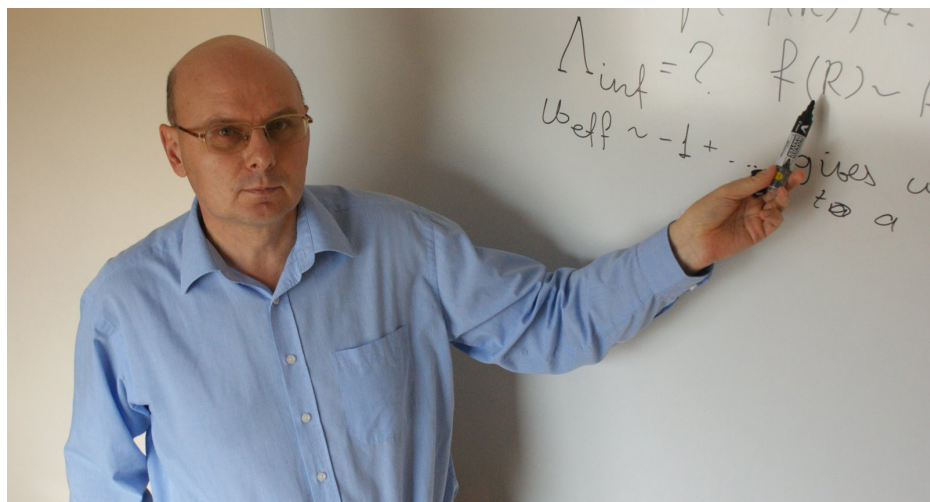
Инфляционное поле, действительно, позволяет хорошо описать ускоряющееся расширение ранней Вселенной. Однако снова: использовать его для описания более поздних эпох Вселенной не получается. Для этого нам потребуются ввести еще одно скалярное поле, «поле темной энергии», соответствующее современной эпохе. Но и этот шаг не идеален — с новым полем мы получаем массу новых проблем: куда и как исчезает скалярное поле инфлятонов? Откуда и как появляется скалярное поле темной энергии? Даже с точки зрения эстетической красоты теории это выглядит не слишком хорошо.

— Какие же существуют альтернативы?

— Еще где-то полвека назад некоторые теоретики начали думать о том, что физические законы гравитации в ранней Вселенной могли быть совершенно другими. Иначе говоря, в ту эпоху действовала не эйнштейновская ОТО, а другая теория. Из-за совершенно другой, невероятно высокой плотности энергии в ней должны были реализовываться иные проявления единой квантовой гравитации.

В современную эпоху существования Вселенной могут проявляться — и действительно обнаруживаются — квантовые эффекты обычных полей, связанные с действием трех из четырех фундаментальных сил: слабого, сильного и электромагнитного взаимодействий. Поэтому вполне естественно ожидать, что квантоваться будет и четвертый вид взаимодействий, гравитационный. Иначе говоря, полная теория гравитации должна быть квантовой.

Подходов к такой теории существует немало: и теория струн, и М-теория, и петлевая квантовая гравитация, и масса других. У каждой из этих теорий в научном мире имеется своя «группа поддержки» — у одних довольно мало-



численная, у других, наоборот, весьма широкая, однако ни одна из этих теорий до сих пор не стала общепринятой. Так, среди других появилась и теория квантовой гравитации, основанная на использовании уравнений с высшими производными. На этой основе был разработан ряд моделей гравитационного поля, которые предлагают собственные описания процессов инфляции.

Конечно, ключевые события, о которых мы говорим, происходили очень давно, миллиарды и миллиарды лет назад, и найти их настоящие следы не так-то просто. Тем не менее, мы считаем, что именно изменение в физике гравитации в эпоху ранней Вселенной и привело ее к расширению с ускорением — инфляции. Впоследствии другое такое изменение привело к тому, что инфляция закончилась, и Вселенная стала расширяться с замедлением, что дало возможность образоваться крупномасштабной структуре: галактикам, звездам, планетам.

Уже позднее астрофизики, занимающиеся наблюдательной космологией,

выяснили, что примерно 5 млрд лет назад Вселенная вновь стала расширяться с ускорением и пришла к виду, который хорошо описывает современная феноменологическая модель Лямбда-CDM, включающая обычную (барионную) материю, холодную темную материю и темную энергию. Гравитация в ней приобрела такую форму, которая описывается также знакомыми нам уравнениями Эйнштейна.

Однако тогда возникло новое предположение: не меняется ли гравитация с расширением Вселенной?.. С теоретической точки зрения, идея эта очень красива: эволюция нашей Вселенной может быть обусловлена эволюцией физики ее гравитации, изменением уравнений. Тогда, обладая знаниями о том, как эволюционирует Вселенная, как меняются ее космологические параметры, мы сможем реконструировать гравитационную теорию на разных эпохах ее существования, начиная от ранних эпох — к средней и современной.

Впервые такая мысль прозвучала в 2002 году в работе Сальваторе Капоззиелло (Curvature quintessence. Salvatore Capozziello. International Journal of Modern Physics D. 2002. Vol. 11. P. 483—492. — *Ped.*). И буквально несколько месяцев спустя мы с моим японским соавтором профессором Ножири предложили объединенный подход к эволюции Вселенной в рамках теории модифицированной гравитации (Modified gravity with negative and positive powers of the curvature: Unification of the inflation and of the cosmic acceleration. S. Nojiri, Sergei D. Odintsov. Phys. Rev. D68. 2003. 123512. — *Ped.*). В рамках этой теории, в ранней Вселенной, имевшей очень высокую кривизну, гравитационный вклад в формулах выглядел одним образом, ведущую роль в них играли одни слагаемые. А в поздней, современной Вселенной, когда характерные энергии малы, мала

И СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»:
Инфляционная модель — гипотеза, согласно которой на ранней стадии Большого взрыва, пока Вселенная оставалась исключительно горячей (более 10^{28} К), она расширялась с ускорением. Такой подход позволяет решить целый ряд проблем, существующих в стандартной модели, включая однородность и изотропность Вселенной на больших масштабах. Сегодня реализуется целый ряд международных наблюдательных проектов, направленных на поиски свидетельств существования инфляционной стадии в ранней Вселенной. Ключевой вклад в развитие этой теории внесли Алан Гут, Андрей Линде, Вячеслав Муханов и Алексей Старобинский.

кривизна, на первый план выходят уже совершенно другие гравитационные слагаемые. Именно они и соответствуют тому, что в некоторых теориях называется темной энергией.

Получается, что все, что мы привыкли рассматривать в рамках представлений теории инфляции, теории относительности, темной энергии — все это лишь разные проявления пока достоверно неясной, но единой гравитационной физики. Чем бы ни оказалась та же темная энергия — космологической ли постоянной, неким скалярным полем, — мы предполагаем, что она является эффектом модифицированной гравитации в условиях современной Вселенной. Соответственно, и ОТО может рассматриваться, как частный случай этой более общей, модифицированной, эволюционирующей вместе со Вселенной, гравитации, применимый в данную эпоху.

— Получается, не нужны ни дополнительные поля, ни новые концепции — достаточно введения понятия модифицированной гравитации, которая меняется вместе со Вселенной и проявляется тем или иным образом?

— Да, хотя, к сожалению, пока это лишь феноменологическая модель. До сих пор не удастся создать ни единой теории поля, ни теории квантовой гравитации. В нашем распоряжении имеются лишь отдельные элементы, подходы, принимаемые далеко не всеми. Тем не менее, со времени появления тех первых публикаций нам уже удалось добиться многого. Разумеется, были попытки объявить наши модели модифицированной гравитации нереалистичными, были попытки опровергнуть те или иные из них. Однако ни одна из этих попыток успехом не увенчалась, и даже в тех случаях,

когда предлагалась интерпретация наблюдаемых данных, которая, вроде бы, противоречила какой-то из наших моделей, в нее быстро вносились определенные уточнения, позволявшие снять такие противоречия.

В итоге, уже сегодня мы имеем целый спектр модифицированных теорий гравитации. Кстати, буквально в сентябре за эту работу Итальянское гравитационное общество удостоило меня медали Амальди, европейской премии в области гравитационной физики.

Когда-то, в бытность мою еще студентом, нас строго учили, что ОТО — это единственная теория гравитации, которая удовлетворяет наблюдательным данным. Сейчас же я могу предложить сразу несколько классов теорий модифицированной гравитации, которые соответствуют этим данным ничуть не хуже. И если еще лет 15 назад такие заявления прозвучали бы полной чепухой, которую вряд ли согласился бы опубликовать авторитетный журнал, сегодня эти теории вполне можно назвать общеизвестными.

— Общеизвестными — но вряд ли общепринятыми?.. Стоит ли ожидать каких-либо наблюдательных данных, которые позволят подтвердить или опровергнуть такую модифицированную гравитацию?

Сегодня, на фоне активного поиска ярких наблюдательных свидетельств темной энергии, на фоне работы таких крупных проектов, как DES или Planck, мы ждем новых, более точных космологических данных, которые позволят произвести выбор между той или иной теоретической моделью.

К сожалению, расчеты моделей модифицированной гравитации оказываются исключительно сложны для работы. Выкладки ОТО, квантовой теории поля — все они основываются, по большому счету, на уравнениях с производными второго порядка. А в модифицированной гравитации нам

требуются производные уже высших порядков, вплоть до четвертого. С чисто математической точки зрения, это большая проблема, и решения таких уравнений найти крайне непросто.

Это направление еще в XIX веке развивал российский математик Михаил Остроградский, но оно остается исключительно сложным до сих пор. Работать с ним необходимо: в конце концов, только оно позволит нам использовать собственный подход к интерпретации тех же наблюдательных данных, которые собираются сегодня.

Например, не так давно астрофизики обнаружили необычные сверхкомпактные нейтронные звезды (Refined neutron star mass determinations for six eclipsing x-ray pulsar binaries. M.L. Rawls et al., *Astrophysical Journal*. 2011. Vol. 730/25), описать которые с точки зрения стандартного, эйнштейновского подхода не удастся. Точнее говоря, гравитация, существующая у таких сверхмассивных объектов, может быть формализована и с помощью ОТО, но такое описание требует введения массы дополнительных уточнений и параметров, требует «подгонки» теории.

В рамках же нашей, модифицированной теории гравитации эти массивные и компактные нейтронные звезды описываются замечательно. На эту тему мы с профессором Капоззиелло и доцентом Балтийского федерального университета Артемом Асташенко опубликовали недавно сразу несколько статей (см., например, Maximal neutron star mass and the resolution of the hyperon puzzle in modified gravity. Artyom V. Astashenok, Salvatore Capozziello; Sergei D. Odintsov. *Phys. Rev. D* 89. 2014. 103509. — *Ред.*). С моей точки зрения, это служит хорошим свидетельством в пользу модифицированной гравитации, демонстрирует ее силу в той ситуации, перед которой стандартные теории пасуют.

Беседовал Роман Фишман



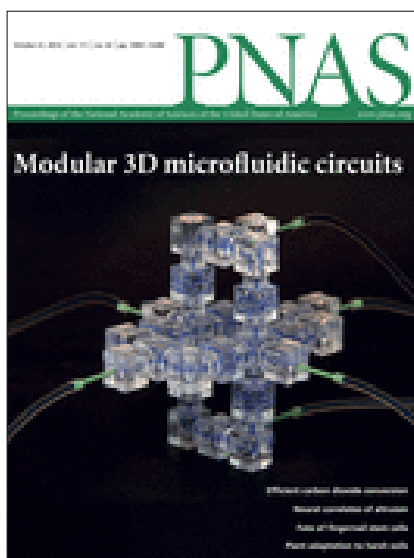
СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»

Сергей Дмитриевич Одинцов — доктор физико-математических наук, главный научный сотрудник Томского государственного педагогического университета и профессор Института космических наук (ICE, Барселона). Иностраный член Норвежской академии наук, лауреат премии Томской области в сфере науки 2003, 2007, 2011 и 2013 годов. Автор более чем 500 публикаций, две из которых цитированы более 1000 раз. В 2011 году журналом *Forbes* был назван в числе 10 самых авторитетных ученых российского происхождения, а в 2014 году вошел в список самых цитируемых ученых, подготовленный аналитическим агентством Thomson Reuters.

Vol. 514. No 7523
16 октября 2014 года



Vol. 111. No 42
14 октября 2014 года



Vol. 346. No 6208
17 октября 2014 года



Nature · PNAS · Science: рефераты статей

Естественные и точные науки

- 12** Физика
и астрономия
- 15** Химические
науки
- 16** Биологические
науки
- 30** Науки о Земле
и смежные
экологические
науки

Медицинские науки и общественное здравоохранение

- 31** Фундаментальная
медицина
- 42** Клиническая
медицина

Гуманитарные науки

- 46** История
и археология

Техника и технологии

- 47** Электротехника,
электронная
техника,
информационные
технологии
- 49** Энергетика
и рациональное при-
родопользование
- 50** Медицинские
технологии
- 51** Нанотехнологии
- 53** Технологии
материалов

Социальные науки

- 55** Психологические
науки
- 56** Социологические
науки

Сельскохозяйственные науки

- 59** Сельское хозяйство,
лесное хозяйство,
рыбное хозяйство

Междисциплинарные исследования

- 60**

Nature · PNAS · Science: рефераты статей

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Физика и астрономия

Разветвленная алкильная молекула изопропил цианида обнаружена в межзвездной среде

Detection of a branched alkyl molecule in the interstellar medium: iso-propyl cyanide. Arnaud Belloche, Robin T. Garrod, Holger S. P. Müller, Karl M. Menten. Science. 2014. Vol. 345. No 6204. P. 1584–1587.

Используя группу радиотелескопов ALMA (Atacama Large Millimeter/submillimeter Array, Атакамская большая миллиметровая/субмиллиметровая решетка), спроектированных для поиска и проведения полного спектрального анализа электромагнитных сигналов новых молекул в межзвездной среде (МЗС), астрономы обнаружили углеродные молекулы с разветвленной структурой. Был найден изопропил цианида (i-C₃H₇CN) — изомер n-пропилцианида, молекулы с нормальной цепью и относительно широко встречаемой в космосе. Однако углеродная основа в новой обнаруженной молекуле изопропила цианида оказалась «разветвленной», а это могло бы говорить о том, что молекула может являться основой для таких соединений, как аминокислоты — то есть важнейшим составляющим элементом белка, а значит, и жизни. Ранее ученые обнаружили аминокислоты в составе метеоритов, упавших на Землю. Состав этих космических гостей давал основание предположить, что вещества в них имеют межзвездное происхождение. В ходе данного исследования аминокислоты не были обнаружены, но это открытие добавляет аргументов в пользу гипотезы о том, что аминокислоты, найденные в составе метеоритов, образовались именно в МЗС. Впервые предположение о том, что разветвленные молекулы могут образовываться на поверхности пылинок в МЗС, было выдвинуто в 1980-х годах, но данная теория нашла подтверждение только сейчас. Спектральные исследования проводились в диапазоне частот от 84 до 111 ГГц; ученые проекта EMOCA (Exploring Molecular Complexity with ALMA — исследование молекулярной сложности с помощью ALMA) пытались выяснить молекулярную картину газопылевого облака Стрелец В2 (Sagittarius B2, Sgr B2), расположенного в центре нашей галактики, примерно в 27 000 световых лет от Земли. В результате было зафиксировано около 50 уникальных признаков изопропилцианида и около 120 признаков нормального n-пропилцианида. Обнаружение разветвленных молекул в газопылевом облаке в таком же количестве, в каком встречаются молекулы n-пропилцианида в других уголках космоса, подталкивает ученых к уверенности в том, что зоны звездообразования, такие как Стрелец В2 и молекулярная композиция упавшего в Калифорнии метеорита, в котором были найдены разветвленные аминокислоты, способны указывать на вероятность того, что эти регионы могут являться местом зарождения сложных изначальных молекул. Обнаружение сложной молекулы n-бутилцианида (n-C₄H₉CN) и его трех разветвленных изомеров сможет в значительной степени поддержать в запланированных научных поисках данную теорию и предоставить доказательства того, что в газопылевых облаках космоса формируются не только планеты, но и сложные органические молекулы, из которых, в свою очередь, может образовываться жизнь.

Е.В. Ветрова

Эксперименты по квантовой электродинамике резонатора для многочастичных состояний двумерного электронного газа

Cavity quantum electrodynamics with many-body states of a two-dimensional electron gas. Stephan Smolka, Wolf Wuester, Florian Haupt, Stefan Faelt, Werner Wegscheider, Ataç Imamoglu. Quantum Electronics. Science. 2014. Vol. 246. No 6207. P. 332–335.

Взаимодействие света с веществом играет важную роль в понимании новых состояний материи. Исследование взаимосвязи экситонов и фотонов открывает дорогу к получению принципиально новых результатов в явлениях конденсации и сверхтекучести неравновесных квазичастиц с фотонной компонентой. Авторы работы исследовали поляритоны, демонстрирующие сильно скоррелированные фазы в присутствии высококомбинированного двумерного электронного газа. В магнитном поле поляритоны отчетливо демонстрируют целый и дробный эффект Холла для основных состояний. Сильные электродипольные взаимодействия экситонов в собственном полупроводнике на квантовых ямах (QW — quantum well) приводят к образованию смешанных квазичастиц взаимодействия света с веществом под названием «экситонные поляритоны в квантовых ямах» (CP — cavity-polaritons). При помощи распределенного берегового отражателя ученые исследовали двумерный электронный газ (2DEG — two-dimensional electron gas) в модуляции легированного GaAs на квантовых ямах. В первом эксперименте по квантовой электродинамике резонатора (CQED — cavity quantum electrodynamics), в отсутствие внешнего магнитного поля ($B_z = 0$), оптическое возбуждение от 2DEG являлось необходимым условием для кулоновского взаимодействия и сильной резонансной связи, которые, в свою очередь, привели к образованию поляритонов на уровне Ферми. Во втором эксперименте, когда $B_z \neq 0$, авторы использовали CQED для исследования целого и дробного квантового эффекта Холла. Была получена важная информация о сильнокоррелированном электронном состоянии, которое раскладывается на амплитуды, отраженного и пропущенного фотонов. Проанализировав первый эксперимент, ученые выяснили, что CP находятся в ранее неизвестном сильно скоррелированном состоянии. Данное открытие требует новой теоретической основы для описания 2DEG примеси в условиях CQED. Стоит отметить, что сконструированная установка при $B_z = 0$ может рассматриваться также в качестве новой нелинейной оптической системы, в которой электронная плотность 2DEG может быть использована для изменения эффективного радиуса Бора и, следовательно, силы экситон-поляритонного взаимодействия. Кроме того, эксперименты при $B_z \neq 0$ позиционируют CQED как бесценный инструмент для спектроскопических исследований и позволяют манипулировать свойствами многочастичных состояний в 2DEG. Результаты данной работы закладывают основу для исследования неравновесной динамики квантового эффекта Холла и использования зависимости электронной плотности от поляритонного расщепления для получения сверхсильных оптических неоднородностей.

Р.П. Сидоров

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ ·

Физика и астрономия

Гигантские экситоны Ридберга в оксиде меди Cu_2O

Giant Rydberg excitons in the copper oxide Cu_2O . Kazimierczuk T., Fröhlich D., Scheel S., Stolz H., Bayer M. Nature. 2014. Vol. 514. No 7523. P. 343–347

Сильно возбужденные атомы, являющиеся водородоподобными объектами и имеющие электрон, перешедший на уровень с большим главным квантовым числом, называются атомами Ридберга. Экситоны — фундаментальные оптические возбуждения в полупроводниках, состоящие из электрона и положительно заряженной дырки — являются конденсированными аналогами водорода. Сильно возбужденные экситоны с расширениями, подобными расширениям атомов Ридберга, представляют интерес, так как их можно поместить в кристалл и передвигать с высокой точностью при помощи микроскопических ландшафтов потенциальной энергии. Взаимодействия подобных ридберговских экситонов могут способствовать формированию упорядоченных фаз или обнаружению элементарных возбуждений в их окружении на квантовом уровне. В данной работе показано существование экситонов в оксиде меди (I) с главными квантовыми числами порядка $n = 25$. Эти состояния имеют гигантские расширения волновой функции (среднее расстояние между электроном и дыркой) больше, чем 2 мкм, тогда как в основном состоянии это расстояние около нанометра. Для поиска сильно возбужденных экситонов авторы статьи выбрали в качестве полупроводника оксид меди (Cu_2O), обладающий сравнительно большой ридберговской энергией около 100 мэВ. Спектр экситонов в Cu_2O был изучен с помощью спектроскопии высокого разрешения. Как правило, успех полупроводников основан на чрезвычайно высоком качестве кристалла, изготовленного искусственным путем. Как ни странно, искусственные кристаллы Cu_2O уступают по своему качеству природным. Авторы использовали кристалл Cu_2O толщиной 34 мкм, вырезанный из камня, добытого на шахте Цумеб в Намибии, и затем отполированный. Образец хранился при температуре 1,2 К. Изучение ридберговских экситонов открывает новую область в спектроскопии конденсированных сред. Блокада может применяться к нелокальной оптической коммутации или мезоскопическим однофотонным устройствам. Кроме того, длина волны света в кристалле Cu_2O сжата до показателя преломления 3, так что ридберговские экситоны позволяют проверить описания взаимодействия света и вещества, такие как электродипольное приближение. Релаксация экситонов фононами может привести к образованию популяций экситонов с низким значением n , с которыми могут взаимодействовать ридберговские экситоны. Один из этих экситонов, параэкситон, является главным кандидатом для бозе-эйнштейновской конденсации в Cu_2O , так что последние эксперименты в атомной физике можно повторить, изучая взаимодействие экситона Ридберга с таким конденсатом. Ридберговские экситоны открывают новые перспективы в связи с их сильным диполь-дипольным взаимодействием. Число экситонов, образующих молекулу, можно варьировать с целью формирования кластероподобных состояний или обширных конденсированных фаз. Кристаллическая среда означает, что экситоны Ридберга могут позволить проводить исследования, которые невозможны в атомной физике.

К.С. Дотолева

Определение и прогнозирование магнитной конфигурации, приводящей к солнечным вспышкам

Characterizing and predicting the magnetic environment leading to solar eruption. Tahar Amari, Aurelien Canou, and Jean-Jacques Aly. Nature. 2014. Vol. 514. No 7523. P. 465–469.

Корональные выбросы вещества в солнечной атмосфере представляют собой эруптивные процессы большого масштаба, которые могут оказывать влияние на функционирование космических аппаратов и на интенсивность излучения Солнца в целом, однако физический механизм, ответственный за корональные вспышки, остается плохо изученным на протяжении многих лет. Были предложены две основные модели солнечных вспышек (СВ). Согласно первой, скрученная трубка силовых линий магнитного потока становится нестабильной, и при последующем перезамыкании силовых линий генерируется вспышка. По второй модели новые трубки магнитного потока образуются при перезамыкании силовых линий магнитной арки (или группы арок) во время самой вспышки. В данной работе предлагается метод прогнозирования вспышек, который дает возможность выбрать оптимальную модель формирования СВ. При теоретическом описании СВ используется представление о корональных конденсациях, эволюция которых далее рассчитывается на основе заданного начального состояния плазмы, замороженной в магнитное поле. На первом этапе моделирования рассматривается предэруптивная фаза СВ, в которой корональное магнитное поле медленно эволюционирует через последовательность бессиловых конфигураций. Изменение конфигурации поля в этом случае находится, согласно наблюдениям, на уровне фотосферы. Основная проблема — достижение высокой точности применяемой компьютерной программы при расчете бессиловых конфигураций поля и получение наблюдаемых данных с высоким разрешением и низким уровнем шума. На втором этапе конфигурация магнитного поля, которая предшествовала вспышке, является начальной при последующем магнитогидродинамическом моделировании совместно с граничными условиями о физическом состоянии фотосферы. По результатам моделирования определяются искажения поля, соответствующие наблюдаемым. Этот метод был использован для анализа вспышки в активной области NOAA AR10930, которая пересекала солнечный диск в первой половине декабря 2006 г. Энергия этой вспышки оценивается величиной $(1,4–4,5)10^{32}$ эрг. Использовались данные солнечных телескопов на спутниках Hinode и SOHO, а также данные спектрогелиографа Медонской обсерватории (Париж) по излучению в линии H-альфа. Расчет бессиловых конфигураций магнитного поля проводился на основе уравнений магнитной гидродинамики $\text{div } B=0$, $\text{rot } B=a(r)B$ и $B_{\text{grad}} a(r) = 0$, где $a(r)$ скалярная функция координаты r . Применялись компьютерные программы XTRAPOL, MESHMED и METEOSOL. Результаты моделирования свидетельствуют в пользу первой модели образования СВ, в которой вспышке предшествует выход на поверхность Солнца скрученной трубки силовых линий магнитного потока.

Г.В. Дедков

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Физика и астрономия

Два семейства экзокомет в системе звезды бета Живописца

Two families of comets in the betha-Pictoris system. A. Lecavelier des Etangs, A. Vidal-Madjar, H. Beust, A.-M. Lagrange, R. Ferlet, F. Kiefer. Nature. 2014. Vol. 514. No 7523. P. 462–464.

Молодая планетная система звезды бета Живописца приютила семейство активных малых тел. При столкновении и испарении этих астероидов и комет образуется большое количество пыли и газа, аналогично ранней эволюции Солнечной системы. Спектральные наблюдения свидетельствуют о большой скорости прохождения малых тел перед диском звезды, т. е. экзокомет. В работе сообщается о результатах анализа статистической выборки, включающей 1106 архивных спектров, полученных при наблюдении 6000 транзитных прохождений экзокомет на спектрографе HARPS (телескоп Южной европейской обсерватории (Чили) с диаметром зеркала 3,6 м). Наблюдения проводились с 2003 по 2011 гг. Изменялись интенсивности линий поглощения дублета кальция с длиной волны 3933,66 и 3968,47 ангстрем. Переменные детали, наблюдающиеся на профилях линий, связаны с наличием лучевых скоростей у поглощающего кометного вещества в диапазоне от -150 до $+200$ км/с, в то время как лучевая скорость звезды составляет около 20 км/с. Большие радиальные скорости возникают в результате испарения вещества и большой скорости движения кометы вблизи периастра. Нормализованные спектры экзокомет получались путем деления наблюдаемого спектра на опорный спектр, полученный в результате специальной статистической обработки с целью удаления из него вариаций, обусловленных прохождением комет. Анализ результатов наблюдений выявил наличие двух семейств комет (*S* и *D*) с различными физическими характеристиками. Семейство *S* включает кометы, спектры поглощения которых имеют линии с неглубокими профилями. Эти кометы отличаются большим возрастом и обедненным веществом ядра, истощенным в результате предыдущих прохождений вблизи звезды. Другое семейство характеризуется спектрами с глубокими линиями поглощения. Вещество этих комет можно отнести к недавно фрагментированным одному или нескольким родительским телам. Радиальные скорости распределены в интервале от -19 до $+55$ км/с в семействе *S* и в интервале от 9 до 21 км/с в семействе *D*. Используя зависимость эффективности испарения от расстояния до звезды, можно найти соотношение между расстоянием *d* в момент транзитного прохождения и скоростью потери массы dM/dt . В результате были получены значения d_D и d_S в интервалах от 15 до 23 и от 7 до 13 радиусов Солнца, соответственно, с отношением скоростей потери массы $(dM/dt)_D/(dM/dt)_S = 2$. Отсюда следует, что кометы семейства *D* имеют более активную поверхность из-за наличия более протяженного ядра или вследствие его фрагментации с выходом на поверхность свежего материала из области ядра. Авторы считают, что испаряющиеся малые тела, наблюдаемые в течение нескольких десятилетий в системе звезды бета Живописца, вполне аналогичны кометам Солнечной системы.

Г.В. Дедков

Несущественный вклад хондритов в образование почвенных вод Луны

The negligible chondritic contribution in the lunar soils water. Alice Stephant, François Robert. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15007–15012.

Последние результаты исследования образцов лунных пород, доставленных космическими аппаратами «Аполлон-16» и «Аполлон-17», свидетельствуют о наличии воды как в недрах Луны, так и на ее поверхности. Это ставит под сомнение господствовавшее ранее утверждение об отсутствии на Луне воды. Однако источники этой воды до сих пор не имеют точного объяснения. Теоретически возможны три источника лунной воды: 1) первичный местный источник — первоначальное вещество системы Земля-Луна, зафиксированное в минеральном веществе лунных магматических пород: апатитах, вулканических стеклах и плагиоклазах; 2) привнесенный обогащенный H_2O кометный материал и материал углеродистых хондритов; 3) протонная имплантация солнечного ветра. Для выявления источников воды обычно используют показатель соотношения изотопов водорода. В качестве исходного было принято соотношение D/H в апатитах — минералах последней фазы кристаллизации лунных магматических расплавов. В условиях безвоздушной среды поверхности Луны основным фактором, влиявшим на изменение первоначального соотношения D/H , мог быть только внешний поток вещества. Проведенное исследование ставило своей целью количественную оценку вклада всех составляющих потока внешнего материала в создание запасов H на поверхности Луны. Именно внешний поток ионного излучения и твердого вещества, достигающий поверхности лишенной атмосферы Луны, является источником водорода, который мог быть преобразован в воду или OH в ходе протонной бомбардировки лунной поверхности или в результате магматических событий. Для оценки относительного вклада в водородный баланс Луны солнечного ветра и космогенного дейтерия были проведены анализы изотопных соотношений D/H и ${}^7Li/{}^6Li$ для одних и тех же образцов агглютинатов, вулканических стекол и зерен плагиоклазов из коллекции образцов программы «Аполлон». Анализы проводились с помощью микрозонда Cameca NanoSIMS 50. Четкая корреляция между космогенным D и 6Li говорит о том, что почти весь D как на поверхности минеральных зерен, так и внутри них образовался при реакциях расщепления. По крайней мере, внутри зерен точно не обнаружено воды хондритового происхождения. Результаты исследования позволяют сделать предположение, что соотношение изотопов H в ювенильной лунной воде δD было $\leq -550\%$. Значительные концентрации гидроксидов на границах минеральных зерен и соотношение изотопов D/H говорят о том, что источником гидроксидов является процесс протонной имплантации, связанной с солнечным ветром. Следов так называемой хондритовой воды в реголите (лунном «почвенном» покрове) не обнаружено. Еще одним подтверждением «солнечного» происхождения лунной воды является тот факт, что в образцах, взятых с поверхности планеты, содержание H_2O выше, чем в образцах с глубины (не подвергавшихся воздействию солнечного ветра). Таким образом, имплантация солнечного ветра признается главным механизмом образования гидроксидов на поверхности Луны, а постулируемая ранее гипотеза образования лунной воды из хондритового вещества признана несостоятельной.

В.В. Стрекопытов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ ·

Химические науки

Идентификация иридий-содержащего соединения со степенью окисления +9

Identification of an iridium-containing compound with a formal oxidation state of IX. Guanjun Wang, et al. Nature. 2014. Vol. 514. No 7523. P. 475–477.

Получение и структурная характеристика химических соединений, содержащих элементы с необычно высокой степенью окисления, представляют особый интерес для исследователей, работающих в области химии. В настоящее время наивысшая экспериментально установленная степень окисления признается равной +8, хотя при этом постулируется возможность существования более высоких степеней окисления. Вещества со степенью окисления, равной +8, включают несколько соединений ксенона (например, XeO_4 и XeO_3F_2), а также хорошо известные оксиды RuO_4 и OsO_4 . В случае иридия, у которого на внешней электронной оболочке имеется девять валентных электронов, было высказано предположение, что он с большой вероятностью может быть окислен до более высокой, чем +8, степени окисления. Недавно было показано, что молекула тетраоксида иридия IrO_4 может быть экспериментально выделена и охарактеризована с использованием техники получения веществ на матрице, представляющей собой инертный газ. Конфигурация валентных электронов в атоме иридия в тетраоксиде иридия IrO_4 имеет вид $5d^1$ с формальной степенью окисления, равной +8. Удаление электрона из молекулы IrO_4 могло бы привести к образованию катиона тетраоксида $[\text{IrO}_4]^+$, который, как недавно было предсказано авторами, должен быть стабильным и в котором иридий имеет степень окисления, равную +9. Хотя был выдвинут ряд предположений об образовании катиона $[\text{IrO}_4]^+$, полученные ранее экспериментальные данные не были структурно подтверждены. В настоящей работе авторами показано образование катиона тетраоксида иридия ($[\text{IrO}_4]^+$) и осуществлена его регистрация с помощью метода инфракрасной фотодиссоциационной спектроскопии. Катионы оксида иридия получали в газовой фазе с помощью импульсного лазерного напыления и сверхзвукового расширения и исследовали методом инфракрасной спектроскопии в диапазоне $850\text{--}1600\text{ см}^{-1}$. Полученный спектр содержал набор пиков, соответствующих различным видам оксида иридия ($[\text{IrO}_x]^+$), с числом атомов кислорода вплоть до 6. В нем преобладал пик, относящийся к $[\text{IrO}_4]^+$, что было интерпретировано авторами как свидетельство высокой стабильности этого катиона. Авторами были также выполнены квантово-химические расчеты на максимально возможном в настоящее время теоретическом уровне. На основании произведенных расчетов ими было высказано предположение о том, что катион тетраоксида иридия с T_d -симметрией и электронной конфигурацией d^0 является наиболее долгоживущим из всех возможных изомеров. Кроме того, авторы предприняли попытку получить стабильные соли катиона $[\text{IrO}_4]^+$ в состоянии окисления иридия +9. На основе произведенных ими расчетов значений свободной энергии Гиббса (ΔG°) было предсказано, что реакции с образованием $[\text{IrO}_4][\text{SbF}_6]$ и $[\text{IrO}_4][\text{Al}(\text{OC}(\text{CF}_3)_3)_4]$ будут экзергоничными со значениями ΔG° , равными -14 и -66 кДж/моль, соответственно.

И.М. Мохосоев

Визуализация и количественный анализ филаментов RAD51 в процессе их формирования из отдельных мономеров

Visualization and quantification of nascent RAD51 filament formation at single-monomer resolution. Andrea Candellia, Jan Thomas Holthausen, Martin Depken, Ineke Brouwer, Mariëlla A. M. Franker, Margherita Marchetti, Iddo Heller, Stéphanie Bernard, Edwige B. Garcin, Mauro Modesti, Claire Wyman, Gijs J. L. Wuite, and Erwin J. G. Peterman. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42, P. 15090–15095.

У человека в ходе рекомбинационной репарации двухспиральная ДНК (ДС ДНК) сначала расщуривается, образуя свисающий с хромосомы фрагмент однострессовой ДНК, который тотчас же обволакивается репликативным белком А. Собственно же репарация осуществляется с помощью АТФ-зависимой рекомбиназы RAD51, образующей, путем самосборки, полимерный нуклеопротеид, вытесняющей белок А с однострессового фрагмента и обеспечивающей образование гетеродуплекса и последующую рекомбинацию с гомологичными последовательностями нуклеотидов ДС ДНК, ведущую к восстановлению утраченной генетической информации. Комбинируя флуоресцентную микроскопию, оптический пинцет и микроструйную технику, удалось поднять разрешающую способность микроскопа до визуализации короткоживущих промежуточных форм, возникающих в процессе полимеризации мономеров RAD51 в растворе и на однострессовой матрице и проследить процесс сборки филаментов, включая количественный анализ его динамики. Филаменты формируются из ядер нуклеации («затравок»), имеющих высокое избирательное сродство к обнаженным участкам ДНК и потому вытесняющих белок А. На ранних стадиях образования филаментов ядра нуклеации включают в себя различное число мономеров RAD51, причем время их существования пропорционально их размеру (числу включенных в них мономеров). Улавливая вспышки флуоресценции отдельных молекул методом фотоотбеливания, удалось отдельно наблюдать процессы нуклеации и полимеризации и количественно оценить соотношение их темпов и, соответственно, их относительный вклад в скорость роста филаментов. Динамика полимеризации определяется энергетическим балансом между самосборкой мономеров RAD51 в растворе и при взаимодействии с обнаженной ДНК, действующей как гетерогенный катализатор. В первом случае наибольшим временем жизни обладают мелкие, а во втором — крупные полимеры, из-за положительной связи между размером ядер нуклеации и вовлечением в них новых мономеров. Как следствие, темп лимитирующим звеном процесса формирования филаментов RAD51 является нуклеация, а рост филаментов является, по существу, автокаталитическим процессом, причем порог перехода от нуклеации к росту филаментов для ДС ДНК существенно выше, чем для однострессовой ДНК. В этом состоит важное отличие белка RAD51 от белка RecA, не способного к включению образующихся в растворе крупных мономеров в полимерную цепь. Полученные данные дают достаточно полную картину количественной динамики формирования филаментов RAD51, позволяющую, в частности, оценить роль медиаторов в регуляции этого процесса.

В.Г. Черданцев

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Опосредованная HSF-1 устойчивость цитоскелета определяет устойчивость к температуре и продолжительность жизни

HSF-1-mediated cytoskeletal integrity determines thermotolerance and life span. Nathan A. Baird, Peter M. Douglas, Milos S. Simic, Ana R. Grant, James J. Moresco, Suzanne C. Wolff, John R. Yates III, Gerard Manning, Andrew Dillin. Science. 2014. Vol. 346. No 6202. P. 1343–1346.

Жизнь организма неразрывно связана с его способностью контролировать качественные характеристики клеток, включая целостность органелл, гомеостаз липидов, правильную конформацию белков и коммуникацию клеток. Гены, кодирующие семейство молекулярных шаперонов белков теплового шока (HSF), демонстрируют усиление транскрипции в ответ на термический стресс, указывая на то, что они являются частью фундаментальной системы защиты от протеотоксического стресса. Для изучения независимых от усиления индукции шаперонов защитных механизмов авторы создали два варианта трансгенных нематод, избыточно экспрессирующих либо первичный транскрипт *hsf-1* [*hsf-1(FL)*], либо С-концевой фрагмент *hsf-1* [*hsf-1(CT)*]. В обоих случаях наблюдалось увеличение переносимости температур и продолжительности жизни. Однако для второго варианта это было неожиданным, поэтому авторы проверили, является ли этот фенотип зависимым от рабочего ДНК-связывающего домена. Его удаление устраняло увеличение продолжительности жизни. Путем фильтрации транскриптов и белков, накапливающихся в базальных условиях и при тепловом стрессе, было выделено 98 генов, выполняющих функции при развитии организма, организации цитоскелета и т.д. Затем среди них был обнаружен продукт экспрессии — тропонино-подобный кальций-связывающий белок PAT-10 и было установлено, что он является мишенью HSF-1. Установив снижение сопротивляемости температурам при устранении *pat-10*, авторы продемонстрировали значительное усиление сопротивляемости температурам и увеличение продолжительности жизни при эктопической чрезмерной экспрессии *pat-10*. Утрата данного белка приводит к нарушению динамики актинового цитоскелета и эндоцитоза. Полученные в ходе исследования результаты подчеркивают значимость поддержания структуры и функций актина. Авторы предложили модель, в которой HSF-1 регулируется генами шаперонов и актинового цитоскелета, обеспечивая увеличение продолжительности жизни и устойчивость к действию температур. В отсутствие индукции шаперонами стабилизация актинового цитоскелета была достаточной для обеспечения продолжительности жизни в условиях клеточного стресса и старения.

В.В. Пожарский

Медиальная префронтальная активность в межстимульном интервале вносит свой вклад при обучении задачам на рабочую память

Medial prefrontal activity during delay period contributes to learning of working memory task. Ding Liu et al. Science. Vol. 346. No 6208. P. 458–463.

Повышенная активность префронтальной коры (латеральной у приматов, медиальной у грызунов) наблюдается в межстимульном интервале во время выполнения животными когнитивных задач, однако ее функциональная роль в деятельности рабочей памяти оставалась неясной. Префронтальная кора играет важную роль и в других когнитивных функциях, таких как ингибиторный контроль, принятие решения. В настоящем исследовании процесс запоминания был отделен во времени от других когнитивных функций: мышам последовательно с интервалом 4–5 секунд предъявлялись два запаха (2-пентанол и этилацетат). Применяли две схемы предъявления стимулов: несогласованную (вторым стимулом является другой запах) и согласованную (после задержки предъявляется тот же запах). Мыши, подвергшиеся перед экспериментом питьевой депривации, получали подкрепление независимо от латентного периода ответа только в несогласованной схеме. Успешность выполнения задачи (количество правильных ответов) возрастала по мере обучения (в течение 5 дней), уменьшалась при увеличении межстимульного интервала (это является подтверждением, что задача требует активации именно рабочей памяти, а не других когнитивных функций). Оптогенетически проводилась двунаправленная манипуляция активности медиальной префронтальной коры в межстимульный период. С помощью вживленных электродов была зарегистрирована активность 564 нейронов во время обучения у пятнадцати мышей и 96 нейронов у семи мышей, овладевших навыком; такие же данные были получены с 636 нейронов девяти мышей без постоянных электродов. На 4–5 секунде межстимульного интервала подавляли нейронную активность пирамидных нейронов через ГАМК-ергические ингибиторные нейроны с родопсиновым каналом (лазерное излучение 473 нм, 2 мВт). Супрессия активности нейронов медиальной префронтальной коры на стадии обучения сопровождалась снижением успешности выполнения задачи на третий день обучения, в первые же два дня обучения подавление не оказывало влияния. Данный эффект не наблюдался у мышей с прочно выработанным навыком, что позволяет выдвинуть гипотезу о высокой роли медиальной префронтальной коры во время выполнения новых задач, требующих высокого уровня внимания. Оптогенетическое усиление активности пирамидных нейронов также мешало выработке навыка. Таким образом, регулирование активности медиальной префронтальной коры играет решающую роль в сохранении информации при обучении задачам на рабочую память и важно для приспособления к изменяющимся условиям окружающей среды. Тот факт, что медиальная префронтальная кора эволюционно старше латеральной, позволяет предположить, что запоминание в новой ситуации — более древняя функция, чем предполагалось ранее.

М.В. Константинова

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Быстрая эволюция местных видов после вторжения близкородственных видов

Rapid evolution of a native species following invasion by a congener.
Y. E. Stuart, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6205. P. 463–466.

В ходе современных биологических исследований удалось установить, что эволюционные изменения могут происходить очень быстро при усиленном естественном отборе. Существует гипотеза о том, что отрицательные взаимодействия между близкими видами могут привести к дивергенции фенотипов. В данном исследовании на небольших островах во Флориде наблюдали переселение обитающих на деревьях ящериц *Anolis carolinensis* после появления на островах *Anolis sagrei*. В начале мая 1995 г. для эксперимента из ареала обитания *A. carolinensis* было выбрано 6 островов, позже на три из них завезли небольшие популяции *A. sagrei*, а остальные использовали в качестве контроля. С мая по август в 1995–1998 гг. измеряли высоту расселения обоих видов. Популяции *A. sagrei* росли быстро, и уже в августе 1995 г. они оттеснили *A. carolinensis* ближе к кронам деревьев. В 2010 г. были исследованы 30 островов (часть из них использовалась в 1995–1998 гг.). *A. sagrei* присутствовали на 25 из них. На остальных пяти островах с мая по август измеряли высоту расселения *A. carolinensis*. Выяснилось, что на этих пяти островах *A. carolinensis* расселялись ниже, чем на островах, в 1995–2010 гг. заселенных *A. sagrei*. Кроме того, за это время (20 поколений) *A. carolinensis* адаптивно эволюционировали: у них увеличилась площадь подушечек пальцев конечностей. Известно, что этот признак коррелирует со способностью захватывать и удерживать узкие, гладкие высоко расположенные ветви и, следовательно, с высотой расположения мест обитания. Для поиска причин наблюдаемой дивергенции в июле 2011 г. были отобраны яйца *A. carolinensis* с островов с *A. sagrei* и с контрольных (по 4 острова в каждой выборке). Вылупившееся потомство содержали в одинаковых условиях. У ящериц с островов с *A. sagrei* наблюдались более крупные подушечки пальцев, что говорит о генетической дивергенции в природе. Анализ 121 973 однонуклеотидных полиморфизмов ящериц с островов разных типов показал высокую степень генетического сходства особей внутри каждого острова и отсутствие генетических зависимостей между популяциями разных островов, что говорит об ограничении переноса генов между островными популяциями. Наблюдаемая дивергенция может объясняться и заселением *A. sagrei* только тех островов, где присутствовали *A. carolinensis* со строго определенным фенотипом. Наконец, с вероятностью 1/462, освоение *A. sagrei* островов с наиболее низко расселившимися *A. carolinensis* может быть случайным. Сопоставив различные гипотезы, авторы исследования пришли к выводу, что именно антагонизм *A. sagrei* и *A. carolinensis* обуславливает наблюдаемую эволюцию последних. Полученные результаты показывают, что взаимодействия близкородственных видов могут приводить к эволюционным изменениям в обозримых временных интервалах. Таким образом, многие другие гипотезы эволюционной биологии могут быть проверены в режиме реального времени.

А.Л. Братцева

Антеридиоген определяет пол у папоротников за счет пространственно-временного расщепления пути синтеза гиббереллинов

Antheridiogen determines sex in ferns via a spatiotemporally split gibberellin synthesis pathway. Junmu Tanaka, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6208. P. 469–473.

Генетическое разнообразие обеспечивает конкурентное преимущество видов. В жизненном цикле папоротников чередуются бесполое и половое поколения — спорофит и гаметофит. Равноспоровые папоротники выработали механизм, способствующий перекрестному опылению. Это позволяет им контролировать соотношение полов в пределах популяции для поддержания необходимого уровня генетической изменчивости. Папоротники осуществляют контроль с помощью антеридиогенов. Антеридиогены — это феромоны, родственные гиббереллинам. Предполагалось, что они выделяются в водное окружение проталлиями, находящимися на более ранней стадии созревания. У соседних проталлиев, пребывающих на более поздней стадии созревания, антеридиогены запускают процесс формирования мужских органов (антеридий). Авторы статьи исследовали детали молекулярного механизма системы взаимодействия между проталлиями *Lygodium japonicum* с участием антеридиогенов, позволяющей увеличить формирование мужских органов за счет изменения пути биосинтеза гиббереллинов. Измеряли количество антеридиогенов, секретируемых из проталлиев *L. japonicum* на разных стадиях развития. Показано, что более взрослые проталлии выделяют больше антеридиогенов, но более восприимчивы к действию антеридиогенов, чем более молодые проталлии. Показано, что антеридиогены в *L. japonicum* могут синтезироваться через биосинтез гиббереллинов (GA). Сначала в одних проталлиях, находящихся на более ранней стадии созревания, синтезируются продукты генов, ответственных за биосинтез гиббереллинов, кроме оксидазы гиббереллина GA₃, GA₃-оксидазы. Образуются антеридиогены — продукты гиббереллина GA₉ (GA₉-Me), содержащие метилированный эфир карбоксильной группы у шестого атома углерода, препятствующий проявлению гиббереллиновой активности. Наличие этой группы облегчает проникновение антеридиогенов в окружающие проталлии. Затем антеридиогены проникают в соседние проталлии, находящиеся на более поздней стадии созревания, в которых уже присутствует GA₃-оксидаза. Импортные антеридиогены сначала гидролизуются (утрачивают метильную группу у шестого атома углерода), вероятно, с помощью метил-эстеразы, потому что фермент Lj-GA₃-оксидаза 1 не может перерабатывать GA₉-Me в GA₄-Me, и затем метаболизируются GA₃-оксидазой в GA₄. Наконец, GA₄ взаимодействует с ключевыми компонентами системы восприятия гиббереллинов GID1-DELLA, рецепторами GA, GID1 и GID2 и супрессором сигнального действия гиббереллинов, белком DELLA. Активация сигнального пути гиббереллинов запускает специфическую экспрессию, которая проявляется в стимулировании образования антеридиев и подавлении образования архегониев. Это позволяет сохранять необходимое соотношение скрещивающихся мужских и женских проталлиев в колонии.

С.К. Жармухамедов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Полиубиквитинизация обеспечивает разборку реплисом при окончании репликации ДНК

Polyubiquitylation drives replisome disassembly at the termination of DNA replication. Sara Priego Moreno, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6208. P. 477–481.

Расхождение двух вновь синтезированных цепей ДНК в репликативной вилке во время терминации репликации имеет большое значение для удвоения генома эукариот. В данной работе авторы представили доказательства того, что полиубиквитинизация компонента реплисомы Mcm7 (mini chromosome maintenance proteins) приводит к его отсоединению во время встречи двух репликативных вилок в конце цикла репликации благодаря действию белка p97/VCP/Cdc48. В клетках эукариот комплекс белков Mcm2–7 формирует ядро репликативной ДНК-геликазы. Его роль заключается в «лицензировании» точек начала репликации на инициацию удвоения ДНК. Комплекс Mcm2–7 стабильно связан с ДНК, и для его отсоединения требуется начать репликацию. Небольшая часть связанного с хроматином Mcm2–7 комплекса активируется во время S фазы путем формирования CMG комплекса с Cdc45 и GINS (от японского *go ichi ni san*, что означает 5–1–2–3, в честь четырех родственных субъединиц комплекса Sld5, Psf1, Psf2, Psf3), который выступает в качестве геликазы и организующего центра для реплисомы. Авторы поставили целью выяснить роль убиквитинизации во время репликации ДНК. Для этого они добавляли меченый рекомбинантным гистидином (His6) убиквитин к бесклеточному экстракту из ооцитов *Xenopus laevis*, что никак не влияло на процесс репликации. Чтобы ингибировать полиубиквитинизацию, был использован мутантный убиквитин (His6-UbiNOK), в котором все остатки лизина заменены на аланин. Добавление такого His6-UbiNOK к репликативному экстракту вызвало увеличенную и более продолжительную ассоциацию активной репликативной геликазы с хроматином, тогда как на вновь синтезированную ДНК это никак не повлияло. Промонстрировано, что Mcm7 является единственным компонентом CMG комплекса, который модифицируется несколькими убиквитиномы во время S фазы. Любое ингибирование репликации путем повреждения ДНК значительно снижало убиквитинизацию Mcm7. Масс-спектрометрический анализ факторов, взаимодействующих с Mcm3 во время репликации ДНК, выявил 29 форм белка p97/valosin-containing protein (VCP)/Cdc48. p97 распознает белки, модифицированные в результате полиубиквитинизации путем связывания каждой последующей молекулы убиквитина с остатком Lys48 предыдущей, и экстрагирует их как из эндоплазматического ретикулума, так и из хроматина. Добавление к репликативному экстракту неактивного мутантного p97 привело к увеличению ассоциации геликазы с хроматином, накоплению убиквитинизированных форм Mcm7 на хроматине и дефектам терминации репликативных вилок. По-видимому, p97-опосредованное ремоделирование действует после убиквитинизации Mcm7, но до разборки реплисомы во время терминации репликации. В целом проведенное исследование дает представление о механизме разборки реплисомы во время терминации репликации ДНК у эукариот.

Л. А. Шустикова

Разборка CMG хеликазы в конце репликации ДНК с помощью Cdc48 и убиквитинлигазы

Cdc48 and a ubiquitin ligase drive disassembly of the CMG helicase at the end of DNA replication. Marija Maric, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6208. P. 1253596-1-12.

Инициация репликации хромосом в эукариотических клетках происходит посредством общего механизма. Этот механизм включает в себя сборку и активацию в точках начала репликации ДНК хеликазного комплекса, известного также как CMG (Cdc45-MCM-GINS), необходимого для продвижения реплисомы вдоль репликативной вилки. Образование хеликазного комплекса является ключевым регулируемым этапом во время процесса инициации репликации ДНК. Механизм действия ДНК хеликазы таков, что он обеспечивает копирование каждой хромосомы только один раз. Ядро хеликазного комплекса, состоящее из субъединиц Mcm2-Mcm7, может формироваться вокруг ДНК только во время G1 фазы клеточного цикла. Во время вступления клеток в S-фазу Cdc45 и GINS ассоциируются с гексамером Mcm2-Mcm7 с образованием активного комплекса CMG. Вокруг CMG хеликазного комплекса формируется реплисома, которая остается прочно связанной с репликативной вилкой вплоть до окончания синтеза ДНК. Сближение двух репликативных вилок приводит к быстрой разборке CMG хеликазы и, таким образом, всей реплисомы с помощью неизвестного до сих пор механизма. В настоящей работе авторы провели скрининг посттрансляционных модификаций CMG хеликазы из дрожжевых клеток *Saccharomyces cerevisiae* во время репликации ДНК, которые могли быть задействованы в регуляции активности хеликазы. Было показано, что на завершающих этапах репликации ДНК происходит убиквитилирование субъединицы Mcm7 CMG хеликазы с участием убиквитинлигазы SCF^{Dia2}. Авторами было также показано участие убиквитинлигазы SCF^{Dia2} в модификации субъединицы Mcm7 CMG хеликазы в экстрактах дрожжевых клеток, находящихся в S-фазе. Также было показано, что белок Dia2 F-бокса необходим для разборки CMG хеликазы в конце S-фазы у *Saccharomyces cerevisiae*. Убиквитилированный CMG *in vivo* существует в течение короткого промежутка времени и подвергается быстрому распаду в процессе, протекающем независимо от протеасом, но с участием сегрегазы Cdc48/p97, которая связывается с убиквитилированным CMG. В результате этого связывания происходит быстрая разборка хеликазы. Таким образом, процесс разборки хеликазы у *Saccharomyces cerevisiae* характеризуется двумя основными чертами. Во-первых, белок F-бокса Dia2 играет ключевую роль в процессе путем убиквитилирования субъединицы Mcm7 CMG хеликазы. Во-вторых, сегрегаза Cdc48 осуществляет распад убиквитилированного CMG на составные части. После отделения белков GINS и Cdc45 гексамер Mcm2-Mcm7 становится менее стабильным. В результате все субъединицы CMG хеликазы высвобождаются из вновь реплицированной ДНК. Так как основные признаки сборки хеликазы сохранились у человека в процессе эволюции, авторы высказали предположение, что разборка CMG хеликазы в эукариотических клетках также осуществляется по универсальному механизму.

И.М. Мохосоев

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Консервативность регуляторов сегментации заднего мозга позвоночных семейства Нох

A Hox regulatory network of hindbrain segmentation is conserved to the base of vertebrates. Hugo J. Parker, et al. Nature. 2014. Vol. 514. No 7523. P. 490–493.

Задний мозг челюстных хордовых представляет собой регион нервной системы, имеющий разделение на повторяющиеся сегменты — ромбомеры. Бесчелюстные хордовые имеют паттерны экспрессии вдоль центральной оси тела, которые могут быть связаны с регуляцией организации хорды и, возможно, в меньшей степени с сегментацией нервной системы. В целом сегментация заднего мозга у бесчелюстных позвоночных слабо выражена. Однако оставались мало известными процессы, лежащие в основе регуляции экспрессии Нох у бесчелюстных, а также связь экспрессии этого гена с организацией заднего мозга. В работе исследовали принципы генетической регуляции организации заднего мозга у бесчелюстных на примере морской миноги. А также выявляли уровень эволюционного сходства по этому признаку с челюстными хордовыми, на примере сравнения с *Danio rerio*. Авторы разработали новый подход для сравнения активности специфических регуляторных элементов между челюстными и бесчелюстными позвоночными с помощью создания аналогичных трансгенов миноги и *Danio rerio*. Было показано, что в сегментах заднего мозга *Danio rerio* экспрессируются энхансеры (Hoxb1, Hoxb3 и другие), опосредующие сегментацию мозга. В мозге миноги также была показана экспрессия этих регуляторов. У челюстноротых развитие ромбомеров регулируется с помощью определенных регуляторных посредников (*cis*-элементы: *Krox20* и *Kreisler*), взаимодействующих с энхансерами. Для проверки функции гомологичных посредникам генов у бесчелюстных были созданы конструкторы с мутантными *Krox20* и *Kreisler*. Показано, что эти мутации изменили уровень экспрессии энхансеров (или отменили в случае мутаций двух сайтов *Kreisler*) для обоих исследуемых видов. Таким образом, была выявлена высокая консервативность генетических регуляторов, определяющих организацию структуры мозга челюстных позвоночных. В работе продемонстрирована динамика паттернов экспрессии генов *hox* (*hox1*, *hox2* и *hox3*) в заднем мозге морской миноги. На ранних стадиях развития в заднем мозге выявлена экспрессия всех трех генов, коррелирующая с экспрессией *krox20* и *kreisler*. На более поздних стадиях экспрессия гена *hox1* и *kreisler* значительно подавляется. Из генома миноги были выделены экзонные последовательности гена *hox2*, который экспрессируется во втором и четвертом ромбомере челюстных позвоночных. Аналогичное положение энхансеров образования ромбомеров у бесчелюстных и челюстноротых и соотносящееся положение зон экспрессии генов *hox* и энхансеров позволило авторам предположить, что гены *hox* бесчелюстных совместно с *krox20* и *kreisler* сопряжены с регуляцией сегментации заднего мозга этих позвоночных. Авторы сделали вывод, что такая регуляция является древней чертой позвоночных, проявившейся до разделения челюстноротых и бесчелюстных позвоночных.

А.М. Дронова

Структурная основа регуляторного механизма семейства растительных протеинкиназ (CIPKs), контролирующего ионный гомеостаз и абиотический стресс

Structural basis of the regulatory mechanism of the plant CIPK family of protein kinases controlling ion homeostasis and abiotic stress. Antonio Chaves-Sanjuan, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. E4532–E4541.

Транспорт ионов через клеточную мембрану растительной клетки влияет на ключевые физико-химические параметры ее функций. Стрессовые ситуации, такие как засоленность почвы или низкие концентрации калия, изменяют транспорт ионов через клеточную мембрану, вызывая значительные изменения в клеточном тургоре, мембранном потенциале и т.д. Как следствие этого, блокируются основные метаболические пути. У растений существует семейство растительных серин/треонин протеинкиназ, взаимодействующих с рецепторами кальция (CIPKs), включающее 26 протеинкиназ. Они регулируют функцию нескольких ионных транспортеров в клеточной мембране и, таким образом, способствуют восстановлению ионного гомеостаза, нарушенного в стрессовых ситуациях. Инициаторами активности этих протеинкиназ являются так называемые рецепторы кальция — кальций-связывающие белки, кальций-нейрины В-типа, SCaBPs или CBLs. Протеинкиназы (CIPKs) и белки (CBLs) вместе участвуют в декодировании сигналов кальция, вызванных разными стимулами окружающей среды. Протеинкиназы (CIPKs) содержат N-концевой домен с так называемым самоингибирующим NAF мотивом. NAF мотив непосредственно взаимодействует с каталитическим доменом фермента и ингибирует активность киназы. Кальций-зависимое взаимодействие протеина из группы белков CBLs с мотивом NAF ослабляет селфингирование и активирует CIPKs. Как и многие другие киназы, протеинкиназы (CIPKs) также регулируются фосфорилированием активационной петли предшествующими киназами. Эта петля претерпевает большие конформационные изменения при фосфорилировании. В результате таких изменений становится возможным вход и стабилизация субстратов в активном центре киназы. В статье авторы определили молекулярную структуру протеинкиназ (CIPKs) у *Arabidopsis thaliana*: CIPK23 и CIPK24/SOS2 с разрешением 2,3 Å и структуру мутантного фермента Thr190Asp (CIPK23ΔC T190D) с разрешением 1,9 Å. Показано, что активация протеинкиназ (CIPKs) подразумевает обязательное высвобождение и петли активации и NAF мотива для самоингибирования фермента. Кальций-зависимое взаимодействие белка CBL и/или фосфорилирование петли активации устанавливают равновесие между неактивной и активной формами фермента. Активность CIPKs зависит от баланса между активными и неактивными формами. Некоторые CIPKs имеют базовую активность. Область соединения может быть ответственна за стабилизацию белка CBL несвязанной и нефосфорилированной формой CIPK с базовой активностью. После того как CIPK активирована, полностью функциональная активация достигается фосфорилированием белка CBL. Представлена рабочая модель регулирования активности протеинкиназ (CIPKs).

С.К. Жармухамедов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Внутренняя дезорганизация как основа для создания высокочувствительных кооперативных рецепторов

Intrinsic disorder as a generalizable strategy for the rational design of highly responsive, allosterically cooperative receptors. Anna J. Simon, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15048–15053.

Одним из широко распространенных в природе механизмов работы рецепторов является кооперативная аллостерия. При этом механизме рецептор имеет несколько мест связывания одного и того же лиганда; сродство к лиганду повышается при связывании первой его копии. Этот механизм отличается высокой чувствительностью к концентрации лиганда. Представленный в настоящей статье подход к созданию высокочувствительных рецепторов основан на использовании свойств белков, способных образовывать четкую вторичную структуру только при связывании лиганда. Полученные ранее данные показали, что глобальные конформационные изменения таких белков, происходящие после связывания первой копии лиганда, приводят к реорганизации второго места связывания с последующим связыванием второй копии. Такие белки очень чувствительны к концентрации целевой молекулы. Авторы предположили, что конформационные изменения, вызванные связыванием первой копии лиганда, приведут к нормальному свертыванию белка и образованию второго хорошо структурированного места связывания. По этому сценарию сродство места связывания к целевой молекуле уменьшено, когда соседнее место пусто, и увеличено, когда соседнее место уже связалось с лигандом. Для реализации предложенной модели на основе исходно некооперативных рецепторов авторы создали конструкции, состоящие из tandemного повтора одной половины рецептора, соединенного через неструктурированный линкер с tandemным повтором второй половины того же рецептора. В отсутствие целевой молекулы неупорядоченность этого линкера приводит к общей дестабилизации белка. Связывание первой копии лиганда стабилизирует одно из мест связывания, в результате чего происходят конформационные изменения, стабилизирующие линкер, что, в свою очередь, приводит к образованию второго места связывания. В этом случае связывание второй молекулы лиганда уже не требует больших затрат энергии на конформационные изменения, то есть второй сайт связывания обладает заметно большим сродством к лиганду. Это обеспечивает кооперативность всего рецептора. Авторы проверили эффективность разработанной модели сначала на простой конструкции, местом связывания которой служили способные связывать ртуть две пары тимин-тимин в составе двухцепочечной ДНК. Затем, получив экспериментальное подтверждение кооперативности полученной структуры, они сконструировали два новых кооперативных рецептора. В основе одного из них лежала последовательность доксорубин-связывающего аптамера. Для конструирования второго авторы использовали последовательность кокаин-связывающего аптамера. И в том и в другом случае авторам удалось получить рецепторы, кооперативно взаимодействующие с целевой молекулой. Чувствительность полученных рецепторов была экспериментально неотличима от теоретически возможного максимума.

Е.А. Кукулова

Отслеживание перемещения на рибосоме домена IV фактора элонгации G в процессе транслокации

Following movement of domain IV of elongation factor G during ribosomal translocation. Enea Salsi, Elie Farah, Jillian Dann, Dmitri N. Ermolenko. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15060–15065.

Во всех живых организмах белки синтезируются рибосомами. В ходе синтеза белка молекулы м-РНК и т-РНК согласованно продвигаются сквозь рибосому. Этот процесс называется транслокацией и катализируется консервативным фактором элонгации (EF-G у прокариот и EF-2 у эукариот). Цель данной работы — изучение молекулярного механизма EF-G-опосредованной транслокации т-РНК и м-РНК. Авторы изучили перемещение домена IV EF-G в ходе транслокации при помощи метода передачи энергии посредством флуоресцентного резонанса в единичной молекуле (smFRET). Рибосомный белок S12, который расположен вблизи сайта А малой субъединицы рибосомы (МРС), был модифицирован донорным флуорофором (Cy3), акцепторный краситель (Cy5) находился на остатках 538 или 541 домена IV EF-G. Таким образом, впервые можно было отслеживать перемещение домена IV EF-G относительно неподвижного участка вблизи декодирующего центра рибосомы. Для фиксации EF-G в пре- и пост-транслокационном состоянии (пре- и пост-ТС, соответственно) рибосомы использовали антибиотики — фузидовую кислоту, виомицин и гигромицин Б, а также нерасщепляемый аналог ГТФ и мутантный EF-G со сниженной скоростью гидролиза ГТФ. Данные smFRET показали, что домен IV EF-G в ходе транслокации способен перемещаться по отношению к сайту А малой субъединицы рибосомы. Так, в случае связывания EF-G с рибосомой в пост-ТС, когда сайт А вакантен, наблюдается единственный пик (0,8) FRET, что соответствует положению фактора, при котором его домен IV пристыкован к сайту А малой субъединицы рибосомы. Если EF-G связывается с рибосомой в пре-ТС, когда в сайтах А и Р находятся т-РНК, в присутствии ингибиторов транслокации, виомицина или гигромицина Б, то на FRET диаграмме наблюдается дополнительный пик (0,55). Более низкое значение FRET (0,55) означает, что домен IV EF-G находится дальше от белка S12 и расположен за пределами сайта А малой субъединицы рибосомы. Причем на основании геометрии (относительного уширения) пика 0,55 FRET авторы делают предположение, что он является суммой двух пиков: 0,5 и 0,6 FRET. Это, в свою очередь, может говорить о том, что на рибосоме в пре-ТС домен IV EF-G может находиться в двух положениях. Было также установлено, что гидролиз ГТФ не требуется для перемещения домена IV EF-G на сайт А малой субъединицы рибосомы при транслокации. Судя по всему, состояние 0,8 FRET (домен IV EF-G пристыкован к сайту А малой субъединицы рибосомы) более стабильно по сравнению с 0,55 FRET. Авторы предполагают, что EF-G, за счет перехода из высокоэнергетического состояния в более стабильную конформацию, вносит значительный энергетический вклад в транслокацию т-РНК на малой субъединице рибосомы.

А.П. Корепанов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Исследование роли водородных связей между полипептидным остовом оротидин-5'-монофосфатдекарбоксилазы и молекулой субстрата с сайт-специфичной заменой амидной группы на эфирную

Investigating the role of a backbone to substrate hydrogen bond in OMP decarboxylase using a site-specific amide to ester substitution. Bijoy J., et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15066–15071.

Данные рентгеноструктурного анализа показывают, что при связывании субстрата молекулой фермента часто наблюдается образование водородных связей между амидной группой полипептидного остова фермента и гетероатомной группой субстрата. Одним из наиболее изученных ферментов, для которых было показано, что водородные связи играют важную роль в стабилизации реакционноспособного промежуточного продукта, является оротидин-5'-монофосфатдекарбоксилаза (OMPDC), осуществляющая превращение оротидин-5'-монофосфата в уридин-5'-монофосфат без участия кофактора. Для фермента характерно одно из наиболее высоких значений эффективности катализируемой реакции (ускорение реакции примерно в 10^{17} раз) и сродства к субстрату в переходном состоянии (примерно 10^{23} М). Для изучения структурно-функциональных взаимосвязей в молекуле OMPDC *Methanobacter thermoautotrophicum* (MtOMPDC) в своих предыдущих работах авторы использовали мощный конкурентный ингибитор фермента. Было показано образование водородных связей между амидной группой пептидного скелета, образованной с участием остатка Ser127, и атомом кислорода в положении С4 пиримидинового кольца, а также показана близость его шестого атома углерода к ϵ -аминогруппе остатка Lys72, проявляющей свойства кислотного катализатора. В настоящей работе авторами были изучены кинетические характеристики мутантного фермента MtOMPDC (S127HOS), в котором путем трансляции *in vitro* была произведена замена остатка Ser127 на L-глицерат (HOS), в результате чего амидная группа меняется на эфирную. Замена служит для элиминации водородной связи при одновременном сохранении взаимодействий между гидроксильной группой бокового радикала серина и третьего атома азота в интактной молекуле оротовой кислоты. Данные, полученные авторами, позволили определить вклад водородной связи, образующейся между амидной группой пептидного остова и атомом кислорода у С4, в увеличение скорости ферментативной реакции. Было показано, что возрастание скорости реакции за счет этой водородной связи не превышает значения в 10^2 , что значительно ниже общей эффективности действия фермента (10^{17}). Эти данные позволили сделать предположение о том, что винил-анион-содержащий промежуточный продукт стабилизируется электростатическими взаимодействиями в активном центре фермента, включая участие консервативного остатка Lys72. Эти данные были также подтверждены смешанными квантово-химическими и молекулярно-механическими расчетами, выполненными авторами. Таким образом, в данной работе предложен комбинированный подход для получения замен амидных групп в пептидном остове на эфирные в целях изучения роли водородных связей, образуемых амидными группами, в катализируемых ферментами реакциях.

И.М. Мохосоев

«Распускание узла» четырех альфа-спиралей N-концевого домена при активации псевдокиназы MLKL индуцирует связывание белкового комплекса с мембраной и некроптоз клеток

Activation of the pseudokinase MLKL unleashes the four-helix bundle domain to induce membrane localization and necroptotic cell death. Joanne M. Hildebrand, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15072–15077.

Под сравнительно новыми терминами «программированный некроз» или «некроптоз» подразумевается механизм гибели клеток. Скорее всего, в отличие от апоптоза некроптоз не играет важной роли в развитии организма, но участвует в его защите от патогенных микроорганизмов и, по-видимому, в развитии воспалительного процесса. В 2009 году была идентифицирована взаимодействующая с рецептором протеинкиназа 3 (RIPK3), являющаяся ключевой эффекторной молекулой в процессе некроптоза, а в 2012 г. был обнаружен ее субстрат — псевдокиназа MLKL. Однако последовательность реакций, приводящая к гибели клеток после RIPK3-опосредованного фосфорилирования MLKL, до настоящего времени остается малоизученной. Так, было показано, что некротомный комплекс RIPK1/RIPK3/MLKL активирует фосфоглицерат-мутаза 5 (PGAM5) и родственный динамину белок 1 (Dpr1), индуцируя фрагментацию митохондрий и программированную гибель клетки, однако участие PGAM5, Dpr1 и митохондрий в процессе некроптоза остается неизвестным. В настоящей работе авторами показано, что С-концевой псевдокиназный домен в MLKL действует подобно щеколде, удерживающей N-концевой домен, содержащий узел из четырех альфа-спиральных участков (4НВ). Развязывание этого узла приводит к олигомеризации MLKL, его ассоциации с плазматической мембраной и к гибели клетки. С помощью точечного мутагенеза авторы идентифицировали два кластера аминокислотных остатков, расположенных на противоположных сторонах 4НВ-домена, которые необходимы для индукции гибели клеток. Сохранение нативной структуры первого кластера, локализованного в четвертой альфа-спирали 4НВ-домена, является необходимым условием для некроптоз-индуцирующей способности MLKL, так как замены отрицательно заряженных аминокислотных остатков на остаток аланина предотвращали его олигомеризацию, связывание с плазматической мембраной и индукцию некроптоза. Аминокислотные замены, произведенные в другом кластере MLKL, не вызвали нарушения ассоциации олигомеров MLKL с плазматической мембраной, но также предотвращали некроптотическую гибель клеток, что свидетельствует о наличии у 4НВ-домена дополнительных функций, обуславливающих его способность индуцировать гибель клеток. Путем скрининга библиотек малых молекул авторы идентифицировали также небольшую молекулу, названную ими как «соединение 1», которая связывается с нуклеотид-связывающим участком внутри псевдокиназного домена и замедляет процесс ассоциации MLKL с мембраной клетки, ингибируя, тем самым, сигнальный путь некроптоза клеток. Небольшие молекулы, нацеленные на нуклеотид-связывающий участок псевдокиназы, в перспективе могут найти применение в качестве модуляторов передачи сигнала при изучении процесса некроптоза.

И.М. Мохосоев

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ ·

Биологические науки

KAISO — важный регулятор р53-опосредованной транскрипции CDKN1A и генов апоптоза

KAISO, a critical regulator of p53-mediated transcription of CDKN1A and apoptotic genes. Dong-In Koh, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15078–15083.

Фактор транскрипции KAISO, относящийся к семейству POZ/BTB-белков, ранее описан как супрессор транскрипции, связывающийся с метилированной ДНК. В данной работе авторы показали, что KAISO может являться ключевым регулятором р53-опосредованной остановки клеточного цикла и запуска апоптоза в ответ на гено-токсический стресс в клетках млекопитающих. KAISO относится к метил-СрG-связывающим белкам и связывается с ДНК путем присоединения к специфическому сайту или через метилированные СрG-динуклеотиды в пределах промотера гена-мишени. Также было показано, что KAISO может взаимодействовать с белком-ко-репрессором ядерного рецептора (NCoR) и вызывать репрессию транскрипции путем метилирования ДНК. Авторы данной работы подвергли линию человеческих клеток HEK293 обработке ДНК-повреждающим препаратом этопозидом, чтобы проанализировать ответную экспрессию различных факторов транскрипции. Было обнаружено, что в таких условиях уровень м-РНК KAISO и самого белка значительно возрос. Дальнейший анализ клеточной пролиферации методами прямого подсчета, МТТ-колориметрического теста и проточной цитометрии показал, что эктопический KAISO ингибирует пролиферацию и увеличивает число клеток, подвергающихся апоптозу. Известно, что активация и пост-трансляционная модификация белка р53 ацетилтрансферазами (в том числе р300) играют ключевую роль в запуске р53-опосредованного апоптоза. Авторы исследовали, происходит ли взаимодействие между р53, ацетилтрансферазами и KAISO в клетках HEK293 в нормальных условиях и после обработки этопозидом. Было обнаружено, что р53 и KAISO взаимодействуют в обеих ситуациях. KAISO взаимодействует также с р300. Дальнейшие исследования показали, что KAISO, р53 и р300 формируют гетеротримерный комплекс. При этом взаимодействие KAISO с комплексом р53-р300 приводит к увеличению ацетилирования белка р53 по аминокислотным остаткам лизина в положениях 320 и 382 и снижает ацетилирование в положении 381. Кроме того, белок р53 с этим конкретным паттерном ацетилирования показывает увеличение связывания с ДНК, что приводит к остановке клеточного цикла и апоптозу путем активации транскрипции ингибитора циклин-зависимой киназы 1A (CDKN1A) и различных генов апоптоза. При этом р53QRQ-мутант, который имитирует паттерн ацетилирования р53 после взаимодействия с KAISO-р300, также может активировать транскрипцию CDKN1A. Авторы обнаружили, что в мышинных эмбриональных фибробластах с отключением KAISO значительно нарушены связывание белка р53 с промотором и последующая экспрессия генов апоптоза. Такие стрессовые факторы, как УФ-излучение, гамма-облучение, химиотерапевтические противоопухолевые препараты, также индуцируют экспрессию KAISO. Таким образом, данное исследование свидетельствует о важности KAISO для р53-опосредованной транскрипции CDKN1A и генов апоптоза.

Л.А. Шустикова

Структура комплекса ArgRS–GlnRS–AIMP1 и ее связь с процессом трансляции у млекопитающих

Structure of the ArgRS–GlnRS–AIMP1 complex and its implications for mammalian translation. Yaoyao Fu, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15084–15089.

В организме высших эукариот у одной из двух аргинил-т-РНК синтетаз (ArgRS) имеется удлинённый N-терминальный домен, который играет важную роль в белковом синтезе и росте клетки, а также при сборке мультисинтетазного комплекса (MSC). В данной работе авторы исследовали кристаллическую структуру MSC субкомплекса, состоящего из ArgRS, GlnRs и вспомогательного белка AIMP1/p43 (мультифункциональный белок, взаимодействующий с аминокислот-т-РНК синтетазным комплексом). Белковый MSC состоит из девяти различных аминокислот-т-РНК синтетаз и трех вспомогательных белков AIMP2 и образован двумя субкомплексами. Один субкомплекс содержит аргинил-т-РНК синтетазу (RRS), глутаминил-т-РНК синтетазу (QRS) и белок AIMP1/p43 (назван авторами как RQA1-субкомплекс). Второй субкомплекс включает в себя остальные компоненты. Эти два субкомплекса соединены между собой белком AIMP2/p38. В клетке RRS может существовать в двух формах, в зависимости от наличия или отсутствия гидрофобного домена с молекулярной массой 12 кДа в его N-концевой части. При наличии дополнительного домена RRS входит в состав MSC, тогда как белок без этого домена существует в свободной форме. Анализ структуры субкомплекса выявил, что удлинение N-конца RRS служит сайтом связывания для AIMP1 и QRS. В результате взаимодействия N-концевого домена RRS с AIMP1 по типу лейциновой застёжки формируется «суперспираль». Авторы показали, что мутации в AIMP1 приводили к дестабилизации N-концевой спирали RRS, что выражалось в потере ею каталитической активности. Также было выявлено, что QRS связана с другими компонентами субкомплекса менее прочно. Такая динамическая природа ассоциации QRS с MSC может иметь значение для ее неканонической функции в контроле клеточной смерти. Было показано, что QRS, освобожденная от MSC, связывается с регулирующей сигналы апоптоза киназой 1 (ASK-1). Дальнейший биохимический и SAXS-анализ выявили, что RQA1-субкомплекс скорее всего формирует гексамер. Однако как тримерная, так и гексамерная формы субкомплекса RQA1 могут сосуществовать в рамках MSC в различных физиологических условиях. У авторов получилась следующая модель MSC: два RQA1-субкомплекса находятся в центре структуры, и две молекулы KRS, связанные с AIMP2, расположены над каждой молекулой QRS. Первая половина спирали AIMP1 взаимодействует со спиральным сегментом AIMP2, формируя центральное связующее звено MSC. Каждый RQA1-субкомплекс входит в состав MSC посредством взаимодействия между AIMP1 и AIMP2. Таким образом, данное исследование продемонстрировало важность взаимодействия между N-терминальными доменами RRS и AIMP1 для каталитической активности RRS и для сборки всего белкового комплекса MSC.

Л. А. Шустикова

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Инициация упаковки одиночной молекулы ДНК в реальное время при помощи машины упаковки вирусной ДНК бактериофага T4

Single-molecule packaging initiation in real time by a viral DNA packaging machine from bacteriophage T4. Reza Vafabakhsh, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15096–15101.

Упаковка ДНК в вирусную капсулу — сложный процесс, состоящий из инициации, элонгации и терминации. Методика «одиночных молекул» помогает более точно понять детали этого процесса. Благодаря использованию подобной методики была хорошо изучена первая стадия инициации большинства бактериофагов и вируса герпеса. Однако следующий шаг инициации изучен слабо. Поскольку все взаимодействия крайне динамичны, очень трудно анализировать их *in vivo*. В представленной статье авторы сконструировали минимизированную систему, состоящую из подробно описанных компонентов бактериофага T4, моторного белка GP17, пустой фаговой головки, состоящей из двенадцати молекул белка GP20, и синтетического олигонуклеотида, имитирующего конец двухцепочечной ДНК. Проведенные затем в реальное время эксперименты позволили сделать некоторые выводы относительно процессов, происходящих в момент начала упаковки вирусной ДНК. Авторы продемонстрировали, что инициация упаковки и перемещения ДНК в вирусную головку происходит сериями, разделенными длинными паузами. Измерения показали, что на образование активного комплекса инициации *de novo* уходит около 45 с и около 10 с требуется моторному белку, чтобы захватить свободный конец двухцепочечной ДНК и начать перемещение его в головку фага. Авторы предложили модель, согласно которой вирусная упаковочная машина быстро переключается между «включенным» и «выключенным» состоянием. Скорость переключения и длительность пребывания в одном из состояний, скорее всего, зависит от концентрации ДНК и АТФ. Совокупный эффект от изменения этих двух компонентов приводит к большой гетерогенности в уровне инициации. Снижение уровня гидролиза АТФ упаковочной машины либо за счет мутаций в АТФ-связывающем домене, либо за счет низкой концентрации АТФ приводит к нарушению инициации упаковки вируса. Эти данные говорят о том, что упаковка фаговой ДНК в головку находится в строгой зависимости от концентрации АТФ. Это может быть важно для проталкивания ДНК в канал длиной примерно 100 Å. Такая зависимость от энергии, кроме того, может быть регуляторным механизмом для ограничения упаковки генома в условиях, отличающихся от оптимальных. Упаковка ДНК в фаговую головку требует очень точного прохождения ДНК диаметром 23 Å в канал головки диаметром 35 Å. Авторы продемонстрировали, что конец ДНК располагается точно около входа в канал и там же соединяется с моторным белком. Упаковочная машина фага T4, по-видимому, имеет конструкцию, встроенную в канал головки фага, что позволяет ей эффективно упаковывать вирусный геном. Полученные авторами данные открывают новые пути в понимании механизма инициации упаковки фагового генома.

Е.А. Кутукова

Половой отбор по интерференционной картине крыльев *Drosophila melanogaster*

Sexual selection on wing interference patterns in *Drosophila melanogaster*. Natsu Katayama, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15144–15148.

«Интерференционная картина крыльев» (ИКК) — яркая и стабильная цветная структура на прозрачных крыльях дрозофил, видимая на темном фоне в результате интерференции света на тонких пленках, образованных прозрачными слоями хитина, покрывающего крылья. ИКК не зависит от угла обзора, сильно варьирует между видами и умеренно внутри вида, в том числе между полами. Авторы впервые экспериментально подтвердили подверженность насыщенности и оттенка ИКК направленному и стабилизирующему половому отбору, соответственно, основанному на выборе самками *Drosophila melanogaster* партнера для спаривания. Проведено сравнение привлекательности самцов 34-х линий *D. melanogaster* Meigen по различным параметрам ИКК на белом или черном фоне. Привлекательность для беспородных девственных самок LН_М («дикого типа») количественно оценивали по времени до спаривания с самцом одной из линий. Каждый эксперимент из 4-х последовательных попыток спаривания длительностью 75 минут повторяли 4–6 раз для каждой линии и для каждого фона; параметр «привлекательность» принимал значение 1, если спаривание произошло, или 0 в противном случае и был нормирован по количеству попыток. Количественная оценка оттенка, насыщенности и яркости (HSB) структуры на наибольшем сегменте крыла, окруженном венами, была проведена переводом в HSB значений красного, зеленого и синего (RGB) цветов для каждого пикселя на цифровых фотографиях крыльев, полученных в одинаковых условиях, после чего были вычислены средние значения по всему сегменту. Цвет структур варьировал от синего (интерференционная пленка толще) к желтому (тоньше), пурпурный цвет являлся промежуточным значением признака. Привлекательность на черном фоне положительно коррелировала с привлекательностью на белом фоне и не зависела от HSB. «Остаточная привлекательность» (нормированная разница между привлекательностью на черном и на белом фоне), использованная для изучения не зависящих от внешнего освещения элементов привлекательности, монотонно увеличивалась с ростом насыщенности ИКК. Это означает привлекательность для самок самцов с более пестрыми крыльями и возможную подверженность насыщенности цвета направленному половому отбору. Статистический анализ также подтвердил значимость нелинейного эффекта оттенка ИКК на остаточную привлекательность. Наиболее привлекательными были самцы с промежуточным значением признака (то есть с пурпурной расцветкой), а менее привлекательными — с синими и желтыми оттенками, что говорит о стабилизирующем половом отборе по оттенку и подтверждается преобладанием пурпурных тонов на крыльях беспородных самцов LНМ. Оттенок и насыщенность ИКК могут восприниматься самками как фенотипическая характеристика способности летать и искать пищу. Влияние на привлекательность говорит о ИКК как о визуальном сигнале, являющемся предметом полового отбора у модельного организма *D. melanogaster*.

В.Н. Колядко

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Роль LSM-генов в регуляции циркадных ритмов

Role for LSM genes in the regulation of circadian rhythms. Soledad Perez-Santangelo, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15166–15171.

К настоящему времени накоплены многочисленные данные о том, что вырезание определенных участков генов в разных частях ДНК сплайсосомами может по-разному влиять на процессинг матричной РНК специфических генов. При этом остается неизвестным, как уровень активности данных участков в норме влияет на специфические сигнальные пути. Некоторые SM-подобные гены (LSM) кодируют сплайсосомальные последовательности U6, входящие в состав ядерных рибонуклеопротеидных комплексов. В экспериментах с растением *Arabidopsis thaliana* и супрагизматическим ядром мышей было показано, что различный уровень экспрессии генов группы LSM находится в прямой зависимости от циркадных ритмов. В опытных образцах у арабидопсиса вызывали мутации генов LSM5 и LSM4, что приводило к удлинению циркадного ритма растений. Подобный эффект был получен при действии мутагенов на LSM3 и LSM5 гены мышей, соответствующих человеческому гену LSM7. При этом данные мутации оказывали тормозное действие, снижая уровень экспрессии. Несмотря на то, что были идентифицированы точные места локализации изменения экспрессии и альтернативного сплайсинга гена LSM5 у арабидопсиса, точный механизм удлинения циркадного ритма остается неизученным. Анализ уровня экспрессии генов всей нуклеотидной последовательности генома опытных образцов показал значительное увеличение альтернативного сплайсинга генов, подверженных мутации. При этом уровень конститутивного сплайсинга не увеличился. Подобные обширные нарушения сплайсинга генов не были обнаружены в интронных последовательностях генов, что было показано при секвенировании молекул матричных РНК мутантных последовательностей гена LSM4. Таким образом, есть указания на то, что часть генов семейства LSM может нести как регуляторную, так и конститутивную функции в настройке циркадных ритмов путем воздействия на процессинг новосинтезированных РНК. Другие гены данного семейства играют ключевую роль в тонкой настройке специфических сигнальных путей, что обеспечивает максимальное соответствие циркадного ритма меняющимся условиям окружающей среды. Данное исследование является доказательством конвергенции эволюционных механизмов, опосредующих посттранскрипционную регуляцию биохимических путей, определяющих циркадные ритмы в двух царствах живой природы — царстве растений и царстве животных. Это имеет большое значение для изучения филогенетической изменчивости биохимических каскадов и их генетической основы.

А.Ю. Ольховик

Белок нетрин-4 регулирует таламокортикальное ветвление аксонов зависимым от активности нейронов образом

Netrin-4 regulates thalamocortical axon branching in an activity-dependent fashion. Yasufumi Hayano, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15226–15231.

Ветвление аксонов — процесс, в значительной степени определяющий окончательный характер нейронных связей. Предварительные исследования показали, что ветвление аксонов контролируют не только специфические молекулы направления роста аксона, но также и нейронная активность. Известно, что ветвление аксонов изменяется под влиянием как сенсорно-индуцированной, так и спонтанной активности. Однако неизвестно, каким образом нейронная активность преобразуется в молекулярные сигналы, которые лежат в основе ветвления аксонов. Таламокортикальные проекции в силу своей достаточной изученности подходят в качестве основы для изучения данного вопроса. Таламокортикальные аксоны, начинающиеся в сенсорных таламических ядрах, образуют сложноорганизованные древовидные структуры, главным образом, в IV слое коры. Показано, что таламокортикальные аксональные проекции в этом слое ослабляются при отсутствии спайковой и синаптической активности. Таким образом, можно предположить существование в этом слое молекул, направляющих ветвление аксона, причем экспрессия этих молекул должна регулироваться нейронной активностью. Авторами была предпринята попытка идентифицировать данные гипотетические молекулы и исследовать механизмы их действия. Были идентифицированы гены, активность которых подавлялась при блокировании спайковой и синаптической активности в культуре клеток, например, при использовании тетродотоксина (блокатора натриевых каналов) и APV (антагониста NMDA рецепторов). Оказалось, что и в том, и в другом случае подавляется активность гена *netrin-4* (*ntn4*). Таким образом, можно предположить, что для экспрессии *ntn4* в коре требуется спайковая и синаптическая активность нейронов. У крыс на постнатальных стадиях развития в области таламокортикальных проекций в сенсорную кору обнаруживается высокий уровень экспрессии гена *ntn4*. Отсутствие зрительного опыта у животных на ранних стадиях онтогенеза приводит к снижению числа нейронов, экспрессирующих данный ген. Белок NTN4, продукт данного гена, влияет на развитие ветвления аксонов. Добавление NTN4 в культуру таламических и кортикальных нейронов вызывало формирование более сложно организованной древовидной структуры аксонов. Отсутствие эндогенного белка NTN4 у крыс с отключением данного гена приводило к упрощению структуры ветвления аксонов. Также было показано, что NTN4 действует через белковые рецепторы Unc5B, которые экспрессируются в сенсорной области таламуса. Удаление этого белка в таламических клетках приводило к заметному снижению ветвления аксонов таламокортикальных проекций. Полученные результаты позволяют предположить, что белок NTN4 действует как положительный регулятор ветвления аксонов таламокортикальных проекций, причем экспрессия этого белка опосредуется активностью нейронов.

О.Е. Сварник

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Межполушарная диссоциация процессов памяти в гиппокампе мышей

Left–right dissociation of hippocampal memory processes in mice. Olivia A. Shipton, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15238–15243.

Известно, что нейроны гиппокампа вовлечены в осуществление процессов памяти и пространственной навигации. Считается, что левый и правый гиппокамп являются функционально эквивалентными. Недавние исследования показали неожиданную асимметрию молекулярных и морфологических характеристик нейронных связей в левом и правом гиппокампе. Такого рода асимметрия между левым и правым полушарием, вероятно, является логичной для нервной системы билатеральных организмов. Недавно были обнаружены межполушарные асимметрии, характерные для синапсов между пирамидными нейронами CA3 и CA1. Оказалось, что морфология дендритных шипиков, состав глутаматных рецепторов и пластичность синапсов зависели от того, где начинались афферентные пути — в левом или правом поле CA3. В данной работе исследовалось, существует ли латерализация процессов памяти в гиппокампе мышей. Мышам дикого типа в дорзальную часть поля CA3 вводился вирусный конструктор, который содержал свето-чувствительный галородопсин. Регистрация активности нейронов подтвердила, что спонтанная активность нейронов подавляется при освещении нейронов зеленым светом. Освещение производилось при помощи оптического волокна, размещенного над полем CA3. Активность пирамидных нейронов поля CA3 либо в левом, либо в правом полушарии дорзального гиппокампа подавлялась в то время, когда мыши выполняли задачи на гиппокамп-зависимую память. Было обнаружено, что подавление активности в одном полушарии (либо в левом, либо в правом) оказывалось достаточным для нарушений кратковременной памяти. Кратковременная память тестировалась в задаче спонтанного чередования подкрепляемого рукава в Т-образном лабиринте. Однако поразительная асимметрия проявлялась в случае тестирования долговременной памяти. Долговременная память тестировалась в приподнятом Y-образном лабиринте. Подавление активности только в левом поле CA3 приводило к нарушениям реализации ассоциативной пространственной задачи. В то же время подавление активности в правом поле CA3 не вызывало такого эффекта. Чтобы понять, вносят ли в такую асимметрию (выявляемую на поведенческом уровне) свой вклад свойства нейронных синапсов, была исследована выраженность долговременной потенциации в гиппокампе. Оказалось, что после высокочастотной электрической стимуляции, индуцирующей долговременную потенциацию, усиление синаптической связи между пирамидными нейронами полей CA3 и CA1 происходило только в случае, если пресинаптический сигнал исходил из левого поля CA3. Полученные данные свидетельствуют в пользу асимметрии синаптических свойств. Межполушарные расхождения функций гиппокампальной долговременной памяти позволяют предположить, что существуют отдельные левые и правые сети памяти в гиппокампе мышей. Такое представление может быть перспективным для понимания синаптических основ долговременной памяти.

О.Е. Сварник

Холод и голод заставляют nocturnal млекопитающих переходить на дневной образ жизни

Cold and hunger induce diurnality in a nocturnal mammal. Vincent van der Vinne, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15256–15260.

Различия внешней среды между днем и ночью приводят к формированию суточных (циркадианных) ритмов в физиологии и поведении большинства организмов. Ночная активность животных, снижая для них риск нападения хищников, повышает энергозатратность их существования, поскольку они не могут избежать воздействия низкой температуры, даже укрывшись в защищенном месте. Поэтому для снижения энергозатрат nocturnal животные могут переходить на дневной образ жизни благодаря существованию фенотипической пластичности, что наблюдается в естественной среде. Авторы попытались выявить влияние метаболизма на циркадианную организацию путем манипуляций с энергетическим балансом у мышей. Исследователи обнаружили, что фаза вовлечения зависит от энергетического баланса; дневные мыши остаются подчиненными циклу смены дня и ночи, дневной образ жизни сопровождается циркадианной реорганизацией внутренних часов и обеспечивает энергетические преимущества. Обобщенно можно сказать, что полученные результаты продемонстрировали в ответ на изменение энергетического баланса выраженную фенотипическую пластичность циркадианной организации у nocturnal млекопитающих. Интенсивность циркадианной реорганизации зависит от интенсивности изменений энергетического баланса. Однако переход от ночного к дневному образу жизни зависит также от температуры внешней среды, поскольку снижение температуры увеличивает расход энергии и смещает баланс между пользой снижения энергозатрат при дневном образе жизни и риском стать жертвой хищника. Авторы предполагают, что дневные млекопитающие не будут менять циркадианный ритм при возникновении энергетического дисбаланса, поскольку ритм их активности уже оптимизирован для снижения энергозатрат. Однако положительный энергетический баланс может приводить к большему смещению в сторону ночного образа жизни, что увеличит энергозатраты и восстановит энергетический баланс. Положительная корреляция между индексом массы тела и поздним хронотипом у человека отражает тот факт, что на метаболический гомеостаз может влиять циркадианная фаза вовлечения. Повышенная активность в ночное время у дневных животных будет увеличивать потребление пищи, чтобы компенсировать терморегуляторную цену ночного образа жизни. У людей, работающих в ночную смену, отмечается повышенная ночная активность, однако при этом, как правило, исключается воздействие сниженной ночной температуры внешней среды. Поэтому не будут повышаться энергозатраты, но увеличение потребления пищи ввиду смещения активности на ночное время способно привести к ожирению и метаболическому синдрому. Положительная взаимосвязь между ночной активностью, ожирением и метаболическим синдромом обнаруживается в экспериментах у человека, в повседневной жизни при нарушении циркадианного ритма ввиду различных социальных причин и у nocturnal работников.

В.В. Пожарский

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Рецепторо-подобный белок опосредует ответ на модификацию пектина, активизируя brassinостероидный сигнал

A receptor-like protein mediates the response to pectin modification by activating brassinosteroid signaling. Sebastian Wolf, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15261–15266.

Рост и развитие растений зависят от биосинтеза, модификации и ремоделирования клеточных стенок составляющих их клеток. Обновление клеточной стенки должно строго контролироваться, чтобы исключить возможность разрыва в процессе роста. Абиотическое и биотическое окружение также могут изменять пронизанную поперечными связями структуру полимеров клеточной стенки и, таким образом, влиять на ее расширяемость. Организмам нужно интегрировать внешнюю информацию с внутренними сигналами путем обмена данными между внеклеточным окружением и внутренним содержанием клетки. Это особенно значимо для растений как организмов, остающихся на одном месте в течение всего жизненного цикла и нуждающихся в адаптации к условиям окружающей среды. В процессе эволюции растения выработали особые механизмы, позволяющие контролировать состояние клеточной стенки. Модуль сигналинга, brassinостероид, является центральным регулятором морфогенеза растений. Путь гормонального сигналинга с участием brassinостероида играет важную роль в контроле роста растений и регулирует экспрессию множества генов, связанных с клеточной стенкой. Передача сигналов о целостности клеточной стенки в значительной степени изучена в дрожжах. В растениях этот процесс еще недостаточно изучен. Описано незначительное количество предполагаемых датчиков состояния клеточной стенки. В их числе пектин-связывающие ассоциированные с клеточной стенкой киназы и рецепторо-подобная киназа THESEUS. Совсем немного известно о сигнальных путях, вовлеченных в этот процесс. Ранее авторы представили доказательства роли brassinостероидного сигналинга в петле обратной связи, контролирующей целостность клеточных стенок. Было показано, что при нарушении клеточной стенки активируется путь brassinостероидного сигналинга и запускается компенсаторная реакция. В данной статье авторы предположили, что должен существовать путь, который транслирует информацию об изменениях, касающихся клеточной стенки, к элементам brassinостероидного сигналинга. Для идентификации компонентов этого пути были использованы мутанты с самой сильной опосредованной brassinостероидом компенсаторной реакцией на нарушение клеточной стенки. Авторы идентифицировали первый специализированный компонент этой петли обратной связи: рецепторо-подобный белок (RLP44). Показано, что он необходим для компенсационного запуска brassinостероидного сигналинга при ингибировании реакции де-метил-этерификации пектина в клеточной стенке. RLP44 необходим для нормального роста растений и реакций на стресс и соединяется с путем brassinостероидного сигналинга, предположительно, посредством прямого взаимодействия с регуляторной рецепторо-подобной киназой BAK1.

С.К. Жармухамедов

Нитрат-зависимый рост корней *Arabidopsis thaliana* регулируется фактором транскрипции TCP20 за счет системной сигнализации

Nitrate foraging by *Arabidopsis* roots is mediated by the transcription factor TCP20 through the systemic signaling pathway. Peizhu Guan, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15267–15272.

Растения избирательно усиливают рост боковых корней в тех участках почвы, которые богаты питательными веществами. В частности, этот процесс (RF) происходит в участках, богатых нитратами (NO_3^-), которые не только являются важным источником азота, но и служат ключевым сигналом для корнеобразования. Нитрат-зависимое изменение архитектуры корня происходит в результате комбинации локальной и системной передачи сигнала. Системная сигнализация позволяет корню реагировать на концентрацию азота в целом растении и является ключевой в RF-ответе. Так, при росте в почвах, богатых нитратами, высокая концентрация азота в растении репрессирует рост боковых корней. Сигнал в данном случае передается за счет гормонов и аминокислот, однако крайне мало известно о генах, которые опосредуют системную передачу сигнала. Авторы статьи установили, что белок TCP20 (принадлежащий семейству белков TEOSINTE BRANCHED1/CYCLOIDEA/PROLIFERATING CELL FACTOR1 класса I) связывается *in vivo* с ключевыми регуляторными участками основных генов, отвечающих за ассимиляцию и регуляцию содержания азота (NRT1.1, NRT2.1 и NIA1). Для определения RF-фенотипа диких и мутированных по TCP20 *Arabidopsis* два их главных боковых корня были изолированы в агарозных блоках с высоким (HN) и низким (LN) содержанием нитратов (split-root система). Наблюдение за ростом вторичных боковых корней показало, что в растениях дикого типа рост корней в HN блоке был в 6 раз интенсивнее, чем в LN блоке, что указывает на предпочтительный рост в нитрат-богатых участках почвы. В то же время для tcp20 мутантов разница была менее чем двукратная. Рост корней мутантов в HN блоке был замедлен, а рост в LN блоке ускорен по сравнению с контролем. Данный эффект сохранялся даже в том случае, когда в среде присутствовал другой источник азота — аммоний. Таким образом, TCP20 нужен для нитрат-зависимого RF. Причем, оказалось, что данный эффект носит системный характер. Так как TCP20 связывается с регуляторными областями генов, отвечающих за ассимиляцию нитрата, было проверено, влияет ли TCP20 на экспрессию генов NRT1.1, NRT2.1, NIA1 и NiR. Оказалось, что в tcp20 мутантах, по сравнению с диким типом, содержание мРНК NRT1.1 и NIA1 снижено при равномерном распределении нитрата, а также в LN блоках. Содержание же мРНК NRT2.1 и NiR было снижено лишь незначительно. В результате работы TCP20 впервые идентифицирован как ключевой фактор транскрипции, который необходим и специфичен для нитрат-зависимого RF у арабидопсиса и который действует на системном уровне.

А.П. Корепанов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Мультипараметрические биофизические маркеры прогнозирования мультипотентности мезенхимальных стромальных клеток

Multivariate biophysical markers predictive of mesenchymal stromal cell multipotency. Wong Cheng Lee, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. E4409–E4418.

Использование мультипотентных стволовых клеток, в частности, мезенхимальных стромальных клеток (МСК), для регенерации тканей является одним из перспективных подходов современной медицины. Однако существует проблема получения мультипотентных МСК (ММСК) *in vitro*. Известно, что биохимические изменения, происходящие с клеткой в течение жизни, приводят к изменениям ее биофизических характеристик. Поэтому поиск универсальных биофизических параметров, позволяющих достоверно находить и изолировать ММСК, актуален. В исследовании были использованы МСК, выделенные из костного мозга взрослых доноров и эмбрионов. Был проведен поиск корреляции между размером клетки и способностью к дифференцировке. После сортировки клеток по размеру выбрали субпопуляции клеток взрослых доноров с максимальным (более 20 мкм) и минимальным (около 16,8 мкм) диаметром. Размер МСК эмбрионов был практически одинаковым (около 16 мкм). Мультипотентность клеток исследовали *in vitro*, оценивая потенциал к адипо-, остео-, хондро- и миогенезу. Субпопуляции, склонные к дифференцировке по трем направлениям из четырех, относили к мультипотентным. Показано, что субпопуляции МСК большого диаметра были бипотентными (склонны к остео- и хондрогенезу). Клетки маленького размера в трех из пяти случаев были мультипотентны. То есть для однозначной идентификации ММСК оценки размера клеток недостаточно. Было проведено исследование связи механической жесткости и флуктуаций мембраны ядер клеток с МСК-фенотипом. Показано, что модуль упругости Юнга (E) субпопуляции больших клеток значительно выше, по сравнению с клетками маленького размера. Однако при E>375 Па наблюдалась остеохондральная бипотентность вне зависимости от размера. А E<375 Па не гарантировал мультипотентность клетки. При оценке относительных флуктуаций ядерной мембраны (NF) величина NF<1,2 %, характерная для МСК большого диаметра, указывала на остеохондральную бипотентность, но NF>1,2 % не гарантировала мультипотентность МСК. Обнаружено, что суммарное измерение трех параметров: диаметра клетки, ее жесткости и относительной флуктуации ядра — позволяет достоверно определить потенциал клетки к дифференцировке. Так, механически эластичная МСК маленького диаметра с высокой величиной относительных ядерных флуктуаций будет мультипотентной. При этом площадь контакта клетки с поверхностью культурального пластика и соотношение объемов ядра и цитоплазмы не коррелировали с мультипотентностью МСК. А на транскрипционном и трансляционном уровнях ряда генов, определяющих судьбу стволовых клеток, наблюдалась корреляция с биофизическими маркерами МСК. Кроме того, субпопуляция, характеризующаяся *in vitro* фенотипом ММСК, в экспериментах *in vivo* проявляла повышенную склонность к миогенезу и пониженную к остеогенезу.

Н.С. Петрова

Оптиневрин является рецептором аутофагии в поврежденных митохондриях при паркин-опосредованной митофагии, что нарушается при мутации, связанной с БАС

Optineurin is an autophagy receptor for damaged mitochondria in parkin-mediated mitophagy that is disrupted by a BAC-linked mutation. Y.C. Wong, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. E4439–E4448

Поврежденные митохондрии в эукариотической клетке могут быть выборочно подвергнуты митофагии — процессу, при котором они изолируются двухмембранными аутофагосомами, способствующими деградации через слияние с лизосомами. Этот процесс регулируется киназой PINK1 и паркином. PINK1 стабилизируется на наружной мембране поврежденных митохондрий и накапливает E3 убиквитинлигазы паркина, которые убиквитинируют белки на наружной мембране митохондрий. Паркин-опосредованное убиквитинирование поврежденной митохондрии предшествует формированию аутофагосом и поглощению ими митохондрий. Существует рецептор, участвующий в аутофагии, называемый оптиневрином, который характеризуется способностью связывать убиквитин через свой домен UBAN с белком LC3 и связью с аутофагосомами через свой домен LIR. Известно, что мутации в оптиневрине приводят к боковому амиотрофическому склерозу (БАС) и глаукоме. В работе исследовалась роль оптиневрина в регулировании процесса митофагии. Использование конфокальной визуализации живых клеток демонстрировало паркин-зависимое накопление оптиневрина в митохондриях, поврежденных деполяризацией или активными формами кислорода. E3 убиквитинлигаза паркина необходима для убиквитинирования белков наружной митохондриальной мембраны и позволяет оптиневрину стабильно связываться с убиквитинированными митохондриями через соответствующий домен. В отсутствие паркина оптиневрин временно локализуется в поврежденных участках митохондрий, но при этом связь нестабильна. В клетках, экспрессировавших паркин, оптиневрин накапливался в митохондриях вслед за паркином, и этот процесс стабилизировался через домен UBAN. Вслед за накоплением оптиневрина омегасомный белок DFCP1 временно локализовался в поврежденной митохондрии для обозначения сайта инициализации образования аутофагосом и накопления LC3. После чего немедленно индуцировалось образование вокруг поврежденных митохондрий аутофагосом через домен оптиневрина, взаимодействующий с LC3, (LIR). Обнаружено, что отсутствие эндогенного оптиневрина ингибировало накопление LC3 в митохондриях и препятствовало их деградации, что приводило также к повышению уровня митохондриального матричного белка Hsp60 и содержания малых интерферирующих РНК внутри клеток. Эти дефекты исчезали у клеток, содержащих оптиневрин дикого типа, но не у имеющих связанные с БАС мутации во взаимодействующем с убиквитином домене (E478G), или оптиневрин с мутацией в области LIR. Оптиневрин и p62/SQSTM1 независимо накапливались, чтобы ограничить поврежденные области на митохондрии, и p62 не требовался для накопления в них оптиневрина или LC3. Это исследование показывает, что дефекты в одном сигнальном пути митохондриальной деградации могут привести к нейродегенеративным заболеваниям.

П.А. Суязова

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Высокая термодинамическая стабильность смоделированных с помощью параметрических уравнений пучков, образованных альфа-спиралями

High thermodynamic stability of parametrically designed helical bundles. Po-Ssu Huang, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6208. P. 481–485.

Мотив «спирализованная спираль», состоящий из двух или более альфа-спиралей, закрученных вокруг одной центральной оси, играет важную роль в структурной биологии. Регулярность и простота таких структур вдохновляет исследователей на конструирование и дизайн пептидов, главным образом, на основе подбора оптимальных аминокислотных остатков в ключевых положениях суперспирализованных структур. Некоторые из таких попыток были основаны на использовании параметрических уравнений, впервые предложенных Фрэнсисом Криком для дизайна пептидов, формирующих правозакрученную спирализованную спираль. В уравнении Крика используются следующие параметры для описания пучка из n альфа-спиралей: ω_0 — виток суперспирали; ω_1 — виток альфа-спирали; R_0 — радиус суперспирали; $\phi_1, \phi_2 \dots \phi_n$ — фазы каждой альфа-спирали; и $z_2 \dots z_n$ — смещение каждой альфа-спирали относительно оси суперспирали в сравнении с первой альфа-спиралью. При этом каждый последующий α -атом остова полипептидной цепи смещается относительно оси альфа-спирали на угол, примерно равный сумме $\omega_0 + \omega_1$, так что полипептидная цепь начинает выпрямляться, если эта сумма становится отличной от 100° — значения характерного для идеальной альфа-спирали ($\omega_0=0^\circ$, а $\omega_1=100^\circ$). В настоящей работе с целью дизайна сложных и стабильных белковых структур авторы использовали комбинацию параметрического уравнения Крика для конструирования остова полипептидной цепи и методологии Розетта, позволяющую предсказывать структуру методом комбинаторных расчетов. Авторы сконструировали незакрученный пучок из трех антипараллельных альфа-спиралей, каждая из которых состояла из 80 аминокислотных остатков с 18-аминокислотными повторяющимися единицами ($\omega_1=100^\circ$). Затем авторами были сконструированы также пучок, состоящий из четырех антипараллельных правозакрученных альфа-спиралей, а также пучок из пяти антипараллельных левозакрученных альфа-спиралей. Сконструированные таким образом белковые структуры демонстрировали высокую термодинамическую стабильность (ΔG сворачивания > 60 килокалорий/моль). Наиболее стабильные структуры были затем экспрессированы в *Escherichia coli* и очищены с последующим изучением их тепловой и химической денатурации, а также спектров кругового дихроизма. Был осуществлен также их рентгеноструктурный анализ, показавший большое сходство полученных кристаллических структур с сконструированными моделями с почти идеальной упаковкой центральных повторяющихся альфа-спиральных единиц. На основании полученных результатов авторами было сделано заключение о том, что создание гиперстабильных белковых структур с совершенной геометрией без формирования известных мотивов элементов вторичной структуры может представлять собой новую стратегию для создания новых наноструктур, которые могут быть использованы в терапевтических целях.

И.М. Мохосоев

Компьютерный дизайн водорастворимых альфа-спиральных бочонков

Computational design of water-soluble α -helical barrels. Andrew R. Thomson, et al. Science. 2014. Vol. 346. No. 6208. P. 485–488.

Конструирование аминокислотных последовательностей, способных сворачиваться *de novo* в строго определенные, заданные типы белковых и пептидных структур представляет собой актуальную научную задачу. Основным подходом для решения этой задачи является описание геометрии определенным образом свернутых структур и подбор методов, позволяющих выявлять аминокислотные последовательности, способные формировать их. Спирализованные альфа-спирали (coiled coil) относятся к такого рода структурам, которые могут быть описаны с помощью геометрических параметров. Альфа-спиральные бочонки являются одним из наиболее интригующих типов структур, характеризующихся наиболее сложной упаковкой альфа-спиралей, в которой пять или более альфа-спиралей образуют цилиндрические пучки с формированием центрального канала. Такого типа структуры обычно встречаются в составе больших мембранных белков и могут быть представлены пучками, состоящими из 5–10 параллельных альфа-спиралей или 10–12 антипараллельных спиралей. Многие из теоретически возможных структур типа альфа-спиральных бочонков до сих пор не выявлены экспериментально. В настоящей работе авторы разработали геометрические и компьютерные подходы для дизайна новых альфа-спиральных бочонков. Авторы использовали то обстоятельство, что классические спирализованные альфа-спирали состоят из повторяющихся гептапептидных последовательностей, обозначенных $(hxxhxxx)_n$, где h — гидрофобный аминокислотный остаток, а x — гидрофильный. Каждую такую последовательность можно обозначить $abcdefg$, таким образом, чтобы h располагался в положениях a и d . Между двумя соседними альфа-спиралями могут наблюдаться гидрофобные взаимодействия между аминокислотными остатками a и d , а также взаимодействия между гидрофильными остатками g и e . При формировании пучка, формирующего альфа-спиральный бочонок, каждая альфа-спираль взаимодействует с двумя соседними спиральями таким образом, что два гидрофобных остатка могут накладываться друг на друга (тип 1), располагаться рядом (тип 2) или быть разделены гидрофильным остатком (тип 3). Авторы с использованием программного обеспечения CCBUILDER, основанного на параметрическом уравнении Крика и комбинаторных расчетах PyRosetta, смоделировали пента-, гекса- и гептамерные параллельные альфа-спиральные бочонки, содержащие повторы $(hxhxhxx)_n$ с взаимодействиями типа 2. Данные рентгеноструктурного анализа полученных кристаллических структур совпали с предсказанными *in silico* моделями. Более того, эти структуры имели доступные и химически определяемые каналы с диаметрами, соответствующими олигомерному составу. Таким образом, данные, полученные авторами в настоящей работе, создают основу для дизайна новых белковых структур, содержащих каналы или поры, с определенными и заданными физико-химическими свойствами и функциями.

И.М. Мохосоев

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Количественная оценка взаимодействий между двумя петлями ДНК указывает на обособление петлевых доменов в клетках *Escherichia coli*

Quantitation of interactions between two DNA loops demonstrates loop domain insulation in *E. coli* cells. David G. Priest, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. E4449–E4457.

Регуляция активности экспрессии генов осуществляется при помощи белков, связывающихся со специфическими последовательностями ДНК, как в зоне промотора, который находится в непосредственной близости от участка ДНК, где начинается транскрипция (TSS), так и в других участках ДНК, например, энхансерах, которые могут находиться на значительном расстоянии от TSS. Взаимодействие ДНК-связанных белков, находящихся на удалении, приводит к образованию петель ДНК. Образование петель ДНК при взаимодействии энхансера с промотором для усиления транскрипции представляет собой универсальный механизм регуляции активности генов, присущий как прокариотам, так и человеку. Было показано, что образование петель ДНК используется также для подавления экспрессии генов. В этом случае может наблюдаться присутствие специфической последовательности ДНК инсультатора. Согласно изученной *in vitro* модели, инсультатор подавляет активность гена путем образования петли между белками, связанными с двумя инсультаторами, которая создает особый топологический домен,

предотвращающий взаимодействие белков, связанных с энхансером и промотором. Для тестирования данной модели *in vivo* авторами было подсчитано количество взаимодействий между петлями ДНК, образованными двумя наиболее изученными петлеобразующими белками в клетках кишечной палочки *E. coli*. Такими белками являются LacI, репрессор промотора *PlacUV5*, и CI, репрессор промотора *PRM* фага лямбда. Были приготовлены генетические конструкции, в которых репрессор-связывающие последовательности (опероны) и промоторы двух генов располагались в трех возможных комбинациях: «перемежающейся» (два взаимодействующих участка ДНК одного гена перемежались с двумя участками другого), «заключенной» (два взаимодействующих участка ДНК одного гена заключались между двумя участками другого гена) и «последовательной» (два участка одного гена располагались рядом с двумя участками другого гена). Авторами было показано, что при «перемежающемся» варианте образование петли ДНК одного гена *in vivo* затрудняло образование петли, а значит, и репрессию транскрипции ДНК другого гена. При «заключенном» варианте образование петли ДНК одного гена облегчало образование петли и репрессию другого гена. При третьем, «последовательном», варианте петлеобразование и репрессия двух генов не влияли друг на друга. На основе проведенных экспериментов было получено *in vivo* подтверждение модели изоляции регулирующих элементов транскрипции петлевыми доменами, а также был предложен механизм, при помощи которого достигается специфичность взаимодействия регуляторных элементов генов.

Д.А. Лим

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

Заселение лишенных растительности участков почвы как эволюционный предшественник почвенной специализации у растений

Occupation of bare habitats, an evolutionary precursor to soil specialization in plants. N. Ivalú Cacho et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15132–15137.

Одним из важных факторов, обуславливающих биологическое разнообразие, является экологическая специализация. В случае растений экологическая специализация на различных почвах приводит к региональной диспропорции в разнообразии видов. В Калифорнии серпентинные почвы составляют менее 1% местности, но растущие на них эндемики образуют около 10% местной флоры. При исследовании почвенной специализации использовались два подхода. При историческом подходе специализация была рассмотрена в филогенетическом контексте, при экологическом использовали контролируемые условия для проверки гипотез об эдафических факторах специализации, фокусируясь на развитии растений в различных местообитаниях, с различными субстратами или соседними обитателями. Это помогает выявить экологические черты, приводящие к адаптации. Вопрос о том, почему некоторые виды растений стали ограничиваться каким-то конкретным видом почв, еще не решен, так как большинство почвенных эндемиков могут расти и на лучших субстратах. Предполагалось, что расходы энергии на адаптацию к суровым условиям приводили к снижению конкурентоспособности, связанной с защитой от травоядных и патогенных микроорганизмов, что сказывалось на ограниченном распределении растений по почвам. Скудость местообитаний, в которых живут растения, может быть недооцененной селективной силой, а адаптации к ней могут компенсировать недостаток конкурентоспособности на нормальных почвах. Показано, что растения, обитающие на бедной почве, чаще подвержены атакам со стороны травоядных по причине большей их видимости. Кроме заметности для врагов, эти растения получают также больше УФ-излучения и подвержены большему риску в случае наступления засухи. Так как вклад этих аспектов бедности почвы трудно отделить друг от друга, то авторы предполагают, что количество голой земли вокруг растения является единым критерием разделения их по регионам. В данной работе для выявления селективных факторов, образующих почвенную специализацию, использовали обширные экологические базы данных по 37 видам *Streptanthus* и близких видов, взятые с участков, населенных членами всей клады. Они являются примером взаимодействия между адаптивной радиацией и почвенным эндемизмом. Члены клады *Streptanthus* обычно растут на горных и песчаных субстратах, являясь почвенными эндемиками. Они показывают широкий спектр почвенной специализации и образуют идеальную группу для подобного исследования. Около трети из них растут на серпентинных почвах. Исследуя наследственную изменчивость и используя независимые филогенетические контрасты для нахождения возможных путей почвенной специализации, авторы обнаружили, что не какая-либо отдельная характеристика серпентинных почв, а просто заселение этих мест обитания предшествовало специализации клады *Streptanthus*. Таким образом, совмещение исторического и филогенетического анализов позволило выявить первичную причину специализации.

А.И. Ташкеев

Аллополиплоидия, диверсификация и распространение лугов в миоцене

Allopolyploidy, diversification, and the Miocene grassland expansion. Matt C. Estep, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15149–15154.

Полиплоидия, кратное увеличение числа хромосом в клетке эукариот в результате полногеномных дупликаций, приводит к приобретению новых признаков и, как следствие, диверсификации видов, особенно, у растений. Принято считать, что аллополиплоидия, или кратное увеличение количества хромосом у гибридных организмов привела к широкому распространению травянистых растений, которые в настоящее время покрывают огромные территории по всему миру и обеспечивают удовлетворение потребностей человечества в пище и топливе. Однако теоретические выкладки и эмпирические наблюдения свидетельствуют о том, что в действительности полиплоидные линии характеризуются меньшей скоростью видообразования и большей скоростью вымирания, чем диплоидные линии. Исследования естественных и искусственных полиплоидных организмов, проведенные в последнее время, показали, что сразу же после полиплоидизации происходят изменения в экспрессии генов или их утрата, высвобождение транспозонов, а также морфологические и физиологические изменения. Настоящая работа посвящена изучению травянистой трибы *Andropogoneae* подсемейства *Panicoidae*, включающей в себя примерно 1200 видов растений C4-типа, объединенных в 90 родов, для которых характерна высокая частота полиплоидии. В эту трибу входят некоторые из наиболее экономически важных сельскохозяйственных культур, таких как кукуруза, сорго и сахарный тростник. Авторами был использован филогенетический подход с привлечением данных по хромосомному набору и размеру генома. На основе выравнивания последовательностей четырех ядерных локусов с малым числом копий было построено филогенетическое дерево для 10% видов, входящих в кладу. Генетическая аллополиплоидия была документирована с использованием дважды помеченных филогенетических деревьев. Было обнаружено значительное число событий аллополиплоидизации и ни одно из них не коррелировало ни со скоростью диверсификации растений, ни с появлением уникальных морфологических признаков. В то же время, по мнению авторов, аллополиплоидия представляет собой один из основных способов образования новых видов растений. Родительские геномы большинства полиплоидных организмов трибы *Andropogoneae* дивергировали в позднем миоцене параллельно с экспансией лугов с произрастающими на них травянистыми растениями C4-типа. Примерно 32% современных видов являются результатом генетической аллополиплоидизации и образовались в процессе 28 определенных событий тетраполиплоидизации и 6 дополнительных событий гексаполиплоидизации. По мнению авторов, это число событий минимально, а действительная частота событий полиплоидизации может быть значительно выше. Таким образом, события аллополиплоидизации (полногеномные дупликации) травянистых растений в позднем миоцене происходили часто и повторялись, что вызвало постоянное образование новых комбинаций геномов. В результате этих событий луговые экосистемы стали доминировать на нашей планете.

И.М. Мохосоев

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Структура и избирательность бестрофиновых ионных каналов

Structure and selectivity in bestrophin ion channels. Tingting Yang, Qun Liu, Brian Kloss, Renato Bruni, Ravi C. Kalathur, Youzhong Guo, Edda Kloppmann, Burkhard Rost, Henry M. Colecraft, Wayne A. Hendrickson. Science. 2014. Vol. 346, No 6207. P. 355–359.

Бестрофин-1 (hBest1) человека — активируемый кальцием хлоридный ионный канал пигментного эпителия сетчатки, мутации которого сопровождаются дегенерацией желтого пятна, так называемой болезнью Беста. У человека белок данного канала кодируется геном *BEST1*. Семейство бестрофинов распространено в живом мире повсеместно: у многоклеточных животных, включая четыре белка у человека, а также у других эукариот и прокариот. Бестрофины животных характеризуются наличием высококонсервативных N-концевого и C-концевого доменов, вероятно, участвующих во взаимодействии между белками. Авторы исследования идентифицировали у *Klebsiella pneumoniae* гомолог (KpBest), который удалось синтезировать путем рекомбинантной экспрессии для структурного и функционального описания. Выделенная модель белка состояла из упорядоченных остатков в положениях от 22, 23 или 24 до 285 или 289 в различных протомерах, ионов цинка и молекул воды. KpBest образовывал стабильный пентамер с контактами между единицами, обладающими большой площадью. Электростатический потенциал на поверхности клетки, главным образом, отрицательный, нейтральный на трансмембранном отрезке и положительный на цитоплазматической стороне мембраны. Каждый протомер обладает трансмембранными спиралями, а N- и C-конец располагаются на цитоплазматической стороне. Выраженный ионпроводящий путь проходит по центру пентамера: перед туннельным электроотрицательным преддверием, проникающим в цитоплазматическую мембрану, располагается гидрофобная пора. За порой с преддверием присутствует цитоплазматическая каверна с ограниченным выходом. Структура ионпроводящего пути KpBest имеет два сужения: одно в области поры, а второе в начале цитоплазматической спирали $\alpha 7$. Все четыре остатка, расположенные в области сужений, крайне консервативны, при этом точечные мутации части из них вызывают поражения сетчатки. Бестрофин KpBest проницаем для моновалентных катионов и непроницаем для двухвалентных. На основании изученной модели бестрофинов авторы идентифицировали три остатка, которые оказывают влияние на избирательную ионную проницаемость. Авторы построили гомологичную модель трансмембранной части hBest1, опираясь на результаты, полученные при изучении KpBest. Соответственно ионной избирательности трансмембранные поры и нижнее сужение имели положительный заряд. Вызывающие болезни мутации hBest1 многочисленны и собраны в «горячие точки». Полученная информация о структуре бактериального гомолога KpBest создает основу для понимания активности бестрофина человека и действия вызывающих заболевания мутаций.

В.В. Пожарский

Использование вирусом гриппа А агрессивного процессингового аппарата для проникновения в клетки хозяина

Influenza A virus uses the aggresome processing machinery for host cell entry. Indranil Banerjee, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 24. P. 473–477.

Вирус гриппа А (ВГ) — одноцепочечный вирус, его РНК геном состоит из восьми субгеномных РНК молекул. Каждая из них отдельно упакована в вирусных рибонуклеопротеинах (вРНП), содержащих вирусный полимеразный комплекс и множественные копии нуклеопротеинов. вРНП вместе с матричным белком М1 формируют стабильный капсид-подобный супрамакромолекулярный комплекс. М1 образует оболочку вокруг вРНП. При проникновении вируса в клетки хозяина закисление среды в ранних эндосомах запускает процесс его распаковки: в вирусной оболочке открывается М2-канал, благодаря чему протоны и ионы калия входят внутрь. При дальнейшем понижении рН активируется гемагглютинин, что приводит к слиянию мембран, и капсид переносится в цитозоль. М1 разрушается, и вРНП импортируются в ядро, где вирус активно размножается. Эукариотическая клетка нейтрализует неправильно свернутые белки, транспортируя их по микротрубочкам к ядру, где из них формируются агросомы. В настоящей работе авторы продемонстрировали, что гистондеацетилаза HDAC6 играет важную роль в заражении клетки вирусом ВГ. HDAC6 — цитозольный фермент, деацетилирующий тубулин и другие субстраты; он является ключевым компонентом в образовании убиквитинированных агросом и их разборке. Капсиды ВГ также несут на себе убиквитиновые цепи, благодаря чему вирусу удается «обмануть» HDAC6, и данный фермент, взаимодействуя с вирусом, способствует распространению инфекции. Подавление HDAC6 интерферирующими РНК в культуре клеток А549 уменьшает распространение вируса в два раза. Нокаут гена HDAC6 в мышинных эмбриональных фибробластах также снижал развитие заболевания. HDAC6 содержит ZnF (цинковый палец) — убиквитин-связывающий домен (ZnF-UBP), который необходим для сборки и разборки агросом и, как было показано в настоящей работе, способствует инфицированию, поскольку участвует в распаковке ВГ, связываясь с капсид-ассоциированными убиквитидами. HDAC6 посредством взаимодействия с динеином (моторный белок цитоскелетных микротрубочек) и динактином (регулятор динеина) выполняет роль адапторного белка и регулирует ретроградный транспорт по микротрубочкам агрегатов неправильно свернутых белков к ядру для формирования агросом. Исследователями показано также, что миозин, микротрубочки и актин сами по себе участвуют в распаковке вируса. Таким образом, в реферируемой работе было установлено, что главные компоненты образования и разборки агросом обеспечивают распаковку вируса ВГ. HDAC6 связывает цитоскелетные моторные белки и виральные убиквитины, что приводит к возникновению противодействующих сил, разрыву вирусного капсида и выходу вРНП. Миозин II, динеин и HDAC6 играют ключевую роль в механизмах распаковки вируса, а следовательно, инфицирования и являются потенциальными мишенями для действия новых противовирусных препаратов.

И.Н. Шандарин

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

CRISPR-опосредованные прямые мутации опухоль-ассоциированных генов клеток печени мышей

CRISPR-mediated direct mutation of cancer genes in the mouse liver. Wen Xue, et al. Nature. 2014. Vol. 514. No 7523. P. 380–396.

Локусы организованных в кластеры коротких палиндромных повторов CRISPR характерны, в основном, для бактерий и архей и разделены неповторяемыми спейсерными последовательностями, приобретаемыми, как правило, от чужеродных генетических элементов, таких как вирусы или плазмиды. Транскрипция CRISPR приводит к образованию длинных первичных транскриптов, которые в результате процессинга превращаются в короткие молекулы РНК, обозначаемые cr-РНК. В дальнейшем каждая молекула cr-РНК связывается со специальными белками Cas с образованием нуклеопротеидных комплексов. В составе этих комплексов белки Cas обладают cr-РНК-направляемой сайт-специфической нуклеазной активностью, вызывая расщепление чужеродной ДНК; эта система используется бактериями для защиты от вирусов. Филогенетический и структурно-функциональный анализ системы CRISPR позволил классифицировать их на три типа и 11 подтипов. Прокариотическая система CRISPR/II типа в настоящее время успешно применяется для специфического и прямого редактирования генома эукариотических клеток, в том числе у человека и мышей, путем генерирования мутаций в различных аллелях и репортерных генах. В настоящей работе система CRISPR была использована авторами для генерации мутации в гене *Pten*, кодирующем синтез опухолевого супрессора, который подавляет внутриклеточную передачу сигнала, опосредованного фосфатидилинозитол-3-киназой (PI-3K/Akt). Выбор этого гена был основан на данных о том, что мутации в гене *Pten* сопровождаются возникновением опухолевых заболеваний у человека, а отключение этого гена вызывает нарушения липидного обмена и рост опухоли у мышей. Для достижения цели исследования мышам линии FVB вводили путем гидродинамической инъекции плазмиды рХ330, экспрессирующие белок Cas9, совместно с sg-РНК, осуществляющей прямую и направленную доставку к генам, кодирующим опухолевые супрессоры *Pten* и *p53* в гепатоцитах. Такая технология позволила вызвать в этих генах CRISPR-опосредованную мутацию. Мутация в гене *Pten* приводила к усилению фосфорилирования Akt и накоплению липидов в гепатоцитах, что было сходно с последствиями удаления этого гена с использованием технологии Cre-LoxP. Одновременные мутации в генах *Pten* и *p53* вызывали возникновение и рост опухолей печени. Инъекция плазмиды, экспрессирующей белок Cas9 и направляемой с помощью sg-РНК к гену, кодирующему бета-катенин, совместно с одноцепочечным олигонуклеотидным фрагментом ДНК, несущим точечные активирующие мутации, привел к появлению гепатоцитов с внутриядерной локализацией бета-катенина. Таким образом, результаты, полученные авторами, продемонстрировали возможность генерирования мутаций в опухоле-ассоциированных генах или онкогенах с использованием системы CRISPR/Cas, что может быть использовано в качестве модели для изучения опухолей печени и в функциональной геномике.

Н.Т. Молдогазиева

Излечение диабета при возрастной конверсии d-клеток поджелудочной железы в клетки, синтезирующие инсулин

Diabetes recovery by age-dependent conversion of pancreatic d-cells into insulin producers. S. Chera, D., et al. Nature. 2014. Vol. 514. No 7523. P. 503–507.

Восстановление синтеза инсулина клетками поджелудочной железы при сахарном диабете 1 типа является одной из основных медицинских проблем. Ранее исследователи наблюдали восстановление тканью поджелудочной железы новых инсулин-продуцирующих клеток у мышей с полностью удаленными β-клетками и при отсутствии у них аутоиммунных заболеваний. Данный процесс происходил за счет островковых клеток. В частности, продуцирующие глюкагон α-клетки начинали вырабатывать инсулин в результате процесса перепрограммирования (трансдифференцировки) без их пролиферации. В исследовании показано влияние возраста на восстановление β-клеток от гетерологичных островковых клеток после почти полной потери β-клеток у мышей. При введении мышам RIP-DTR возрастом от 2 месяцев до 1,5 лет дифтерийного токсина было обнаружено, что старение не влияет на пластичность клеток: α-клетки могут быть перепрограммированы на продукцию инсулина от пубертатного до взрослого возраста, а также у пожилых особей даже через длительное время после потери β-клеток, и этот путь перепрограммирования является основным при восстановлении синтеза железой инсулина. Однако в период, предшествующий половой зрелости (в возрасте около 2 недель), у мышей не было обнаружено упомянутого преобразования α-клеток, хотя при этом происходило более эффективное восстановление β-клеток после травмы, что коррелирует с восстановлением нормогликемии. Этот процесс осуществляется по новому недавно открытому механизму спонтанного глобального перепрограммирования производящих соматостатин δ-клеток. При удалении β-клеток у предпубертатных особей показано преобразование δ-клеток из продуцирующих соматостатин в продуцирующие инсулин клетки при повторном их включении в клеточный цикл и начавшейся заново экспрессии регуляторов развития островковых клеток. После одновременного удаления у мышей-подростков β- и δ-клеток при введении стрептозотоцина не было отмечено восстановления экспрессии инсулина. Такая адаптивность основывается на комбинированном действии FoxO1 и регулируемых им эффекторов. У молодых и взрослых мышей с поврежденной поджелудочной железой δ-клетки показывали дивергенцию в регуляции экспрессии FoxO1: с возрастом регуляторный эффект FoxO1 меняется на полностью противоположный. Известно, что инактивация FoxO1 в β-клетках приводит к их дедифференцировке. Восстановление производящих инсулин клеток из источников не-β-клеточного происхождения возможно, таким образом, на протяжении всей жизни при спонтанном перепрограммировании δ- или α-клеток. Таким образом, в исследовании показано зависимое от возраста переключение между эпиморфной регенерацией у молодых особей и менее эффективной, но функционирующей на протяжении всей жизни и не связанной с пролиферацией клеток регенерацией по принципу морфоллакса у млекопитающих.

П.А. Суязова

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Терапия с использованием трансплантации макрофагов легких

Pulmonary macrophage transplantation therapy. Takuji Suzuki, et al. Nature. 2014. Vol. 514. No 7523. P. 453–470.

Пересадка костного мозга — эффективный метод клеточной терапии, однако он требует предварительного подавления иммунитета, что несет риск инфекций и повышает уровень смертности. Особый интерес представляет органная терапия, специфичная к отдельным типам клеток. Поэтому в данном исследовании использовали мышей с дефицитом β -рецептора колониестимулирующего фактора макрофагов и гранулоцитов GM-CSF. У таких мышей наблюдаются те же дефекты миелоидных клеток, что и при наследственном легочном альвеолярном протеинозе у детей с мутациями генов *CSF2RA* и *CSF2RB*. Это заболевание связано с избыточным накоплением сурфактанта в альвеолах вследствие нарушения его утилизации макрофагами. Было показано, что при легочном альвеолярном протеинозе пересадка легочных макрофагов дикого типа (предварительно проверенных на предмет экспрессии необходимых маркеров и способности утилизировать сурфактант) или с мутациями гена *CFS2RB* без предварительной иммуносупрессии не представляет опасности и практически полностью удаляет гистопатологические эффекты заболевания. Одно введение этих клеток принесло облегчение при вторичных системных проявлениях заболевания, устранив характерную полицитемию. Это лечение нормализовало экспрессию генов и содержание маркеров заболевания и снизило смертность, продлив среднюю продолжительность жизни больных мышей на 107 дней. Популяция альвеолярных макрофагов, полученных при пересадке, сохранялась в течение одного года, и все это время продолжали проявляться терапевтические эффекты. При этом макрофаги дикого типа проявили более высокую выживаемость и интенсивность пролиферации *in vitro* по сравнению с макрофагами с мутантным *CFS2RB*. При трансплантации они более эффективно накапливались у мышей с мутацией *CFS2RB*, нежели у животных дикого типа. Иммуногистохимическое окрашивание по маркеру пролиферации Ki67 после пересадки GFP-маркированных макрофагов мыши дикого типа к мыши с мутацией *CFS2RB* показало, что пересаженные клетки успешно продолжают размножаться в организме реципиента: через месяц после трансплантации доля Ki67⁺-клеток составляла в среднем 32,2%. Через год средний показатель снизился до 11,29%; при этом численность макрофагов, экспрессирующих CD131 — продукт гена *CFS2RB* — слабо различалась у дикого типа и мутантных мышей-реципиентов. Это позволяет предположить, что пересаженные макрофаги дикого типа способны постепенно вытеснять мутантные макрофаги. С помощью поточной цитометрии и ПЦР было установлено, что пересаженные макрофаги локализуются в легких, преимущественно между альвеолами, и отсутствуют в крови, костном мозге и селезенке. В данном исследовании объяснен механизм поддержания численности популяций альвеолярных макрофагов при трансплантации и показано значение рецептора GM-CSF для их выживаемости. Полученные результаты говорят о возможности применения трансплантации макрофагов для лечения легочного альвеолярного протеиноза у детей.

А.Л. Братцева

Эстрогеновый рецептор α снижает стабильность RHOA и индуцирует направленную миграцию клеток

Estrogen-related receptor α decreases RHOA stability to induce orientated cell migration. Juliette Sailland, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15108–15113.

Направленная миграция клеток необходима для ряда физиологических и патологических процессов, в частности, для прогрессирования опухолей и метастазирования, и зависит от ГТФаз семейства RHO. Как избыточная, так и недостаточная их активность нарушает направленную миграцию клеток. Это позволяет предположить необходимость жесткого контроля поведения этих белков путем регуляции их стабильности и активации. В данной работе на клетках рака молочной железы человека изучена роль в такой регуляции эстрогенового рецептора α (ERR α). Известно, что экспрессия ERR α коррелирует с агрессивностью опухоли и неблагоприятным прогнозом. При дефиците ERR α клетки менее эффективно заполняли повреждения, внесенные в монослой. Была затруднена их миграция в гель, имитирующий межклеточный матрикс. Нарушалась ориентация перемещения клеток, сеть актина уплотнялась, и клетки теряли способность формировать ламеллоподии на ведущем конце, тогда как в норме при перемещении клетки выталкивают ламеллоподий с плотной сетью актина на ведущий конец. При отключении ERR α повышался уровень экспрессии ГТФазы RHOA (но не других белков этого семейства). Временная чрезмерная экспрессия RHOA в клетках с нормальным уровнем ERR α оказывала эффект аналогичный отключению ERR α , что говорит о роли RHOA в контроле миграции клеток. Обработка клеток блокатором синтеза белка циклогексимидом привела к снижению содержания RHOA, что объясняется его деградацией, однако в клетках с отключением ERR α этого эффекта не наблюдалось. Блокирование протеасом MG132 повысило содержание RHOA в клетках дикого типа, но не оказало аналогичного действия в клетках с отключением. Таким образом, инактивация ERR α повышала стабильность RHOA, препятствуя его протеасомной деградации, опосредованной этим рецептором. Методами транскриптомного анализа и количественной ПЦР было найдено 344 гена, изменявших характер экспрессии под действием РНК-интерференции ERR α . Хроматиновая иммунопреципитация показала связывание ERR α с геном *TNFAIP1* вблизи предполагаемого сайта старта транскрипции и прямую активацию экспрессии его продукта BACURD2, контролирующего обмен RHOA через протеасомную деградацию. Восстановление нормальной миграции клеток при введении BACURD2 или селективного ингибитора ROCK в клетки с дефицитом ERR α указывает на значение сигнального каскада BACURD2/RHOA/ROCK. У здоровых мышей с отключенным ERR α наблюдалась более высокая, чем у дикого типа, чувствительность макрофагов к введению тиагогликолата, что сопровождалось подавлением экспрессии гена BACURD2 как на уровне м-РНК, так и на белковом уровне и усиленной экспрессией RHOA. Таким образом, ERR α регулирует миграцию клеток в нормальных и патологических условиях. Полученные результаты говорят о возможности использования инактивации ERR α в клинической практике для снижения агрессивности опухолей.

А.Л. Братцева

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Двунаправленный гомеостаз и регенераторный адаптивный ответ на повреждение ногтя бифункциональных стволовых эктодермальных клеток эпонихия

Bifunctional ectodermal stem cells around the nail display dual fate homeostasis and adaptive wounding response toward nail regeneration. Ywonne Leung, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15114–15119.

Механизмы регенерации в органах эктодермального происхождения различаются, а поведение их стволовых клеток, необходимых для поддержания целостности органов, изучено недостаточно. В данном исследовании у мышей удалось выявить популяцию клеток в базальном слое эпонихия, экспрессирующих маркер стволовых клеток волос кератин 15. Эта популяция выполняет двойную функцию: происходящие из нее клетки участвуют в формировании ногтя и, в большей степени, околонугтевого эпидермиса. При вырывании ногтя в возрасте 7 дней его структура полностью восстанавливалась за 2 недели. Гомеостаз восстанавливается за счет стволовых клеток проксимального валика: клетки-предшественницы поступают в ногтевой матрикс и дифференцируются, образуя ногтевую пластинку. При ранении пальцев через 24 часа в обнаруженной популяции клеток была выявлена экспрессия маркера пролиферации Ki67, что говорит об их пластичности и адаптации к повреждению. При изоляции и пересадке их под ногтевой валик у мышей с ослабленным иммунитетом эти клетки, по мере увеличения их числа, перемещались от проксимального валика к кончику ногтя и способствовали его росту. Анализ характеристик транскрипции изолированных стволовых клеток проксимального валика выявил более интенсивную транскрипцию 664 генов и подавление ее у 857 генов в два и более раза по сравнению с контролем — эпидермисом ступни. В обнаруженных стволовых клетках, по сравнению с окружающими их базальными клетками, уровень экспрессии 170 генов был повышен, а экспрессия 490 генов была подавлена. Эти гены участвуют в передаче сигналов, транскрипции и клеточной адгезии. Примечательно, что в обнаруженных стволовых клетках была подавлена экспрессия генов ингибиторов сигнальных путей с участием белка морфогенеза костей BMP. Это говорит о значении данных сигнальных путей для развития ногтей. При делеции гена рецептора BMP 1A *Bmpr1a* наблюдался дефицит клеток в области матрикса, отсутствовала кератогенная зона. Ногтевая пластинка истончалась, а дифференцировка ее клеток нарушалась. Ее конец, выходящий за пределы подногтевой пластинки, отсутствовал или ломался. Эти наблюдения согласуются с данными иммуногистохимического исследования с антителами к Ki67, говорящими о подавлении пролиферации в этой области. В контроле кератин 1 и лорикрин не экспрессировались в матриксе и ногтевой пластинке, но присутствовали в эпидермисе и проксимальном валике. При отключении наблюдалась эктопическая экспрессия кератина 1 и лорикрина в ногтевой пластинке. Таким образом, была обнаружена популяция клеток с регулируемой динамикой гомеостаза, необходимая для регенерации ногтя при травме. Полученные результаты могут быть применены для разработки методов устранения последствий различных травм и ампутаций.

А.Л. Братцева

«Перетягивание каната» водительскими и пассажирскими мутациями при раке и прочих адаптивных процессах

Tug-of-war between driver and passenger mutations in cancer and other adaptive processes. Christopher D. McFarland, Leonid A. Mirny, Kirill S. Korolev. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15138–15143.

В одних популяциях признаки меняются постепенно, в других адаптация идет очень быстро. Быстрая адаптация возникает при условии наличия трех важнейших факторов: редкой мутации, образующей какой-либо выгодный признак; повышенной частоте мутаций; меняющейся численности популяции. Традиционные теории постепенной адаптации не могут использоваться при этих условиях, вследствие чего требуется новый подход. Развитие злокачественной опухоли является примером быстрой популяционной адаптации. Рост опосредуется небольшой группой мутаций и хромосомных нарушений в онкогенах и опухолевых супрессорах, которые вместе называются «водителями». Они обеспечивают неконтролируемую пролиферацию и другие особенности злокачественных опухолей. В то же время водители возникают среди тысяч других мутаций, называемых «пассажирами», которые случайно распределяются по всему геному и не образуют каких-либо быстрых положительных влияний на опухоль. Предполагалось, что пассажиры являются нейтральными, и потому они не рассматривались при изучении злокачественных опухолей, но все больше данных свидетельствует в пользу того, что пассажиры могут быть вредны для них. Пассажирские мутации и хромосомные нарушения, включая анеуплоидию, могут оказывать вредное воздействие множеством способов. Их накопление может привести к вымиранию популяции. Быстро адаптирующиеся популяции стоят перед двойной задачей. С одной стороны, они должны приобрести редкие и полезные мутации, с другой, избежать мутационного кризиса. Оказывается, что менее 0,1% видов на Земле адаптируются достаточно быстро и не вымирают. В случае злокачественных опухолей также только около 0,1% предзлокачественных поражений ткани может развиваться в собственно злокачественное новообразование. Предполагают, что эволюционные свойства процесса вымирания популяции могут дать полезную информацию для изучения развития опухолей. Авторы исследовали, каким образом бесполое популяции, такие как злокачественные клетки, быстро приобретают новые признаки, избегая мутационного кризиса. При этом происходит как бы «перетягивание каната» между полезными водителями и вредными пассажирами, что образует два режима динамики численности популяции: адаптивный, когда вероятность адаптации (озлокачествления) высока, и неадаптивный, когда эта вероятность чрезвычайно мала. Эти режимы эффективно разделяются, благодаря чему возникновение злокачественных опухолей становится крайне маловероятным. Таким образом, авторы предлагают новую модель образования злокачественных опухолей, которая объясняет ранее считавшуюся парадоксальной связь между количеством мутаций в злокачественной опухоли и клиническими исходами, а также освещает новые стратегии лечения злокачественных новообразований с использованием пассажирских мутаций.

А.И. Ташкеев

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Потеря p53 индуцирует пролиферацию клеток через Ras-независимую активацию Raf/Mek/Erk сигнального пути

Loss of p53 induces cell proliferation via Ras-independent activation of the Raf/Mek/Erk signaling pathway. Matthias Drosten, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15155–15160.

Ras-белки способствуют активации многих митогенных сигнальных путей, главным образом, Raf/Mek/Erk киназного каскада. Мишенью этих сигналов являются карманные белки (pocket proteins) семейства ретинобластомы (Rb). И хотя известно, что Ras посредством фосфорилирования Erk инактивирует Rb, тем самым обеспечивая клеточное деление, молекулярные механизмы этого процесса остаются мало изученными. Недавно было показано, что при отсутствии Ras-белков клетка неспособна к делению. В данной работе авторы продемонстрировали, что сигнальная ось p53/ p21Cip1 является важным компонентом Ras-пути. Белок p53 является хорошо изученным онкосупрессором. В Ras-дефицитных (Rasless) клетках p53 связывается с промотором гена p21Cip1 и тем самым блокирует митоз. Нокаут гена p53 инъекцией лентовируса в Rasless-клетках снижал уровень p53 и приводил к восстановлению клеточной пролиферации. В таких клетках метод qRT-PCR показал значительную активацию многих генов, вовлеченных в апоптоз, метаболизм, онкосупрессию и арест клеточного цикла. Нокаут экспрессии p53 снижал активность всех этих генов. Чтобы выявить посттрансляционные модификации белка p53, благодаря которым он ингибирует клеточный цикл в отсутствие Ras-белков, были использованы мутантные белки p53 с измененными лизиновыми остатками в ДНК-связывающем домене p53. Такие белки не ингибировали пролиферию Ras-дефицитных клеток. Дальнейший генетический анализ позволил установить, что ацетилирование в положении 164 белка p53 является ключевым этапом для подавления пролиферации. Клетки с недостатком киназ Erk имеют схожие черты с Ras-дефицитными клетками. Поэтому авторы ожидали, что нокаут Erk генов также приведет к Ras-опосредованному аресту клеточного цикла. Для проверки этой гипотезы методом Cre-рекомбинации создали трансгенные Erk-дефицитные клетки. Предположения исследователей подтвердились; это говорит о том, что Ras, воздействуя на Erk, предотвращают активацию p53. Из-за недостаточного фосфорилирования Mek1/2 и Erk1/2 в Ras-дефицитных клетках возникает инактивация Raf/Mek/Erk сигнального каскада. Нокаут p53 или p21Cip1 повышал фосфорилирование вышеуказанных киназ и приводил к активации сигнального пути Raf/Mek/Erk. При подавлении p53/p21Cip1/Rb онкосупрессорной оси происходит снятие блокады клеточной пролиферации в Ras-дефицитных клетках, но это никак не влияет на мутантные клетки, в которых отсутствуют эффекторы Ras-пути: Raf, Mek, и Erk киназы. Таким образом, раскрыта ранее неизвестная роль p53 в подавлении клеточной пролиферации при неблагоприятных условиях для митоза (отсутствие Ras). Более того, клетки способны пролиферировать вне зависимости от Ras и p53 благодаря Raf/Mek/Erk каскаду.

И.Н. Шандарин

Супрессия антигенспецифичного иммунного ответа интерлейкином-37 через индукцию иммунной толерантности дендритных клеток

Suppression of antigen-specific adaptive immunity by IL-37 via induction of tolerogenic dendritic cells. Yuchun Luo, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15178–15183.

Интерлейкин-37 (ИЛ-37) из семейства ИЛ-1 ограничивает врожденный воспалительный ответ при аутоиммунных заболеваниях, однако его роль в адаптивном иммунитете до сих пор неизвестна. Для исследования этого вопроса в данной работе были получены мыши, экспрессирующие человеческий ИЛ-37b (так называемые ИЛ-37-tg-мыши). Контактная гиперчувствительность кожи ИЛ-37-tg-мышей к гаптену динитрофторобензену была на 61% ниже, чем у дикого типа. Гистологический анализ пораженных участков кожи выявил менее выраженные эффекты эпидермальной гиперплазии, отека, расширение сосудов и инфильтрацию у ИЛ-37-tg-мышей. При этом в коже у них сохранялись в нормальном количестве дендритные клетки, при контакте с антигеном мигрирующие в лимфатические узлы благодаря повышенной экспрессии хемокинового рецептора CCR7. При пересадке индуцированных гаптеном дендритных клеток ИЛ-37-tg-мышей мышам дикого типа ответ на антиген у реципиентов был подавлен на 60%, по сравнению с реципиентами, получившими эти клетки от мышей дикого типа. Таким образом, экспрессия ИЛ-37 в дендритных клетках влияет на их способность инициировать ответ на контактную гиперчувствительность. В изолированных дендритных клетках ИЛ-37-tg-мышей повышение содержания молекул МНС II и костимуляторных молекул CD40 при стимуляции липополисахаридами было на 52 и 31%, соответственно, менее выраженным, чем у дикого типа. Показано, что при воздействии гаптена в дендритных клетках дикого типа в 1,8 раз повышается уровень экспрессии молекул МНС II. При экспрессии ИЛ-37 этого эффекта не наблюдалось, что говорит о его способности препятствовать созреванию дендритных клеток. В этих клетках была подавлена секреция интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-12, тогда как секреция ИЛ-10 была на 37% интенсивнее. Эти наблюдения согласуются с данными анализа пролиферации Т-лимфоцитов, культивируемых совместно с костномозговыми дендритными клетками дикого типа, которые из-за недостаточной экспрессии костимуляторных молекул в меньшей степени способны к стимуляции как сингенных и аллогенных наивных Т-лимфоцитов, так и антигенспецифичных Т-лимфоцитов. Однако стимулированные липополисахаридами костномозговые дендритные клетки ИЛ-37-tg-мышей значительно более эффективно индуцировали регуляторные Treg-клетки *in vitro*. Гистологический анализ кожи мышей с пересаженными индуцированными гаптеном дендритными клетками ИЛ-37-tg-мышей выявил дефицит CD8+ Т-лимфоцитов и увеличение численности Treg-клеток в 2,6 раза. Таким образом, дендритные клетки, экспрессирующие ИЛ-37, обладают свойством иммунной толерантности, то есть подавляют активацию эффекторных Т-лимфоцитов и стимулируют регуляторные клетки. Полученные данные позволяют рассматривать ИЛ-37 как ингибитор адаптивного иммунитета и использовать его в лечении заболеваний, сопровождаемых воспалением.

А.Л. Братцева

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Дефекты электрической активности Т-трубочек лежат в основе локальных изменений высвобождения кальция при сердечной недостаточности

Defects in T-tubular electrical activity underlie local alterations of calcium release in heart failure. Claudia Crocini, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No. 42. P. 15196–15201.

Фундаментальным условием, гарантирующим нормальное сокращение всего сердца, является синхронное и согласованное вовлечение кардиомиоцитов при каждом его сокращении. Кардиомиоциты желудочков сердца млекопитающих образуют сложную сеть инвагинаций сарколеммы, называемую поперечно аксиальной тубулярной системой (TATS) и позволяющую потенциалу действия (ПД) быстро распространяться по основе кардиомиоцитов. Структурные изменения и утрату Т-трубочек обнаруживают при нескольких патологических состояниях, включая сердечную недостаточность (СН). Утрата и дезорганизация TATS — ранние признаки ремоделирования кардиомиоцитов при СН — приводят к неоднородному высвобождению ионов кальция. Авторы исследования изучали пространственно-временные взаимоотношения между электрической активностью TATS и высвобождением кальция при сердечной недостаточности. Обнаружена глобальная задержка кальциевого тока, которая возникает даже рядом с электрически сопряженными Т-трубочками. В эксперименте с острой детубуляцией Т-трубочки, которые не смогли распространять ПД, демонстрировали задержку высвобождения кальция, снижение амплитуды кальциевого тока и неспособность активировать кальциевые каналы. Утрата функций Т-трубочек рассматривалась как основная причина снижения силы сокращения и изменения процесса расслабления, приводящих к систолической и диастолической дисфункции. Изменения кальциевого тока сопровождалась неоднородной активацией миофиламентов, что способствовало проаритмогенной электромеханической реакции волокон. Авторы подтвердили, что сокращения имеют разную амплитуду и кинетику кальциевого тока. Эти различия носили не только временной, но и пространственный характер. Неоднородная активация миофиламентов и локальные изменения кальциевого тока представляют собой фундаментальные механизмы сократительной дисфункции и аритмий. Ввиду ряда патологических изменений при сердечной недостаточности присутствует высокая вероятность возникновения аритмий по механизму ригидности. Дефекты электрической активности Т-трубочек, обнаруженные при сердечной недостаточности, способны внести вклад в опосредованный кальцием аритмогенез не только за счет асинхронного высвобождения кальция, но также ввиду генерации зависимых от потенциала кальциевых всплесков. Фактически примерно 15–20% спонтанных деполяризаций в ремоделированной TATS возникает в результате локального высвобождения кальция, имеющего вид кальциевых всплесков. Авторы назвали их «V-всплесками». Показано, что в патологических условиях, например, при сердечной недостаточности, триггерные события могут не зависеть от изменений функций RyR2-каналов и являются прямым следствием аномальной локальной активности на мембране. Функциональное состояние TATS при сердечной недостаточности требует разработки новых терапевтических стратегий.

В.В. Пожарский

Спиральная структура нуклеокапсида оригинального вируса паротита раскручивается под действием фосфопротеина

Structural studies on the authentic mumps virus nucleocapsid showing uncoiling by the phosphoprotein. Robert Cox, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15208–15213.

Геном вируса паротита (MuV), патогена из семейства парамиксовирусов, представляет собой анти-смысловую одноцепочечную РНК, кодирующую 9 белков, в том числе нуклеокапсидный белок N, РНК-полимеразу L и фосфопротеин P. Белок N образует лево-закрученную спиральную структуру нуклеокапсида (NC), в которую заключена вирусная РНК, проходящая по выемке между доменами N. NC служит матрицей для вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы (vRdRp), в состав которой входит L (полимераза) и P (кофактор). В отличие от остальных парамиксовирусов, N- и С-концевые домены MuV P (P_{NTD} и P_{CTD} , соответственно) образуют тетрамер с антипараллельной ориентацией доменов, что позволяет P_{NTD} и P_{CTD} одновременно связываться с NC. Известно, что P_{CTD} позволяет vRdRp распознать NC, однако расстояние между витками спирали NC не позволяет связать вирусную РНК. В работе определена 3D структура нуклеокапсида NC, очищенного в градиенте хлорида цезия из вибрионов оригинального MuV, полученных из инфицированных клеток Vero. Криоэлектронной микроскопией с негативным окрашиванием и разрешением 18 Å, после трехмерной реконструкции программой SPARX/EMAN2, определен диаметр NC, составлявший 220 Å; шаг спирали — 67 Å, с 12,71 субъединицей N на каждый виток. Показано, что РНК способствует жесткости спирали NC, т.к. пустой нуклеокапсид, обработанный РНКазой А, выглядел более гибким, чем NC, содержащий РНК. После инкубации NC с P_{CTD} спиральная структура сохранялась, ее диаметр составлял 260 Å и включал дополнительные участки электронной плотности вследствие связывания P_{CTD} . Структура комплекса NC- P_{CTD} , включающего геномную РНК, получена моделированием с использованием гомологичной кристаллической структуры белков N вируса везикулярного стоматита (PDB ID: 2GIC) и респираторного синцитиального вируса (PDB ID: 2WJ8). Образование комплекса с P_{NTD} приводило к разматыванию участков спирали длиной в несколько десятков нанометров. Было сделано предположение, что такое нарушение спиральной структуры позволяет vRdRp получить доступ к вирусной РНК. Гипотеза подтверждена в системе минигенома MuV: после клонирования доменов белка P и трансфекции плазмид обнаружено, что P_{NTD} , в отличие от P_{CTD} , увеличивал уровень транскрипции, обусловленной полноразмерным P, в то время как сами домены не вызывали транскрипцию. Влияние на репликацию и транскрипцию MuV оценивалось по уровню экспрессии репортерного гена люциферазы Renilla, нормированной на экспрессию люциферазы светлячков (контроль трансфекции). Предложена модель взаимодействия полимеразы vRdRp с нуклеокапсидом, при котором распознавание NC осуществляется через связывание P_{CTD} , а связывание с вирусной РНК — через связывание P_{NTD} , вызывающего локальное разматывание спирали и высвобождение РНК. Исследование проливает свет на связь структуры и функции нуклеокапсида как матрицы для синтеза РНК.

В.Н. Колядко

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Значимость усиления экспрессии генов антиоксидантной активности в митохондриях для сохранения функций мышц с возрастом

Genetically enhancing mitochondrial antioxidant activity improves muscle function in aging. Alisa Umanskaya, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15250–15255.

Возрастная дисфункция скелетных мышц является основной причиной резко возрастающего количества травм у более чем половины людей старше 80 лет. В рамках данной работы исследовалось влияние антиоксидантной активности на функционирование поперечнополосатых мышц трансгенных мышей разных возрастных групп. Линии экспериментальных мышей характеризовались повышенной экспрессией человеческого гена, кодирующего фермент каталазу в митохондриях. Возрастные животные данной линии демонстрировали повышенную произвольную активность, увеличение показателей мышечной силы и повышение концентрации ионов кальция при тетанусе. Было отмечено снижение выхода Ca^{2+} по каналам утечки. При сравнении с контрольными животными возрастных групп отмечено повышение содержания Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме. Данный эффект обусловлен активностью АТФазы 1-го типа, которая осуществляет обратный захват Ca^{2+} из цитоплазмы, в результате чего увеличивается пул саркоплазматического кальция и уменьшается цитоплазматический пул. Обратный процесс высвобождения из саркоплазматического ретикулума осуществляется каналами утечки, расположенными внутри рианодиновых рецепторов. Ранее проводились исследования, демонстрировавшие достоверное увеличение показателей выносливости в тесте на беговой дорожке у крыс при индукции повышенной экспрессии митохондриальных каталаз. Однако в ранних работах механизм данного действия не был показан. В данной работе при проведении молекулярных исследований выяснилось, что рианодиновые рецепторы 1-го типа у трансгенных животных в меньшей степени подвергались воздействию радикалов кислорода и сохраняли прочные связи со стабилизирующей субъединицей канала – кальстабином 1. Рианодиновые рецепторы 1-го типа имеют важное значение для высвобождения в цитоплазму клетки Ca^{2+} , депонированного в саркоплазматическом ретикулуме — благодаря им мышечное сокращение становится возможным. Стабилизация канала данных рецепторов кальстабином 1 увеличивает пропускную способность канала, благодаря чему сокращение происходит с большей скоростью и эффективностью. Полученные данные указывают на прямое воздействие митохондриальных радикалов на каналы утечки внутриклеточного кальция, в том числе посредством окисления рианодиновых рецепторов, что приводит к нарушению их функционирования. Процесс образования свободных радикалов увеличивается с возрастом, что объясняет снижение активности и тонического состояния мышц при возрастных изменениях. Таким образом, увеличение антиоксидантной защиты организма через уменьшение количества окислительных радикалов в митохондриях способствует сохранению функции мышечных тканей с возрастом. Данное открытие имеет большое практическое значение для разработки новых терапевтических стратегий лечения митохондриальных миопатий и широкого круга возрастных заболеваний.

А.Ю. Ольховик

Роль Erbin в ErbB2-зависимом росте опухоли молочной железы

Role of Erbin in ErbB2-dependent breast tumor growth. Y.Tao, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. E4429–E4438

ErbB2-рецептор тирозинкиназы семейства рецепторов ErbB (относится к рецепторам эпидермального фактора роста человека) избыточно экспрессируется приблизительно в 25% случаев рака молочной железы, а также при опухолях яичников, желудка и матки. ErbB2 является уникальным рецептором семейства ErbB, который не имеет лиганда, но может быть активирован независимым от лиганда способом: он является предпочтительным партнером для гетеродимеризации с другими рецепторами ErbB в ответ на стимуляцию. У мышей избыточная экспрессия ErbB2 или его активированной формы в эпителии молочных желез вызывает диффузную гиперплазию эпителия, опухоли молочной железы и метастазы в легких. В отличие от других членов семейства ErbB, таких как рецептор эпидермального фактора роста EGFR, который при активации интернализуется и отсортировывается для деградации в лизосомах, ErbB2 не поддается эндоцитозу и деградации. Механизмы, лежащие в основе устойчивости ErbB2, изучены недостаточно хорошо. Erbin — это цитоплазматический белок, который содержит богатые лейцином повторы (LRR) и домен PSD95/Dlg1/zo-1 (PDZ). Erbin специфически взаимодействует с помощью своего домена PDZ с ErbB2, но не с ErbB3, ErbB4 или EGFR. Он локализуется с ErbB2 на базолатеральных мембранах эпителиальных клеток. Имеющиеся исследования роли Erbin в клеточной пролиферации и развитии опухолей *in vitro* весьма противоречивы. Считается, что он выступает в качестве супрессора опухоли путем ингибирования TGF- β или сигнального пути Erk. С другой стороны, нокаун Erbin в линии опухолевых клеток толстой кишки HT-29 ингибирует образование многоклеточных опухолевых сфероидов. В экспериментах показано, что взаимодействующий с ErbB2 Erbin специфически экспрессируется в люминальных эпителиальных клетках молочной железы у мышей и способствует ErbB2-зависимой пролиферации ее опухолевых клеток. В исследовании была создана модель *in vivo* развития опухоли молочной железы для установления роли Erbin в ErbB2-зависимом канцерогенезе. Отключение Erbin ингибирует формирование опухоли у трансгенных мышей MMTV-Neu. Результаты показывают, что Erbin увеличивает ErbB2-зависимую пролиферацию и образование опухолей, способствуя стабилизации ErbB2. Нарушение их взаимодействия уменьшает ErbB2-зависимую пролиферацию, и потеря домена PDZ в Erbin подавляет ErbB2-зависимое развитие опухоли у MMTV-Neu мышей. Удаление Erbin снижает уровень ErbB2 *in vivo*, тем самым уменьшая его онкогенность. Он также образует комплекс с ErbB2, способствует его взаимодействию с белком-шапероном HSP90 и тем самым предотвращает его деградацию, увеличивая стабильность комплекса. Наконец, в тканях рака молочной железы у человека наблюдалась значительная корреляция между уровнем Erbin и экспрессией ErbB2. Совокупно эти результаты исследования определяют Erbin как позитивный регулятор ErbB2-зависимого формирования опухоли молочной железы и ее дальнейшего прогрессирования.

П.А. Суязова

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Реактивные формы кислорода определяют большой срок жизни круглого червя *Caenorhabditis elegans* с помощью обратной регуляции через АМР-зависимую киназу (АМРК) и индуцируемого при гипоксии фактора 1 (HIF-1)

Feedback regulation via AMPK and HIF-1 mediates ROS-dependent longevity in *Caenorhabditis elegans*. Ara B. Hwang, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. E4458–E4467.

Реактивные формы кислорода (ROS), характеризующиеся наличием неспаренного электрона на внешнем электронном уровне, включают ионизированный кислород, кислородные радикалы и перекиси. ROS являются продуктами нормального обмена кислорода, в небольших количествах производятся в основном в митохондриях и могут играть роль медиаторов передачи клеточных сигналов. Увеличенная продукция ROS вызывает оксидативный стресс, приводящий к повреждению клетки и даже к ее гибели. Доминирующая теория рассматривает ROS как токсичные производные метаболизма митохондрий и как одну из причин старения. Недавние исследования показали, что умеренное увеличение уровней ROS может продлевать срок жизни, по крайней мере, низшим формам жизни, таким как круглый червь *Caenorhabditis elegans*. Оставалось неизвестным, однако, как потенциально токсичные вещества, ускоряющие старение, могут оказывать благоприятный эффект на продолжительность жизни. Было обнаружено, что паракват, который увеличивает уровни ROS в клетках, может значительно продлевать срок жизни червя. Обработывая паракватом линии червей, несущие мутации генов, ответственных за старение, авторы обнаружили, что черви с мутацией гена *aak-2*, кодирующего альфа-субъединицу АМР-зависимой киназы (АМРК), жили меньше, чем черви дикого типа. Было показано также, что АМРК активируется при увеличении уровней ROS в клетках. Неожиданностью для авторов явилось то, что черви с мутацией гена *aak-2* имели увеличенный уровень индуцируемого при гипоксии фактора 1 (HIF-1), являющегося мастер-регулятором транскрипции генов, связанных с ответом на гипоксию и с долгожительством. Более того, было показано, что фосфорилирование фактора HIF-1 киназой АМРК подавляет экспрессию данного фактора. У червей, несущих мутацию гена *hif-1*, уровень мРНК гена *aak-2* был значительно увеличен, что указывает на взаимную регуляцию АМРК и HIF-1. Интересным оказалось то, что у червей с двойной мутацией *hif-1* и *aak-2* эффект параквата по продлению срока жизни сохранился. Было также обнаружено, что увеличение ROS приводило к увеличению экспрессии генов, кодирующих белки антибактериальной защиты, а также, что ROS-опосредованная иммунная защита против патогенных бактерий зависела от активности АМРК и HIF-1. Полученные результаты позволили подчеркнуть связь иммунитета с продолжительностью жизни и показать, что оптимальные уровни ROS могут при этом иметь критическое значение. Обратная регуляция через АМРК и HIF-1 при этом может играть ведущую роль.

Д.А. Лим

Регуляция CHD8 путей развития центральной нервной системы связана с расстройствами аутистического спектра

CHD8 regulates neurodevelopmental pathways associated with autism spectrum disorder in neural progenitors. Aarathi Sugathan, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. E4468–E4477.

Расстройства аутистического спектра (РАС) включают серию психопатологических состояний, к которым относят аутизм, синдром Аспергера и неспецифическое глобальное нарушение развития, заболевания, возникающие в раннем детстве и сопровождающиеся нарушениями коммуникативных и языковых функций и синдромом навязчивых действий. Заболевания РАС вызываются нарушениями структуры хромосом, а также генетическими мутациями генов, связанных с развитием центральной нервной системы (ЦНС). Было показано, что мутации, связанные с усечением геликазы хромодомена ДНК-связывающего белка 8 (CHD8), вовлеченного в перестройку хроматина, представляют один из основных факторов риска для РАС. Мутации происходят только в одной аллели гена CHD8, приводя к гетерозиготному состоянию, и сопровождаются подавлением синтеза матричной РНК (м-РНК) и белка CHD8. У больных РАС с мутациями гена CHD8 развивается макроцефалия. Авторами была изучена роль сниженной экспрессии белка CHD8 в развитии нарушений транскрипции. Была использована клеточная модель нейронных предшественников человека (hNPC). Для подавления экспрессии белка CHD8 была использована трансдукция клеток hNPC двуцепочечной РНК со шпилечной структурой (shRNA) при помощи лентивирусного вектора, которая позволила снизить содержание м-РНК белка CHD8 до 38–69%. С помощью технологии полногеномного секвенирования РНК (RNA-seq) было обнаружено, что снижение экспрессии белка CHD8 в клетках hNPC приводит к подавлению экспрессии 616 генов, которые принадлежат к категориям, связанным с развитием и функциями нервной системы, таким как «клеточная адгезия», «нейронная дифференциация», «синапс», «ионный транспорт» и «аксональное наведение». Для изучения эффекта подавления экспрессии белка CHD8 *in vivo* авторами были проведены эксперименты на лабораторных рыбках *Danio rerio*. Было показано, что инъекции олигонуклеотидов с обратной последовательностью Морфолино, специфичных для м-РНК белка CHD8 в зародышах рыбок *Danio rerio* приводят к макроцефалии уже на эмбриональной стадии развития. Полученные результаты позволили подтвердить высокую степень ассоциации мутаций белка CHD8 с патогенезом заболеваний РАС, а также выявить группы CHD8-зависимых сигнальных путей, участвующих в формировании ЦНС, которые могут послужить основой для развития новых стратегий лечения заболеваний РАС.

Д.А. Лим

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

TLR10 — противовоспалительный образ-распознающий рецептор человека

Human TLR10 is an anti-inflammatory pattern-recognition receptor. Marije Oosting, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. E. 4478–4484.

Высококонсервативные молекулярные структуры микроорганизмов, проникающих в макроорганизм, распознаются клетками иммунной системы с помощью образ-распознающих рецепторов, из которых наиболее полно описанным семейством является toll-подобный рецептор (TLR). Специфическое связывание с рецепторами семейства TLR в целом приводит к индукции провоспалительных медиаторов, например, цитокинов и хемокинов. Один из членов семейства (TLR10) остается наименее изученным. До сих пор неизвестны его лиганды и функции. TLR10 человека кодируется на хромосоме 4 в генном кластере TLR2 вместе с TLR1, TLR2 и TLR6 и разделяет с ними все структурные характеристики семейства TLR. Однако TLR10 отличается от других TLR отсутствием классического нисходящего сигнального пути. TLR10 экспрессируется преимущественно в тканях внутренних органов, богатых иммунными клетками, например, в селезенке, лимфатических узлах, тимусе, миндалинах и легких. Экспрессию TLR10 способны вызывать В-лимфоциты, дендритические клетки, эозинофилы и нейтрофилы, а также неиммунные клетки, например, клетки трофобласта. Данное исследование посвящено более подробному изучению TLR10. В результате исследования установлено, что блокада TLR10 увеличивает синтез цитокинов первичными иммунными клетками, чрезмерная экспрессия TLR10 подавляет опосредованный TLR2 сигнал, подавление транскрипции ПНК TLR10 приводит к усилению синтеза цитокинов, отмечается функциональный полиморфизм гена *TLR10* у человека, у человека TLR10 подавляет воспаление *in vivo*. При изучении передачи сигнала TLR10 обнаружено, что рецептор усиливает экспрессию гена, кодирующего рецептор антагониста ИЛ-1 (*IL-1RN*), увеличивая ее в 55,5 раза. ИЛ-1Ra — естественный ингибитор чрезмерного сигнала ИЛ-1, блокирующий как ИЛ-1 α , так и ИЛ-1 β . Вследствие этого ИЛ-1Ra уменьшает выраженность цитокинового ответа некоторых иммунных клеток, подвергающихся воздействию специфических лигандов микроорганизмов. Полученные результаты позволяют утверждать, что TLR10 является первым рецептором семейства TLR, обладающим ингибирующими свойствами. Регуляторный эффект TLR10 сложен, вовлекая, как минимум, несколько механизмов: конкуренцию лигандов или формирование гетеродимерных рецепторов с TLR2, а также опосредованную PI3K/Akt индукцию противовоспалительного цитокина ИЛ-1Ra. Указанные данные позволяют заключить, что TLR10 является единственным членом семейства TLR, который действует как ингибирующий рецептор, тогда как все остальные TLR опосредуют, главным образом, синтез провоспалительных цитокинов. Описание функций последнего рецептора из семейства TLR может быть значимо для разработки новых стратегий лечения на основе изменения функций с помощью воздействия на TLR10.

В.В. Пожарский

Связанная с синдромом LEOPARD мутация SHP2 приводит к похудению и защищает от ожирения, вызванного богатой жирами диетой

LEOPARD syndrome-associated SHP2 mutation confers leanness and protection from diet-induced obesity. Myl ne Tajan, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. E4494–4503.

Синдром LEOPARD, известный также как синдром Нунан с множественным лентиго, вызывается редкой аутомной доминантной мутацией и характеризуется различными нарушениями развития и пропорций тела, кардиомиопатией и аномально низким ростом. Основная причина заболевания — мутации гена *PTPN11*, вызывающие каталитическую инактивацию тирозинфосфатазы SHP2. В данном исследовании рассмотрены особенности метаболизма мышей с мутацией T468M в SHP2, часто встречающейся у больных синдромом LEOPARD. Выявлено снижение фосфатазной активности SHP2 в 50% образцов мутантных мышей. Помимо характерных признаков синдрома, у них наблюдалось увеличение селезенки и снижение массы жировой ткани на 2/3. При этом наблюдалось снижение численности мелких адипоцитов и рост численности крупных, особенно в эпидимальной жировой ткани. Путем отделения стромальной васкулярной фракции от подкожной и эпидимальной жировых тканей и анализа экспрессии маркеров дифференцированных преадипоцитов было выявлено нарушение их дифференцировки, необходимой для восстановления нормальной массы тела. Предположительно, этим объясняется недостаток мелких адипоцитов. В жировой ткани мутантных мышей сохранялся нормальный уровень экспрессии генов липогенеза, однако гены основных липаз экспрессировались чрезмерно. У них не развивалось ожирение в ответ на кормление жирным кормом, а в их адипоцитах наблюдалась повышенная липолитическая активность. Введение мутации в целом благоприятно воздействовало на метаболизм. Уровни холестерина, триглицеридов и жирных кислот в крови оставались нормальными. Жировые отложения в печени и мышцах уменьшились; мыши проявляли повышенную толерантность к глюкозе. Значительно снизился уровень инсулина и лептина в крови. Минимальные дозы инсулина, необходимые для запуска транспорта глюкозы, в адипоцитах мутантных мышей были ниже, что говорит об их повышенной чувствительности к инсулину. У мутантных мышей был выявлен более интенсивный, чем в контроле, расход энергии, объясняемый усиленным катаболизмом углеводов и липидов. В адипоцитах таких мышей была обнаружена избыточная экспрессия некоторых генов биогенеза митохондрий, что согласуется с данными количественного анализа митохондриальной ДНК. Таким образом, было показано, что мутации, проявляющиеся при синдроме LEOPARD, препятствуют адипогенезу, стимулируют повышенный расход энергии и метаболические пути с участием инсулина. Примечательно, что стабильное лечение низкими дозами ингибитора MEK, в отличие от лечения рапамицином, привело к увеличению веса и накоплению жировой ткани. Таким образом, полученные данные говорят о положительном влиянии синдрома LEOPARD на метаболизм и подчеркивают роль регуляции SHP2 в защите от ожирения. Результаты исследования согласуются с данными, полученными на людях с мутациями *PTPN11*.

А.Л. Братцева

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

PGC-1 β способствует выживаемости энтероцитов и образованию опухолей в кишечнике

PGC-1 β promotes enterocyte lifespan and tumorigenesis in the intestine. Elena Bellafante, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. E4523–E4531.

Клетки слизистой кишечника полностью обновляются каждые 3–5 дней на протяжении всей жизни организма. Самообновление кишечника происходит благодаря стволовым клеткам, которые мигрируют со дна кишечных складок (крипт) к апикальной части ворсинок и дают начало энтероцитам и другим клеткам. По мере продвижения потомки стволовых клеток дифференцируются, и в них накапливаются активные формы кислорода (АФК), в следствии чего в них активируется процесс апоптоза. Продукция АФК пропорциональна активности транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий. В физиологических условиях баланс между АФК и антиоксидантной системой контролируется рядом клеточных ферментов, включая супероксид дисмутазу (Sod) и каталазу. Рецептор PGC-1 β , который является главным регулятором биогенеза в митохондриях и метаболизма кислорода, играет важную роль в антиоксидантной защите. В настоящей работе было показано, что PGC-1 β имеет высокий уровень экспрессии в эпителии кишечника и широко представлен как в криптах, так и в ворсинках. Авторы установили, что PGC-1 β обладает двойной активностью: стимулирует биогенез и потребление кислорода в митохондриях и активирует антиоксидантные ферменты, такие как Sod2 и глутатионпероксидазу 4. Чтобы изучить роль PGC-1 β , использовали методы повышения экспрессии и нокаута соответствующего гена в энтероцитах у мышей. У животных с гиперэкспрессией PGC-1 β наблюдалось увеличение длины ворсинок кишечника, и как показало BrdU мечение, это морфологическое изменение объясняется повышением выживаемости энтероцитов. У трансгенных мышей PGC-1 β индуцировал экспрессию генов-мишеней: митохондриальных генов, участвующих в окислительном фосфорилировании, генов окислительного стресса, а также генов, участвующих в гликолизе и глюконеогенезе, метаболизме жирных кислот и др. Была обнаружена повышенная чувствительность к канцерогенам у мышей с гиперэкспрессией PGC-1 β . У таких животных наблюдалось увеличение числа и размера опухолей по сравнению с контролем. Нокаут гена путем Cre-рекомбинации снижал антиоксидантную защиту и канцерогенез в кишечнике. Количественный ПЦР-анализ показал снижение активности генов-мишеней PGC-1 β у мутантных животных. Выявлены ранее неизвестные транскрипционные партнеры PGC-1 β , участвующие в метаболизме и гомеостазе кишечника. В их числе PRAP, Foxo1, Mef, NRF (nuclear respiratory factor) и SREBP. Таким образом, в данной работе продемонстрировали, что PGC-1 β контролирует дыхание в митохондриях и защищает энтероциты от повреждения АФК и последующего апоптоза. Поэтому в кишечнике PGC-1 β играет роль адаптивного регулятора и обеспечивает баланс между повышенной митохондриальной активностью и защитой от повышенной продукции АФК. Однако под действием канцерогенов PGC-1 β может способствовать развитию раковых опухолей.

И.Н. Шандарин

Выявление мотивов активного хроматина, взаимодействующих с транскрипционными факторами, показывает, что IRF5 является главным регулятором развития классической лимфомы Ходжкина

Mapping of transcription factor motifs in active chromatin identifies IRF5 as key regulator in classical Hodgkin lymphoma. Stephan Kreher, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. E4513–E4522.

Активность факторов транскрипции должна находиться под жестким контролем, поскольку aberrантная регуляция изменяет программы тканеспецифической экспрессии генов и вызывает развитие злокачественных новообразований. В процессе развития злокачественных опухолей, происходящих из кровяных клеток, часто происходит ослабление регуляции активности факторов транскрипции. Понимание процесса онкогенеза требует определения функции и роли индивидуальных факторов транскрипции в иерархии регуляции. Для выявления факторов транскрипции, играющих важную роль в процессе развития лимфомы, авторы работы идентифицировали специфические районы активного хроматина, ассоциированные с течением заболевания, определяя области, чувствительные к активности ДНКазы I, и нуклеотидные последовательности специфического связывания факторов транскрипции с использованием методов севенирования нового поколения (DNase-Seq) и компьютерного анализа. Применяя этот несмещенный (объективный) метод для изучения процесса течения классической лимфомы Ходжкина, распространенного заболевания В-лимфоцитарного происхождения со сложным паттерном ослабления регуляции факторов транскрипции, в числе наиболее представленных мотивов авторы работы обнаружили участки взаимодействия с регуляционным фактором интерферона (РФИ). Высокий уровень экспрессии противовоспалительного фактора транскрипции РФИ5 был специфичен для клеток лимфомы Ходжкина, что хорошо согласовалось с ранее полученными данными, и был критически важен для их выживания. В первичных В-клетках активация РФИ5 приводит к индукции противовоспалительных генов и понижению уровня экспрессии генов, участвующих в инициации и поддержании программы дифференциации В-клеток, и повышению уровня экспрессии их транскрипционных антагонистов. Авторы работы показали, что РФИ5 инициировал регуляторный каскад в культурах В-клеток человеческой лимфомы другого происхождения и в первичных В-лимфоцитах грызунов, индуцируя фактор транскрипции AP-1 и кооперативно взаимодействуя с фактором NF- κ B, вызывая основные характеристические особенности лимфомы Ходжкина. Авторы считают, что применение стратегии, использованной в работе, эффективно выявляет главный регулятор течения лимфомы и показывает роль РФИ5 в развитии опухолей.

А.С. Боголюбов

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

JAK2V617F способствует остановке репликативной вилки и ослаблению функции чекпойнта S-фазы клеточного цикла

JAK2V617F promotes replication fork stalling with disease-restricted impairment of the intra-S checkpoint response. Edwin Chen, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No. 42. P. 15190–15195.

Миелопролиферативные неоплазмы (MPN-myeloproliferative neoplasm) образуют отдельную группу хронических гематологических заболеваний и представляют собой клеточную модель, подходящую для исследования механизмов накопления мутаций и ускорения развития лейкемии. Они охватывают целый спектр хронических миелоидных злокачественных образований, характеризующихся избыточным образованием морфологически нормальных клеток миелозритроидных линий, и включают в себя истинную полицитемию (PV-polycythemia vera) и эссенциальную тромбоцитемию (ET-essential thrombocythemia). Было показано, что большинство пациентов с PV и ET являются носителями мутации V617F в рецепторной JAK2 тирозинкиназе (JAK2V617F), которая обнаруживается уже на ранних стадиях развития заболевания. На первичных клетках, полученных от пациентов с PV, было показано, что мутантная форма JAK2 вызывала ингибирование процесса деаидирования Vcl-xL и апоптотический ответ на повреждение ДНК. Экспрессия JAK2V617F приводила к повышенной частоте двуцепочечных разрывов ДНК, мутациям в локусе гена HPRT и спонтанной рекомбинации гомологичных хромосом. Однако, молекулярные механизмы JAK2V617F-опосредованного повреждения ДНК остаются невыясненными. В настоящей работе было проведено изучение влияния аминокислотной замены V617F в протеинкиназе JAK2 на процесс репликации ДНК и функционирование чекпойнта S-фазы во время деления опухолевых клеток. Было впервые показано, что JAK2V617F вызывает остановку репликативной вилки через активацию PI3K-сигнального пути. По данным авторов, у некоторых пациентов с PV наблюдается ослабление ответа чекпойнта S-фазы на присутствие JAK2V617F. Введение экзогенной протеинкиназы JAK2V617F приводит к нарушению продвижения репликативной вилки и активации чекпойнта S-фазы при участии PI3K-сигнального пути. Анализ клонированных JAK2V617F-положительных эритробластов из пациентов с MPN также показал нарушение прогрессии репликативных вилок, сопровождающееся повышением уровня скопления белка RPA. Однако ослабление функции чекпойнта S-фазы наблюдалось только в эритроблестах, полученных от пациентов с PV, но не у пациентов с PV. Более того, ингибирование активности опухолевого супрессора p53 в эритроблестах от пациентов с PV приводило к большему образованию двуцепочечных разрывов ДНК в сравнении с аналогичными эритроблестами, полученными от пациентов с ET. Авторы высказали предположение о том, что ослабление функции чекпойнта вместе с ослаблением p53-сигнального пути в эритроблестах пациентов с PV вызывает дестабилизацию генома, что способствует неопластической трансформации клеток.

И.М. Мохосоев

Секвенирование экзома показало, что ген FANCM определяет предрасположенность к трижды негативному раку молочной железы

Exome sequencing identifies FANCM as a susceptibility gene for triple-negative breast cancer. Johanna I. Kiiski, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15172–15177.

В настоящее время принято считать, что предрасположенность к раку молочной железы у человека связана с мутациями в генах BRCA1, BRCA2, PALB2, CHEK2, а также в других генах, участвующих в процессах репарации поврежденной ДНК. Однако было показано, что эти мутации не обнаруживаются в большинстве семей, в которых прослеживается наследственная предрасположенность к раку молочной железы. Идентификация локусов предрасположенности к этому заболеванию затруднена из-за того, что мутации в этих генах происходят очень редко и часто являются уникальными для каждой семьи. Так называемый эффект основателя, действующий в изолированных популяциях, таких как финская и исландская, приводит к обогащению популяции определенными мутациями, что дает преимущество при поиске новых генов и аллелей, от которых зависит предрасположенность к какому-либо заболеванию. В настоящей работе представлены результаты секвенирования экзома образцов геномной ДНК, полученной от 24 пациентов с раком молочной железы из 11 финских семей с высокой наследственной предрасположенностью к этому заболеванию. При этом все пациенты не являлись носителями мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, являющихся классическими примерами генов предрасположенности к раку молочной железы. В качестве объектов для генотипирования были отобраны 22 варианта двадцати одного гена, задействованных в репарации ДНК. Были взяты образцы ДНК у 3166 пациентов с раком молочной железы, 569 пациенток с раком яичника, а также 2090 контрольных образцов ДНК от здоровых женщин, проживающих в Хельсинки или Тампере (Финляндия). Было показано, что нонсенс-мутация 5101C → T в гене FANCM (Fanconi anemia complementation gene M) с высокой частотой обнаруживается у пациенток с раком молочной железы, в особенности, у пациенток с трижды негативным вариантом этого рака. Ген FANCM с нонсенс-мутацией 5101C → T обнаруживался в 2,9% и 4,0% случаев рака молочной железы, и в 5,6% и 6,6% случаев трижды негативного рака молочной железы у женщин, проживающих в Хельсинки и Тампере, соответственно. Также эта мутация обнаруживалась у 2,2% случаев рака яичника (в Хельсинки) и в 1,4% и 2,5% контрольных образцов, взятых у здоровых женщин, проживающих в Хельсинки и Тампере, соответственно. Таким образом, полученные в данной работе результаты указывают на возможность использования мутации в гене FANCM для диагностики предрасположенности к раку молочной железы, в особенности к трижды негативному раку молочной железы. Авторы высказали предположение, что идентификация аналогичных аллелей предрасположенности приведет к улучшению оценки риска возникновения рака в семьях, для которых существует повышенный риск этого заболевания, а также может способствовать разработке новых подходов в его профилактике, ранней диагностике и лечении.

И.М. Мохосоев

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Клиническая медицина

Противоположные роли гистон-3-лизин-27-деметилаз при остром лимфобластном лейкозе

Contrasting roles of histone 3 lysine 27 demethylases in acute lymphoblastic leukaemia. Panagiotis Ntziachristos, et al. Nature. 2014. Vol. 514. No 23. P. 513–517.

Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ) — злокачественная опухоль системы кроветворения, характеризующаяся неконтролируемой пролиферацией незрелых лимфоидных клеток. Лекарства, направленные на ключевые эпигенетические факторы, показали свою эффективность при заболеваниях гемопозитической системы. Однако такие лекарства пока не используют для лечения Т-ОЛЛ. Недавно было показано, что комплекс PRC2 обладает онкосупрессорными свойствами при Т-ОЛЛ, катализируя метилирование гистон-3-лизин-27-деметилаз (H3K27). Поэтому авторы работы предположили, что удаление метильных групп из H3K27 может быть важным процессом в развитии Т-ОЛЛ. Изучили роль двух H3K27 при Т-ОЛЛ: JMJD3 и UTX. Эпигенетический фактор JMJD3 активируется при воспалении, вирусной инфекции или при возникновении опухоли. Для исследования функций JMJD3 и UTX использовали NOTCH1-индуцированную модель возникновения Т-ОЛЛ у мышей. У таких животных повышался уровень экспрессии JMJD3. Иммунопреципитация и ChIP метод показали, что JMJD3 связывается с генами-мишенями NOTCH1, такими как HEY1, NRARP и HES1. Эти гены могут провоцировать развитие онкологических заболеваний. Иммунопреципитация показала, что JMJD3 является частью NOTCH1-транскрипционного комплекса, поскольку взаимодействует с ним напрямую. При подавлении гена JMJD3 интерферирующими РНК экспрессия многих генов-мишеней NOTCH1 значительно снижалась; это говорит в пользу того, что JMJD3 — эпигенетический транскрипционный фактор. Ингибирование UTX повышало экспрессию JMJD3 и пролиферацию клеток в культуре. Эксперименты по пересадке костного мозга доказали онкосупрессорную роль UTX и противоположную роль JMJD3 *in vivo*. Анализ экспрессии генов у мышей с нокаутом UTX показал, что UTX активирует такие онкосупрессорные гены, как Rbbp6, Fbxw7 (ингибитор NOTCH1) и PRC2. Авторы полагают, что JMJD3 деметирует H3K27, что приводит к рекрутированию онкогенного NOTCH1, который ингибирует онкосупрессор PRC2. Генетический скрининг позволил выявить, что у людей, страдающих Т-ОЛЛ, наблюдаются мутации в гене UTX и повышена активность JMJD3. Более того, авторы установили, что специфичное для Т-ОЛЛ клеток низкомолекулярное соединение GSKJ4, подавляющее JMJD3 и UTX, останавливает пролиферацию Т-ОЛЛ клеток в культуре и активирует в них апоптоз. Суммируя данные, можно сказать, что JMJD3 является мишенью для действия лекарственных средств, поскольку этот эпигенетический фактор провоцирует возникновение Т-ОЛЛ и обеспечивает развитие заболевания, так как контролирует онкогены, регулируя метилированность H3K27. UTX, напротив, является онкосупрессором и при Т-ОЛЛ часто находится в неактивном состоянии. Исследование открывает новый способ лечения злокачественных опухолей крови с помощью специфичных эпигенетических ингибиторов, таких, например, как GSKJ4.

И.Н. Шандарин

Распознавание сайтов низкоаффинного связывания пептидов у людей с аутоиммунным сахарным диабетом аутореактивными специфичными к инсулину В:11-23 Т-лимфоцитами

Autoreactive T cells specific for insulin B:11-23 recognize a low-affinity peptide register in human subjects with autoimmune diabetes. Junbao Yang, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14840–14845.

Известно, что при сахарном диабете 1 типа в отсутствие ожирения у мышей основной эпитоп инсулина В:9-23 презентуется диабетогенным CD4-Т-лимфоцитам молекулой IA^{g7} в слабосвязанном комплексе, однако роль антигенных пептидов с низким сродством к антигенам гистосовместимости HLA в аутоиммунных заболеваниях изучена недостаточно. Исследование Т-клеточных реакций на аутоантигены с низким сродством при СД 1 типа было целью данного исследования. Для стимуляции периферических мононуклеарных клеток *in vitro* использовали тетрамер HLA-DQ8 (человеческий гомолог IA^{g7}) в комплексе с инсулиновым пептидом В:11-23 с заменой R22E, повышающей эффективность их связывания. Клетки культивировали в течение 2-х недель, затем подсчитывали число специфичных к этому пептиду Т-клеток. Положительные ответы наблюдались у больных СД 1 типа и отсутствовали при СД 2 типа и у здоровых испытуемых. Воздействие на антигенпрезентирующие клетки денатурированным инсулином и В:11-23 привело к стимуляции одинаковой степени. Эпитоп В:11-23 может распознаваться и в денатурированном инсулине, и эффективно презентироваться HLA-DQ8 для активации инсулин-специфичных Т-лимфоцитов. Позиция связывания В:11-23 с HLA-DQ8 была определена путем замены остатков аланина в В:11-23 с заменой R22E и в исходном пептиде. Наиболее сильно на стимуляцию Т-клеточных клонов повлияли замены на участке 14-22. Для более точного определения позиции связывания В:11-23 был получен рекомбинантный DQ8. С помощью ретровирусов полученные конструкции вводили в клетки, которые затем использовали как искусственные антигенпрезентирующие клетки. Только при закреплении аланина 14 из связывающего кармана 1 удавалось активировать изолированные Т-клеточные клоны, специфичные к В:11-23, что говорит об определяющей роли этой позиции в связывании DQ8. В:9-23 связывается с IA^{g7} через тот же участок, что говорит о сходстве этих механизмов у человека и мышей. Т-лимфоциты, распознающие В:11-23 в комплексе с HLA-DQ8, давали ответ на гомологичные пептиды бактерий с такой же интенсивностью, как и на В:11-23 с заменой R22E. Это позволяет предположить, что их активация может происходить за счет молекулярной мимикрии — одного из возможных механизмов развития аутоиммунных заболеваний. Полученные результаты согласуются с более ранними наблюдениями на мышах и говорят о сходстве механизмов, по которым Т-лимфоциты, распознающие слабосвязанные белки, регулируют толерантность к антигенам и индуцируют аутоиммунные заболевания, такие как СД 1 типа. Описанный метод наблюдения за иммунными ответами с использованием тетрамеров может быть применен в диагностике аутоиммунного СД, в иммунной терапии и при использовании вакцин, направленных на развитие иммунной толерантности.

А.Л. Братцева

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ ·

Клиническая медицина

Влияние наследственных и приобретенных изменений на развитие ряда заболеваний аутистического спектра

Autism spectrum disorder severity reflects the average contribution of de novo and familial influences. Elise B. Robinson, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15161–15165.

Заболевания аутистического спектра — гетерогенная группа болезней, имеющая различные генетические и фенотипические проявления. При этом взаимосвязь между генетическими особенностями и фенотипическими проявлениями признаков в случае диагностирования данных заболеваний остается малоизученной. Цель данного исследования — поиск главной причины, определяющей спектр нейрофункциональных нарушений и связанных с ними отклонений функционирования различных систем органов. Изучалось два направления: врожденная патология развития структур головного мозга и приобретенные в онтогенезе нарушения работы систем, которые произошли путем соматического мутагенеза уже дифференцированных клеток. При исследовании порядка двух тысяч случаев заболеваний аутистического спектра была найдена взаимосвязь между коэффициентом развития интеллекта (IQ), поведением и возможностью четко произносить слова. Оказалось, что потеря функций, которая произошла в онтогенезе и не была связана напрямую с генетическими повреждениями, характерна для проявления психических заболеваний (высокая выраженность депрессивных состояний, биполярных расстройств, шизофрении). Начальный уровень IQ больного был отрицательно связан с темпами прогресса таких расстройств. Вероятность быстрого прогрессирования болезни была прямо пропорциональна количеству случаев подобных заболеваний в семейном анамнезе. Наивысший уровень соматического мутагенеза, приводивший к проявлению расстройств аутистического спектра, был зафиксирован у пациентов, не способных завершить общепринятый вариант теста IQ. Данные люди характеризовались наиболее обширными поражениями функций головного мозга, связанных с пониманием речи и возможностью четко произносить слова; наблюдались серьезные нарушения поведения. У женщин с заболеваниями аутистического спектра уровень проявления соматических мутаций практически в два раза выше, чем у мужчин с аналогичными характеристиками наследственной патологии. Полученные данные свидетельствуют о существовании большого риска наследственной обусловленности заболеваний аутистического спектра. Нейропсихические проявления могут быть дополнительно усугублены соматическим мутагенезом, имеющим большое влияние на интенсивно функционирующие клетки. Высокий уровень экспрессии дефектных генов приводит к синтезу белков аномального аминокислотного состава, изменяя функцию данных факторов: белок с иным аминокислотным составом сворачивается в глобулы иной конформации. Это, в свою очередь, влияет на ферментную активность данной молекулы, часто снижая ее. Таким образом, данная работа показала вклад наследственных и приобретенных генетических изменений в проявления заболеваний аутистического спектра, что важно для разработки методов нивелирования симптомов и изучения генетических основ данных болезней.

А.Ю. Ольховик

Аутизм как прогнозируемая болезнь

Autism as a disorder of prediction. Pawan Sinha, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15220–15225.

Отсутствие полной информации о механизмах заболеваний аутистического спектра значительно тормозит разработку эффективной терапии и диагностики болезни. Авторы попытались создать гипотезу, раскрывающую часть неизвестных аспектов данного заболевания на основе теоретических знаний и исследования эмпирических данных. Наш мозг способен оценить условную вероятность $P(B/A, \Delta t)$, то есть вероятность перехода состояния B в состояние A, и время, которое это заняло — Δt . Гипотеза прогностических нарушений при аутизме утверждает, что феномен аутизма может быть связан с неточным оцениванием условной вероятности перехода $P(B/A, \Delta t)$. В данной формуле есть два ключевых момента — сила вероятности перехода $P(B/A)$ и временной промежуток (Δt). Отличительным признаком пациентов, страдающих аутизмом, является «требование однообразия» — такой феномен проявляют около трети больных. Данное «требование» заключается в повторяющихся мыслях, фразах и жестах — то есть в ментальных и двигательных персеверациях. Примечательно, что сходные параметры в $P(B/A, \Delta t)$ демонстрируют пациенты с сильной тревожностью. Поэтому было сделано предположение, что стратегия «требования однообразия» является защитной реакцией на сложность и хаотичность окружающего мира. Поскольку параметры двух состояний были близки, возникло следующее предположение: применять антидепрессанты при лечении больных аутизмом для достижения некоторого смягчения симптоматических проявлений болезни. В клинической практике это предположение нашло подтверждение, и в настоящее время состояние таких больных облегчают препаратами, снижающими тревожность. Около 90% детей аутистов страдают от патологий сенсорных систем, часто связанных с гиперчувствительностью. В отличие от здоровых людей, которые легко привыкают к постоянной стимуляции определенными факторами воздействия, у больных спектром аутистических заболеваний такое подавление ответа на постоянные стимулы происходит гораздо медленней, главным образом благодаря тому, что они неспособны предсказывать появление стимула. Данный феномен значительно влияет на развитие чувства страха и тревоги. Это указывает на наличие процессов гиперпластичности и гиперактивации нейронов ствола мозга и базальных ганглиев, что нашло подтверждение при моделировании аутизма на мышах. Значительные трудности возникают у аутистов при работе с движущимися объектами: они неспособны предугадать следующее появление объекта и траекторию его движения. Вероятно, это может быть связано с изменениями не только базальных ганглиев и ствола мозга, но и стриатума, а также мозжечка, что подтверждается отклонениями в развитии данных структур мозга у мышей больных аутизмом. Данный анализ позволяет моделировать причины болезни не на основе экспериментальных данных феномена, а на основе обработки накопленных сведений о других, более изученных патологиях. Это имеет большое значение для клинических исследований, когда возможности экспериментатора весьма ограничены биоэтическими нормами.

А.Ю. Ольховик

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Клиническая медицина

Изоформы субъединиц рецептора ГАМК_{B(1)} по-разному регулируют устойчивость к стрессу

GABA_{B(1)} receptor subunit isoforms differentially regulate stress resilience. Olivia F. O'Leary, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15232–15237.

Хронический или острый стресс являются факторами риска для развития таких психических расстройств, как депрессия и тревожность. Однако многие люди имеют повышенную устойчивость к развитию таких эффектов стресса. Изучение этого вопроса может помочь в развитии новых и более эффективных методов лечения психиатрических заболеваний, связанных со стрессом. Существует большое количество данных, свидетельствующих в пользу того, что рецепторы ГАМК_B могут являться мишенью для терапевтического воздействия при лечении таких заболеваний, как депрессия и тревожность. Функциональные рецепторы ГАМК_B состоят из гетеродимеров субъединиц ГАМК_{B(1)} и ГАМК_{B(2)}. Субъединица ГАМК_{B(1)} может быть представлена разными изоформами, и в мозге преимущественно обнаруживаются ГАМК_{B(1a)} и ГАМК_{B(1b)}. В данной работе исследовали устойчивость к стрессу у нокаутных мышей либо с отсутствием ГАМК_{B(1a)}, либо с отсутствием ГАМК_{B(1b)}. Для взрослых животных в качестве стрессорной модели использовали психосоциальный стресс — модель социальных поражений, когда животное в течение десяти дней помещалось в домашнюю клетку к другому агрессивному животному. Такой опыт приводит к тому, что животное демонстрирует изменение поведения в тесте социальных взаимодействий, а также в тесте предпочтения сахара (то есть развивается ангедония). Для животных на ранних этапах онтогенеза в качестве стрессорной модели использовали модель разлучения с матерью. Было обнаружено, что мыши с отсутствием изоформы ГАМК_{B(1b)} более устойчивы как к раннему детскому стрессу, так и к хроническому психосоциальному стрессу во взрослом периоде. Мыши с отсутствием изоформы ГАМК_{B(1a)} оказались более предрасположены к стресс-индуцированной ангедонии и избеганию социальных контактов, по сравнению с мышами дикого типа. Мыши ГАМК_{B(1b)}^{-/-} отличались более выраженным нейрогенезом, увеличенной пролиферацией и выживанием вновь рожденных клеток в вентральном гиппокампе. Острый стресс (фиксация животного в ограничивающей трубке в течение двух часов) приводил к активации (измеренной по индукции экспрессии транскрипционного фактора c-Fos) большего числа нейронов в областях гиппокампа у мышей ГАМК_{B(1b)}^{-/-}, чем у мышей дикого типа или у мышей ГАМК_{B(1a)}^{-/-}. У мышей линии Helpless H/Rouen (хорошо изученная модель депрессии на мышах) в гиппокампальных областях САЗ и зубчатой фасции экспрессия мРНК изоформы ГАМК_{B(1b)} оказалась увеличена. В целом можно заключить, что уменьшение числа ГАМК_{B(1b)} рецепторов связано с увеличением устойчивости к стрессу, а уменьшение числа ГАМК_{B(1a)} рецепторов связано с развитием повышенной подверженности депрессивным состояниям. Все эти данные позволяют предположить, что разные изоформы субъединиц ГАМК_{B(1)} рецепторов по-разному регулируют пагубные эффекты стресса и могут являться ключевыми мишенями для разработки терапевтического лечения депрессии.

О.Е. Сварник

Проницаемость кишечника, дисбиоз микрофлоры кишечника и поведенческие признаки тяжести алкогольной зависимости

Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. Sophie Leclercq, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. E. 4485–4493.

Алкогольная зависимость традиционно рассматривается как заболевание головного мозга. Недавно было продемонстрировано, что изменение состава микрофлоры кишечника имеется при психических расстройствах, указывая на возможность взаимодействия между кишечником и головным мозгом при развитии алкогольной зависимости. Целью данного исследования было изучение возможности связи между изменениями проницаемости кишечной стенки, составом кишечной микрофлоры и активностью болезни у зависимых от алкоголя пациентов. В ходе исследования было установлено, что проницаемость кишечника у зависимых от алкоголя пациентов увеличена, изменение барьерных функций кишечника сопровождается персистенцией психической симптоматики в конце периода детоксикации, характеристики микрофлоры кишечника изменяются у зависимых от алкоголя пациентов с повышенной проницаемостью кишечника, изменение состава микрофлоры кишечника сопровождается нарушением его барьерной функции, изменяется характер метаболизма у пациентов с алкогольной зависимостью на фоне нарушения барьерной функции кишечника, кратковременная отмена алкоголя оказывала влияние на состав микрофлоры кишечника. Стоит подчеркнуть, что в исследовании под отменой алкоголя подразумевалось не только пассивное прекращение его употребления, но и активная детоксикация. В отношении связи между повышением проницаемости кишечной стенки и тяжестью поведенческих симптомов алкогольной зависимости были выявлены две группы пациентов. В большей группе пациентов отмечалось значительное повышение проницаемости стенки тонкой и толстой кишки, которое исчезало по окончании курса детоксикации. В меньшей по численности группе пациентов отмечалось отсутствие изменений проницаемости. Во второй группе к концу детоксикации практически полностью исчезала аффективная симптоматика, тогда как в первой группе депрессия, тревожность и жажда оставались на том же уровне, даже через 2 недели после прекращения употребления алкоголя. В обеих группах характер употребления алкоголя был практически одинаковым, что указывает на связь между изменением состава и активности микрофлоры кишечника и проницаемостью кишечной стенки. Вторым выводом исследования: повышенная проницаемость кишечной стенки связана с дисбиозом у зависимых от алкоголя пациентов. При этом на фоне употребления алкоголя отмечалось значительное снижение в составе микрофлоры представителей семейства Ruminococcaceae и повышение представителей семейства Lachnospiraceae и рода *Blautia*. Авторы наблюдали увеличение числа *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.*, а также бактерий из семейства Ruminococcaceae на фоне отмены алкоголя, что, вероятно, указывает на положительное влияние этих бактерий на проницаемость кишечной стенки. Таким образом, представляет интерес использование полученных данных в лечении больных с алкогольной зависимостью.

В.В. Пожарский

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Клиническая медицина

Идентификация и характеристика селективного онколитического альфавируса M1, используемого для терапии злокачественных опухолей у человека с дефектами ZAP

Identification and characterization of alphavirus M1 as a selective oncolytic virus targeting ZAP-defective human cancers. Y. Lin, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. E4504–E4512

Онколитическая вирусная терапия — быстро распространяющийся метод лечения больных различными формами рака, который использует реплицирующиеся вирусы как селективные противоопухолевые агенты с тропизмом к раковым клеткам и тканям. Селективность онколитических вирусов к опухолям основывается, прежде всего, на генетических аномалиях злокачественных клеток, в том числе врожденных дефектах иммунитета, аномалиях клеточной онкогенной сигнализации и нарушениях, связанных с опухолеспецифическими рецепторами. Для некоторых из онколитических вирусов было показано, что их применение дает хорошие результаты при клинических испытаниях: у пациентов наблюдались только легкие побочные реакции, симптомы которых были похожи на грипп. Новые онколитические вирусы, которые эффективнее функционируют в некоторых раковых клетках предсказуемым образом, должны быть доступны для потенциальной персонализированной терапии рака. M1 является штаммом альфавируса, который был выделен из кулициновых комаров, собранных на о. Хайнань в Китае. Вирус распространяется в основном среди лошадей и свиней

и не связан с заболеванием у человека. Кроме того, M1 не вызывает явных симптомов заболеваний у мышей и крыс даже при введении доз вируса до 3×10^7 КОЕ на мышь или 3×10^8 КОЕ на крысу. Ранее исследователями было показано, что M1 индуцирует апоптоз в клетках глиомы. Поэтому было сделано предположение, что непатогенный вирус, индуцирующий гибель раковых клеток, может быть использован также для системной онколитической терапии. В данном исследовании альфавирус (M1), встречающийся в природе, определен в качестве нового избирательного уничтожителя раковых клеток. Введение вирусного титра осуществлялось через внутривенное вливание, и его онколитическое действие зависело от вводимой дозы. Исследования, проведенные в условиях *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo*, показали мощную онколитическую эффективность и высокий тропизм к опухолям у M1. Показано, что интерфероны, участвующие в защите клетки от широкого ряда вирусов, не участвуют в формировании резистентности опухолевых клеток к M1. Однако обширное исследование банков опухолевых тканей с использованием тканевых микрочипов показало, что раковые клетки человека являются дефицитными по белку ZAP, и это необходимо для высокой опухолеспецифичности M1. Селективный онколизис при помощи вируса M1 опухолевых тканей человека *ex vivo* также зависит от дефицита ZAP в этих клетках. Кроме того, репликация M1 в опухолевых клетках приводила к их уничтожению, вызывая стресс-опосредованный апоптоз эндоплазматического ретикула. Таким образом, в этой работе сделаны попытки раскрыть механизмы противоопухолевой терапии и тропизма к опухолям вируса M1 для разработки персонализированной онколитической вирусной терапии.

П.А. Суязова

ГУМАНИТАРНЫЕ НАУКИ · История и археология

Древнеиндейское высокогорное поселение в Перуанских Андах

Paleoindian settlement of the high-altitude Peruvian Andes. Rademaker K., Hodgins G., Moore K., Zarrillo S., Miller C., Bromley G.R., Leach P., Reid D.A., Alvarez W.Y., Sandweiss D.H. *Science*. 2014. Vol. 346. No 6208. P. 466–469.

Изучение человеческой адаптации в экстремальных условиях важно для понимания культурных и генетических возможностей выживания человека. Бассейн Пукунчо (Pucuncho Basin) в южных Перуанских Андах содержит самое высокогорное в мире (4355 метров над уровнем моря) место раскопок плейстоценового периода (возраст раскопа — от 12,8 до 11,5 тысяч лет). Скальные поселения в Кункайче (Cunsaicha) имеют хорошо сохранившиеся и хорошо датированные последовательности заселения, охватывающие последние 12,4 тысячи лет. Несмотря на экстремальные условия жизни, как показали авторы, охотники-собиратели колонизировали высокогорные места обитания уже в конце плейстоцена, через 2 тысячи лет после заселения Южной Америки.

Высокогорные поселения, преимущественно Тибет и Анды, представляют собой одно из последних экологических завоеваний человека, но они весьма незначительно изучены археологами. Жизнь в этих условиях сопровождается недостатком кислорода, высокой солнечной радиацией, низкими температурами и высокой «энергетической» стоимостью жизни, а именно: двойной потребностью в калориях при парциальном давлении кислорода почти вдвое меньше, всего 60%, по сравнению с жизнью на уровне моря. До сих пор не было четкого понимания относительно того, что превалировало при заселении высокогорных мест — генетическая адаптация или улучшение условий окружающей среды. Приход человека в бассейн Пукунчо совпал с периодом потепления климата и повышенной первичной продуктивностью в местах обитания на плато, что сделало его идеальным местом обитания охотников, а позднее и скотоводов. Обитатели Кункайчи охотились на викунью (дикий предок альпаки), ламу гуанако (предок современной ламы) и андских оленей. Равное количество костей передних и задних конечностей, наличие первой и второй фаланг в культурном слое свидетельствуют о том, что разделка и свежевание забитых животных происходили уже на стоянке, мясная пища использовалась очень рационально, включая костный мозг. Однако данные авторов не подтверждают ранее предложенные гипотезы о том, что климатическое благоприятствование и длительный период адаптации человека были необходимы для успешной колонизации высокогорных районов. Утверждается, что у людей, успешно и круглогодично живших в плейстоцене в высокогорных поселениях, благодаря отбору начала вырабатываться функциональная адаптация на физиологическом уровне, примеры которой наблюдаются у современных популяций высокогорного населения Анд. Поскольку последние исследования говорят о значительной роли генетической компоненты в высокогорном адаптивном типе, для понимания процесса развития высокогорного комплекса адаптации требуется дальнейшее его изучение на уровне археологии, физиологии и сравнительной геномики.

Н.В. Лупачева

Последовательность генома *Homo sapiens*, обитавшего на территории Западной Сибири 45 000 лет назад

Genome sequence of a 45,000-year-old modern human from western Siberia. Qiaomei Fu, Heng Li, Priya Moorjani, Flora Jay, Sergey M. Slepchenko, Aleksei A. Bondarev, Philip L. F. Johnson, Ayinuer Aximu-Petri, Kay Prüfer, Cesare de Filippo, Matthias Meyer, Nicolas Zwyns, Domingo C. Salazar-García, Yaroslav V. Kuzmin, Susan G. Keates, Pavel A. Kosintsev, Dmitry I. Razhev, Michael P. Richards, Nikolai V. Peristov, Michael Lachmann, Katerina Douka, Thomas F. G. Higham, Montgomery Slatkin, Jean-Jacques Hublin, David Reich, Janet Kelso, T. Bence Viola & Svante Paabo. *Nature*. 2014. Vol. 514. No 7523. P. 445–449.

Авторами представлена последовательность генома *Homo sapiens*, обитавшего 45 тысяч лет назад на территории современной Западной Сибири. Она получена на материале, экстрагированном из диафиза бедренной кости мужчины, которая была найдена в Усть-Ишиме (Омская область). В данной последовательности сегменты генома неандертальского предка значительно длиннее, нежели представленные в геноме современных людей, что говорит о недавней метисации неандертальцев с предками данного индивидуума, произошедшей за 7–13 тысяч лет до его жизни, т. е. 50–60 тысяч лет назад. Проксимальный конец кости имеет крупную ягодообразную бугристость, на диафизе значительно развита каплевидная в сечении шероховатая линия, что сближает его с верхнепалеолитическим и ранним современным населением и отличает от неандертальского. При датировании двух разных образцов радиоуглеродным методом был определен возраст находки $41,400 \pm 1400$ и $41,400 \pm 1300$, что с учетом коррекции на колебания атмосферного C^{14} во времени датирует кость в 45 тысяч лет и делает ее самой древней находкой за пределами Африки и Ближнего Востока. Соотношение C^{14}/N^{14} показывает, что диета усть-ишимца состояла из наземных растений и травоядных животных, с включением речной рыбы как важного источника белка. Анализ гетерозиготности показывает, что популяция усть-ишимца принадлежит скорее к современным евразийцам, чем к современным африканцам, что, возможно, несет в себе сохраненный всеми внеафриканскими популяциями эффект «бутылочного горлышка». Последовательность митохондриальной ДНК (мДНК) и Y-хромосомы относит усть-ишимца к корню широкой группы популяций Евразии (R-гаплогруппа и K(xLT)-гаплогруппа, соответственно). Как и ожидалось, количество мутаций в мДНК в ветке, ведущей к усть-ишимцу, ниже, чем в ветке, ведущей к относительно современным группам. Используя это наблюдение и девять прямо датированных мДНК древних людей современного типа в качестве точек отсчета, авторы оценивают возраст кости из Усть-Ишима в 49 тысяч лет с доверительным интервалом в 95%, находящимся между 31 и 66 тысячами лет. Было показано, что усть-ишонец жил до или во время расхождения западной и восточной евразийских ветвей раннего расселения древнего человека современного типа, но скорее всего не принадлежал к популяции, давшей современное население Европы. Предполагается его ассоциация с азиатским вариантом ранней верхнепалеолитической индустрии, представленной на стоянках Кара-Бом и в Алтайских Горах и датируемой в 47 тысяч лет.

Н.В. Лупачева

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Электротехника, электронная техника, информационные технологии

Жидкая металлическая батарея Li-Sb-Pb для накопления энергии в электросети

Lithium–antimony–lead liquid metal battery for grid-level energy storage. Kangli Wang, Kai Jiang, Brice Chung, Takanari Ouchi, Paul J. Burke, Dane A. Boysen, David J. Bradwell, Hojong Kim, Ulrich Muecke, Donald R. Sadoway. Nature. 2014. Vol. 514. No 7523. P. 348–355

Поиск возобновляемых источников энергии — одна из самых актуальных проблем в современном мире. Возможность накапливать энергию в электрических сетях в дополнение к базовой нагрузке позволит значительно повысить их эффективность и надежность при одновременном обеспечении интеграции смежных технологий и использования возобновляемых источников энергии (таких, как ветер и солнечная энергия). Аккумуляторы уже давно считаются наиболее надежным решением в силу небольших пространственных размеров, механической простоты и гибкости в размещении. Однако препятствием для широкого внедрения батарей является их высокая стоимость. Авторы данной статьи описывают жидкий металлический гальванический элемент состава литий-сурьма-свинец, который практически полностью соответствует эксплуатационным характеристикам для стационарных накопителей энергии. Этот гальванический элемент содержит жидкий литиевый отрицательный электрод, расплавленную соль электролита, а также жидкий положительный электрод из сплава сурьма-литий-свинец, который из-за несмешиваемых смежных фаз соли и металла самостоятельно делится по плотности на три отдельных слоя. Полностью жидкие конструкции подразумевают наличие преимущественно более высокой плотности тока, более длинного жизненного цикла и более простого создания крупномасштабных систем хранения по сравнению с обычными батареями. С помощью кулонометрического титрования было установлено, что при плотности заряд-разрядного тока в 275 мА/см², ячейки функционировали при 450 °С с 98-процентной кулоновской эффективностью и 73%-й круговой энергоэффективностью. Чтобы предоставить доказательства их высокой допустимой мощности, ячейки были разряжены и заряжены при плотностях тока выше, чем 1000 мА/см². Измерение потери мощности после работы в течение 1800 часов (более 450 циклов заряд-разряд со 100% глубиной разрядки) позволяет предположить, что будет сохранено более 85% первоначальной емкости после десяти лет ежедневной работы цикла. Помимо того, что этот подход обеспечивает потенциальное снижение затрат, он может быть широко применим также и к другим химическим гальваническим элементам. Среди металлоидов и полуметаллов сурьма является перспективным материалом для положительного электрода в силу низкой стоимости и относительно высокого напряжения ячейки в сочетании с отрицательным электродом из щелочного или щелочноземельного металла. Возможность работать в области тока высокого напряжения и плотностей порядка 1000 мА/см² с минимальным влиянием на жизненный цикл является очень привлекательной для определенных направлений в применении энергосети, например, для вспомогательных служб. Ранее изучавшиеся аккумуляторы, имеющие в составе магний вместо лития, продемонстрировали более низкую энергоэффективность и более высокую стоимость, частично из-за высокой рабочей температуры плавления металлического магния, которая является нежелательной и делает данный элемент неприменимым в коммерческих целях. Поэтому результаты данного исследования могут считаться определенным продвижением в направлении решения мировых энергетических проблем.

К.С. Дотолева

Пьезоэлектрические свойства одноатомного слоя MoS₂ и его применение в преобразователях энергии и пьезотронике

Piezoelectricity of single-atomic layer MoS₂ for energy conversion and piezotronics. Wenzhuo Wu, Lei Wang, Yilei Li, Fan Zhang, Long Lin, Simiao Niu, Daniel Chenet, Xian Zhang, Yufeng Hao, Tony F. Heinz, James Hone, and Zhong Lin Wang. Nature. 2014. Vol. 514. No 7523. P. 470–473.

Пьезоэлектрические свойства нанопроволок, тонких пленок и макроскопических кристаллов интенсивно изучались в связи с созданием сенсорных элементов, датчиков, электромеханических преобразователей энергии и других устройств в области электроники. Благодаря кристалличности двумерные пьезоэлектрические материалы обладают высокой прочностью и эффективностью. В работе сообщается о первых экспериментальных измерениях пьезоэлектрических свойств одноатомного слоя дисульфида молибдена MoS₂, а также о его применении в пьезосенсорных устройствах и для аккумуляции механической энергии. Циклическое растяжение и сжатие «хлопьев» MoS₂ с нечетным числом слоев генерирует осциллирующее электрическое напряжение и ток во внешней цепи, возникающие в результате преобразования механической энергии в электрическую. В случае четного числа слоев эффект отсутствует. Растяжение монослоя MoS₂ на 0,53% генерирует пиковое электрическое напряжение 15 мВ и ток 20 пА, что соответствует плотности энергии 2 мВт/м² и эффективности преобразования механической энергии в электрическую 5,08%. Индуцированные напряжением поляризационные заряды в однослойном MoS₂ могут также модулировать перенос носителей заряда через барьер MoS₂-металл, усиливая чувствительность к механическому напряжению. В пленке MoS₂ с четным числом слоев наблюдался большой пьезорезистивный эффект, что указывает на возможное изменение зонной структуры при механическом напряжении. В экспериментах тонкие слои (хлопья) MoS₂ получали механическим отслоением на полимерный слой растворяющегося в воде поливинилметанола и полиметилметакрилата (ПММ) на кремниевой подложке. Селекция и контроль толщины хлопьев осуществлялись оптическим и атомно-силовым микроскопами, а также с помощью рамановской спектроскопии. Ориентация пленки MoS₂ определялась по интенсивности генерации второй гармоники опорного лазерного пучка, интенсивность которой зависит от взаимной ориентации вектора поляризации излучения и пленки. Затем хлопья переносились на гибкую подложку ПММ и на их интерфейсы наносились металлические контакты путем осаждения пленки Cr/Pd/Au с толщиной 1, 20 и 50 нм. При изгибе подложки с пленкой MoS₂ возникает изгибная деформация, величина которой пропорциональна радиусу изгиба. Напряжение пьезоотклика снималось внешним резистором, подключенным к металлическим контактам. Результаты работы демонстрируют широкие возможности применения 2D-материалов для наноприборов, адаптивных биороботов и перестраиваемых электронных и оптоэлектронных устройств.

Г.В. Дедков

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Электротехника, электронная техника, информационные технологии

Сетевые гистограммы и универсальность приближения блочной модели

Network histograms and universality of blockmodel approximation. Sofia C. Olhede, Patrick J. Wolfe. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14722–14727.

Изображение и изучение устройства крупных сетей остается серьезной проблемой для всех областей науки, особенно, для понимания структуры сообществ: групп узлов сети со схожими свойствами подключения. Целью данной работы является статистический обзор, полученный путем применения стохастической блочной модели к однократному наблюдению набора сетевых данных. В статье вводится понятие сетевой гистограммы, статистической совокупности сетевых взаимодействий для использования в качестве инструмента исследовательского анализа данных. Сетевая гистограмма получается путем применения стохастической блочной модели к однократному наблюдению набора сетевых данных. Блоки линий играют роль интервалов гистограммы и размера сообщества, вытекающие из ширины полос диаграммы или размеров интервалов. Так же, как стандартные диаграммы дают возможность изменять ширину полос, различные оценки блочной модели целиком могут считаться обоснованными представлениями, лежащими в основе вероятностной модели, при условии ограничения ширины полосы. В своем исследовании авторы предлагают методы автоматического выбора ширины, с помощью которых сетевая гистограмма дает приближение генерирующего механизма, дающего начало взаимозаменяемым случайным графам. Это делает блочную модель универсальным сетевым отображением немаркированных графов. Авторы обсуждают интерпретацию сетевых сообществ с учетом того факта, что множество различных функций сообществ в совокупности могут давать одинаково правдивое изображение сети. Чтобы продемонстрировать свойственный различным сообществам компромисс между точностью и интерпретируемостью, были проанализированы две общедоступные сети — политические блоги и студенческие товарищества — и обсуждалось толкование сетевой гистограммы при наличии дополнительной информации, относящейся к узлам и маркировке линий. Таким образом, универсальность блочной модели является ключевым элементом в головоломке общего понимания сети. Результаты работы демонстрируют фундаментальное переосмысление интерпретации сетевых сообществ в свете того факта, что множество различных функций сообщества могут обеспечить одинаково достоверное представление сети.

К.С. Дотолева

Дискретные элементы для трехмерных микрофлюидных устройств

Discrete elements for 3D microfluidics. Krisna C. Bhargava, Bryant Thompson, Noah Malmstadt. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15013–15018.

Микрофлюидные системы востребованы во многих областях, где необходимо точно манипулировать небольшими объемами жидкостей, включая химию, медицину, биотехнологии. Традиционно микрофлюидные устройства проектируются и изготавливаются по аналогии с интегральными электронными микросхемами, представляя собой двухмерные чипы. Авторы представленной работы усовершенствовали концепцию таких устройств, разделив микрофлюидную систему на стандартные модульные компоненты, которые можно собирать подобно конструктору. Согласно предложенной концепции, отдельный модуль может выполнять ряд заложенных в нем функций: будь то пассивный транспорт, перемешивание жидкостей или разделение фаз, измерение тех или иных свойств и т. д. Каждый из модулей, независимо от его функций и содержания, представляет собой стандартизированный кубический элемент с длиной ребра 1 см, изготовленный методом стереолитографии из прозрачного полимера, и содержит микроканалы квадратного сечения с высотой от 500 до 1000 микрон. Прозрачность и плоская форма граней обеспечивают возможность использования оптических методов измерений и контроля, в частности, оптической микроскопии. Авторы предлагают создать стандартизированную библиотеку таких модулей и в приложении к статье приводят каталог уже созданных ими элементов, в числе которых миксер, Т-соединение (которое часто используется для изготовления микроэмульсий) и Х-соединение (может быть использовано для изготовления эмульсий или разделения фаз). Модули могут объединяться в трехмерную микрофлюидную систему с помощью стандартных соединительных элементов, а вся система может подключаться к внешним устройствам посредством специальных интерфейсных модулей. Количественное описание и теоретический расчет характеристик такой микрофлюидной системы, по словам авторов работы, не вызывает затруднений в силу известной аналогии между течением несжимаемой вязкой жидкости при малых числах Рейнольдса и правилами Кирхгофа для электрических цепей. Важно отметить, что предложенная авторами концепция использует преимущества трех пространственных измерений, в частности, используя гибридные типы соединений микрофлюидных каналов (ХТ и ХХ), что позволяет выполнять более сложные, по сравнению с двумерными микрофлюидными чипами, операции с потоками жидкости. Однако основное преимущество трехмерной микрофлюидики, по мнению авторов, состоит в том, что устройства становятся более универсальными и многообразными: собранная из модульных компонентов микрофлюидная схема легко может быть модифицирована и переконфигурирована в соответствии с поставленными задачами. Подобное было практически невозможно или, по крайней мере, затруднительно в рамках традиционной двухмерной технологии. Предложенный в статье новаторский подход, как ожидается, позволит сделать инструментарий микрофлюидики более эффективным и доступным для широкого круга специалистов и ученых.

А.В. Беляев

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ ·

Энергетика и рациональное природопользование

Ограниченное влияние увеличивающегося использования природного газа на изменение климата в масштабах десятилетия

Limited impact on decadal-scale climate change from increased use of natural gas. Haewon McJeon, Jae Edmonds, Nico Bauer, Leon Clarke, Brian Fisher, Brian P. Flannery, Jerome Hilaire, Volker Krey, Giacomo Marangoni, Raymond Mi, Keywan Riahi, Holger Rogner, Massimo Tavoni. Nature. 2014. Vol. 514. No 7523. P. 482-485.

Наиболее важным моментов в развитии энергетики за последнее десятилетие было широкое применение технологии гидроразрыва пласта, позволившее начать разработку ранее экономически нерентабельных месторождений сланцевого газа в Северной Америке. Если бы эти технологии можно было применить в глобальном масштабе, рынок энергоносителей ощутил бы мощный приток экономически конкурентных нетрадиционных ресурсов природного газа. Возможные климатические последствия значительно более широкого использования природного газа в масштабах всей планеты являются предметом постоянных научных дискуссий. Некоторые исследователи отмечают, что массовая замена газом такого традиционного вида топлива как каменный уголь приведет к сокращению выброса в атмосферу двуокиси углерода (CO_2). Другие считают, что выбросы прочих парниковых газов (помимо CO_2), образующиеся при добыче сланцевого газа, с учетом их жизненного цикла будут даже больше, чем выбросы от сжигания каменного угля. Оценка полного воздействия массового использования газа на изменение климата требует комплексного подхода к глобальной системе энергетика-экономика-климат. Проведенные ранее исследования, как правило, ограничивались либо географическими границами какой-либо территории, либо рассматривали только влияние парниковых газов на изменение климата. Для оценки этого полного воздействия пятью независимыми командами исследователей из Австралии, США, Австрии, Германии и Италии были построены пять комплексных моделей системы энергетика-экономика-климат. Обобщенные выводы приведены в этой работе. Показано, что тенденция увеличения поставок на мировой рынок нетрадиционных газовых ресурсов не скажется на понижении кривой эмиссии парниковых газов и не окажет заметного воздействия на изменение климата Земли. Как показывают результаты моделирования, даже с учетом того, что потребление газа в мире к 2050 году вырастет на 170%, изменение выбросов CO_2 в атмосферу будет незначительным (от -2% до +11% по сравнению с сегодняшним уровнем), а изменение воздействия энергопотребления на климат оценивается на уровне от -0,3% до +7%. Так, даже при крайних условиях полной замены каменного угля природным газом в структуре энергоносителей эмиссия CO_2 сократится лишь на 20%. К тому же снижение цен на натуральный газ приведет к росту экономической и энергетической активности, оттоку инвестиций из проектов по энергосберегающим технологиям, к росту энергопотребления и, как следствие, к увеличению эмиссии CO_2 . Заложенный при моделировании сценарий бурного роста потребления газа основывается на широком распространении запасов нетрадиционного газа и снижении затрат на его добычу. С другой стороны, оценивается только эффект от замены природным газом каменного угля и не рассматривается изменение структуры потребления такого важного энергоносителя как нефть, производство и потребление которой также может существенно вырасти с внедрением новейших технологий добычи.

В.В. Стрекопытов

Поведение летучих мышей вблизи ветроэлектрических установок

Behavior of bats at wind turbines. Cryana P.M., et.al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15126–15131.

Столкновение с ветроэлектрическими установками является причиной массовой гибели летучих мышей. Наибольшая смертность наблюдается среди видов летучих мышей, гнездящихся на деревьях: случаи гибели этих видов составляют три четверти всех аналогичных случаев, зарегистрированных в Северной Америке и Европе. Случаи столкновения летучих мышей с другими высокими сооружениями наблюдаются относительно редко. Случаи гибели чаще всего происходят поздним летом и осенью, иногда весной. Долгое время не удавалось выявить особенности поведения летучих мышей вблизи установок и определить причины гибели. В ходе представленной работы проводились наблюдения за поведением летучих мышей вблизи ветроэлектрических установок. Работа проводилась поздним летом и осенью с использованием тепловизионных камер видеонаблюдения, акустических детекторов и радара. Показано, что при приближении к ветроэлектрическим установкам летучие мыши ориентируются при помощи зрения и способности ощущать направление потоков воздуха. Фазы лунного цикла не влияли на общий уровень активности летучих мышей, однако лунные ночи сопровождалась более частым их появлением вблизи ветроэлектрических установок. Скорость ветра и скорость вращения лопастей установок влияли на траекторию, по которой летучие мыши приближались к установкам. При скорости ветра менее 1 м/с они приближались к таким объектам с подветренной стороны, в то время как при больших скоростях ветра закономерность в выборе направления отсутствовала. При больших скоростях ветра летучие мыши приближались к установкам реже, чем при небольших. По-видимому, распределение потоков воздуха вблизи медленно вращающихся лопастей во многом сходно с распределением потоков вблизи объектов естественного происхождения (например, деревьев) и не отпугивает летучих мышей. Согласно одной из выдвинутых ранее гипотез, ищущие полового партнера или убежище летучие мыши могут принимать ветроэлектрические установки за деревья и пытаться на них сесть. Результаты наблюдений, проведенных в ходе реферируемой работы, говорят в пользу данной гипотезы. Согласно другой гипотезе, летучих мышей привлекают насекомые, скапливающиеся вблизи установок. Возможно, скопление насекомых вблизи установок действительно привлекает летучих мышей, хотя в ходе наблюдения они не проявляли ярко выраженного пищевого поведения. Не было получено доказательств роли каких-либо отдельных узлов ветроэлектрических установок в привлечении летучих мышей. Произведенные наблюдения имеют важное практическое значение. Летучие мыши, привлеченные медленно вращающимися лопастями, подвергаются опасности в случае быстрого увеличения частоты вращения лопастей. Перспективным путем снижения риска гибели летучих мышей является снижение чувствительности ветроэлектрических установок к внезапным порывам ветра.

Р.А. Марыгин

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Медицинские технологии

Решетчатая тонкослойная микроскопия: визуализация с высоким пространственно-временным соотношением молекул эмбрионов

Lattice light-sheet microscopy: Imaging molecules to embryos at high spatiotemporal resolution. B.-C. Chen, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6208. P. 1257998-1-1257998-11.

Прижизненная визуализация обеспечивает доступ к сложным, быстро меняющимся физиологическим процессам. Однако такие наблюдения напрямую связаны с неизбежными компромиссами между пространственным и временным разрешением, а также фототоксичностью. Это особенно справедливо при визуализации в трехмерном (3D) пространстве. Хотя традиционные инструменты получения изображений *in vivo*, например, широкопольная и конфокальная микроскопия и более новые, как тонкослойная микроскопия, дают изображение в 3D-пространстве, они делают это в ущерб пространственно-временному разрешению и даже тогда могут использоваться только для изменения физиологического состояния образца очень ограниченное время. Чтобы преодолеть эти ограничения, исследователи разработали новый микроскоп с использованием ультратонких световых плоскостей, полученных из двумерных (2D) оптических решеток. Они сканируются плоскость за плоскостью через весь образец для создания 3D-изображения. Тонкость плоскости приводит к высокому осевому разрешению и незначительному обесцвечиванию с шумом вне фокальной плоско-

сти, в то время как одновременное освещение всего поля зрения позволяет визуализировать сотни плоскостей в секунду даже при крайне низкой интенсивности пика возбуждения. Обесцвечивание и фототоксичность обычно уменьшаются на один-два порядка. То есть мгновенная пиковая мощность в образце может быть более важным показателем состояния клеток, нежели общая доза фотонов. Улучшения подобного масштаба в скорости визуализации изображений и двукратный выигрыш в осевом разрешении по отношению к выходу конфокальной микроскопии достаточно значительны, что позволяет быстро отслеживать происходящие на наноуровне динамические процессы. Незначительный шум делает такую микроскопию плоскостного освещения платформой для расширения методов сверхразрешения в более крупных и более плотно люминесцирующих образцах и позволяет исследовать сигнализацию, транспорт и сборку в сложных средах с чувствительностью до одной молекулы. Исследователи продемонстрировали этот метод на двадцати различных биологических процессах; в их числе кинетика связывания одной молекулы транскрипционного фактора Sox2, локализация ядерных белков ламинов, динамическая перестройка органелл, 3D-отслеживание плюс-концов микротрубочек во время митоза, подвижность нейтрофилов в коллагеновой сети, локализация субклеточных белков и динамика эмбриогенеза у *Caenorhabditis elegans* и *Drosophila melanogaster*. Таким образом, в исследовании продемонстрированы преимущества микроскопии плоскостного освещения с оптической решеткой по сравнению с применяемыми ранее методами, что обеспечивает проникновение в механизмы протекания известных биологических процессов.

П.А. Суязова

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Нанотехнологии

Ультрабыстрая электронная динамика в фенилаланине, инициированная аттосекундными импульсами

Ultrafast electron dynamics in phenylalanine initiated by attosecond pulses. F. Calegari, D. Ayuso, A. Trabattori, L. Belshaw, S. De Camillis, S. Anumula, F. Frassetto, L. Poletto, A. Palacios, P. Decleva, J. B. Greenwood, F. Martín, M. Nisoli. Science. 2014. Vol. 346. No 6207. P. 336–369.

Современные лазеры способны генерировать сверхкороткие импульсы в крайней ультрафиолетовой области спектра, позволяющие исследовать сверхбыстрые процессы в атомах. Фемтосекундные (1 фс = 10–15 с) лазерные импульсы впервые позволили наблюдать в реальном времени динамику элементарных молекулярных процессов и получить мгновенные снимки молекул и групп атомов на различных стадиях оже-распада в криптоне. После этой демонстрации последовал ряд других важных экспериментов, таких как наблюдение туннелирования электронов и измерение временных задержек, порядка нескольких десятков аттосекунд (1 ас = 10–18 с), в фотоэмиссии электронов из разных атомных орбиталей неона и аргона. Применение аттосекундных импульсов для изучения молекул дает возможность исследовать процессы релаксации электронных и ядерных степеней свободы. В случае больших молекул (например, биологических) ионизация аттосекундными импульсами позволяет производить сверхбыстрый перенос заряда вдоль молекулярного скелета. Такое поведение было предсказано в теоретических расчетах различных авторов, работа которых стимулировалась пионерскими экспериментами по фрагментации пептидных цепей. В данном случае динамика развивается на аттосекундном или мало-фемтосекундном временном масштабе, что позволяет определить последующие релаксационные пути молекулы. Процесс индуцируется внезапной генерацией электронного волнового пакета, который движется по молекулярной цепи и индуцирует избирательную реактивность, связанную с зарядом электрона в определенном месте молекулы. Хотя пикосекундные и фемтосекундные импульсы подходят для исследования ядерной динамики, изучение электронной динамики с этими импульсами стало возможным только за счет замедления, получаемого от использования ридберговских волновых пакетов. Авторы статьи приводят экспериментальные доказательства сверхбыстрой динамики заряда на примере фенилаланиновой аминокислоты. Путем выпаривания аминокислоты из тонкой металлической фольги, нагреваемой с помощью непрерывного лазерного излучения, были получены чистые изолированные и нейтральные молекулы. С помощью одиночных аттосекундных импульсов ученые произвели ионизацию фенилаланина с последующим детектированием сверхбыстрой электронной динамики на суб-4,5-фемтосекундном временном масштабе. Результаты показали, что ионизация короткими аттосекундными импульсами приводит к динамике во временном масштабе от нескольких десятков фемтосекунд. Ученые считают, что, выполняя более трудоемкие эксперименты, можно будет добиться аналогичных успехов в более сложных молекулах, а в сочетании с расширением существующих теоретических методов объяснить движение ядер.

Е.В. Ветрова

Важность ДНК-связей при программируемой кристаллизации наночастиц

Importance of the DNA «bond» in programmable nanoparticle crystallization. Robert J. Macfarlane, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 14995–15000.

Взаимодействие фрагментов ДНК, закрепленных на поверхности коллоидных наночастиц, при определенных условиях позволяет таким системам образовывать структуры, обладающие дальним порядком, подобно тому, как атомы образуют кристаллическую решетку. Технология формирования кристаллов из наночастиц предлагает широкие возможности для создания «программируемых» материалов. Представленная работа сосредоточена на выявлении роли ДНК-связей в процессе кристаллизации наночастиц. Методом малоуглового рентгеновского рассеяния авторы в реальном времени наблюдали за кинетикой самосборки и кристаллизации 10-нм коллоидных частиц золота, покрытых оболочкой из фрагментов ДНК. Каждый из олигонуклеотидов, обеспечивавших агрегацию наночастиц, содержал двухцепочечный участок из 18 пар оснований и короткий одноцепочечный участок — так называемый «липкий конец», который и служил для образования связей между наночастицами. Двухцепочечный участок, таким образом, придавал ДНК-связи жесткость, не позволяя связи замкнуться на ту же частицу, к которой она прикреплена, а также контролировал параметры. Олигонуклеотиды были синтезированы таким образом, что внешние одноцепочечные участки оказывались само-комплементарны, что позволяло каждой паре ДНК-связей взаимодействовать друг с другом. В ряде экспериментов авторы работы наблюдали, что при комнатной температуре (22 °С) образуются неупорядоченные агрегаты, которые при последующем термическом отжиге претерпевают структурные изменения и формируют гранецентрированную кубическую решетку. Результаты исследований показали, что характерное время образования дальнего порядка в системе, температура кристаллизации и ширина термического интервала, в котором происходит своеобразный фазовый переход, существенно зависят от последовательности нуклеотидных оснований в «липком конце» ДНК-связи и соответствующей свободной энергии связи DG. Как следует из представленных данных, оптимальная плотность фрагментов ДНК на поверхности наночастицы составляет примерно 40 эквивалентов вещества на частицу: большее количество ДНК-связей приводит к замедлению кинетики кристаллизации, а меньшее — к ослаблению взаимодействия между наночастицами и дефектам сверхрешетки. Показано также, что оптимальный диапазон концентрации соли в растворе составляет от 150 мМ до 2,0 М. При меньшей концентрации образующиеся кристаллы оказываются неустойчивыми при комнатной температуре, а при большей наночастицы оседают на стенках контейнера в виде плотных неупорядоченных агрегатов. Любопытно, что увеличение концентрации соли не только приводит к повышению температуры плавления получаемых коллоидных кристаллов, но также увеличивает температурный интервал, в котором в ходе отжига наблюдается образование сверхрешетки, что упрощает технологический процесс получения таких структур. Результаты работы выявляют ключевые принципы формирования коллоидных кристаллов на основе наночастиц, связанных фрагментами ДНК, а также открывают возможности для управления структурой, симметрией и свойствами таких систем.

А.В. Беляев

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Нанотехнологии

Компьютерное проектирование самосборного симметричного b-пропеллерного белка

Computational design of a self-assembling symmetrical β -propeller protein.
Arnout R. D. Voet, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15102–15107.

Эволюция часто происходит за счет дубликаций генетического материала. Это подтверждается тем, что многие белки имеют модульную внутреннюю структуру, которая возникла, скорее всего, в результате дублирования и слияния структурных элементов. Это удачный пример возникновения белков в результате дубликаций и слияний простого пептидного мотива. Известны примеры 4-, 5- и даже 10-лопастных натуральных белков. Такие белки выполняют различные функции и участвуют в различных межбелковых взаимодействиях, что делает их очень интересным объектом для создания искусственных биохимических и наноблоков. Однако предыдущие попытки создать стабильные, идеально симметричные b-пропеллерные белки были неудачными. В представленной статье авторы использовали новый вычислительный подход для создания стабильного, идеально симметричного пропеллерного белка. Авторы проанализировали сто семьдесят четыре последовательности шестилопастных b-пропеллерных белков. Чувствительный домен протеин киназы из *Mycobacterium tuberculosis* был признан наиболее подходящим для дальнейшей работы. В результате дальнейших исследований авторы использовали для конструирования белка последовательность, состоящую из 41 аминокислот, внося

несколько замен таким образом, чтобы получившаяся «лопасть» могла образовывать связь с соседними идентичными «лопастями». Кроме того, авторы дополнительно внесли несколько мутаций в получившуюся последовательность, чтобы улучшить энергетические показатели модели. Полученный таким образом модельный аминокислотный ряд был ретранслирован в вырожденную нуклеотидную последовательность и затем экспрессирован у *Escherichia coli*. Полученный белок получил название Pizza6. Дальнейшие исследования его свойств позволили продемонстрировать, что очищенный из экспрессионной системы *E. coli* белок является монодисперсным, полностью симметричным и обладает высокой термостабильностью. Затем авторы получили версии Pizza2 и Pizza3, укоротив исходный белок Pizza6 до двух или трех повторов. Поскольку их кристаллическая структура была практически идентична структуре белка Pizza6, авторы сделали вывод, что пропеллерные белки эволюционно могли возникнуть путем геной дубликации. Авторы также создали белки, несущие от 4-х до 10-и копий исходной «лопасти». Все эти белки образовывали стабильную третичную структуру, были монодисперсны и обладали высокой термостабильностью. Исключение составил белок Pizza7, однако авторам удалось выделить семикратную симметричную структуру, хотя и с более низкой стабильностью. Pizza6 — это первый успешный опыт получения полностью симметричного пропеллерного белка, состоящего из идентичных неприродных олигопептидов. Разница между предсказанной и экспериментально полученной структурой белка укладывается в экспериментальную ошибку. Полученные данные открывают новые возможности применения таких белков в бионанотехнологиях.

Е.А. Кутукова

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Технологии материалов

Собственная проводимость через топологические поверхностные состояния изолирующих тонких эпитаксиальных пленок Bi_2Te_3

Intrinsic conduction through topological surface states of insulating Bi_2Te_3 epitaxial thin films. Katharina Hofer, Christoph Becker, Diana Rata, Jesse Swanson, Peter Thalmeier, and L. H. Tjeng. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. 14979–14984.

Топологические изоляторы представляют собой новое состояние вещества, при котором носители поверхностного заряда характеризуются безмассовым дираковским рассеянием и запертой спиральной спиновой поляризацией. Проведение многих экспериментов с этими материалами было невозможно из-за примесной проводимости, связанной с неизбежными дефектами решетки в объемных монокристаллах Bi_2Te_3 и Bi_2Se_3 , а также с загрязнениями на их поверхности. Представлено изготовление тонких пленок, ведущих себя подобно изоляторам как в объеме, так и по результатам измерения четырехточечным зондом проводимости дираковских состояний на поверхности, которая фактически являлась чистой. Пленки Bi_2Te_3 были сформированы на подложках из фосфата бария и оксида алюминия методом молекулярно-лучевой эпитаксии. Потоки висмута и теллура контролировались при помощи кварцевых микровесов. Измерения методом дифракции высокоэнергичных электронов и рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии показали наличие сформированной очень гладкой пленки с заданным соотношением атомов висмута и теллура и, таким образом, без дефектов решетки. Наблюдение с помощью фотоэлектронной спектроскопии с разрешением по углу показало наличие дираковских безмассовых фермионов в пленке, положение уровня Ферми показывает, что проводимость в пленке может быть обусловлена только поверхностными состояниями. Измерение транспорта носителей заряда проводилось четырехточечным зондом с подпружиненными иглообразными электродами, чтобы минимизировать влияние металла контакта на характеристики поверхностного слоя топологического изолятора. Получена зависимость проводимости от температуры и от толщины пленки. Минимальная температура, достижимая в экспериментальной установке, близка к температуре Блоха-Грюнайзена для этой системы, поэтому была получена только зависимость для высоких температур, показывающая хорошее согласие с теорией. Пленки формировались в условиях сверхвысокого вакуума. В этих же условиях были проведены спектроскопические измерения и измерения подвижности носителей заряда. Показано наличие металлоподобного состояния в тонких поверхностных пленках, характеризующегося очень высокой мобильностью носителей заряда. Показано также быстрое разрушение этих свойств пленки при адсорбции загрязнений на ее поверхности. Таким образом, высокий вакуум является необходимым условием наблюдения указанных двумерных характеристик. Альтернативным решением могло бы стать нахождение подходящего защитного слоя, который предотвращал бы адсорбцию, сохраняя при этом химические потенциалы и дираковские состояния пленки. Полученный экспериментальный метод позволяет создавать устройства, использующие собственные топологические свойства дираковских поверхностных состояний.

А.В. Якименко

Скачкообразная перестройка и нарушение соотношения Стокса-Эйнштейна в простых стеклообразователях

Hopping and the Stokes–Einstein relation breakdown in simple glass formers. Patrick Charbonneau, Yuliang Jin, Giorgio Parisi, and Francesco Zamponi. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15025–15030.

При стремлении размерности системы к бесконечности теория среднего поля является точной для стеклования, что также верно для любой статистической системы. Однако свойства такой системы при изменении ее размерности могут меняться не совсем гладко. Эффекты конечной размерности системы могут радикально менять ее поведение. При стандартных фазовых переходах эффекты конечной размерности обычно учитываются методом ренормализационной группы, но для стекол поправки гораздо более тонкие и плохо исследованные. Исследованы скачки между ячейками среднего порядка, сформированными соседними частицами в модель, которая позволяет выделить эффект в чистом виде. С использованием результатов метода реплик, метода Паризи, перколяционной теории, молекулярной динамики было получено понимание того, как скачкообразная перестройка ячеек вызывает нарушение соотношения Стокса-Эйнштейна и модифицирует сценарий теории среднего поля в экспериментальных системах. Модифицированная модель жестких сфер (модель Мари-Курчана) была использована в качестве исходной для анализа. Для этой модели характерна возможность анализа системы при близких к точке стеклования плотностях упаковки, что для стандартной модели жестких сфер требует неприемлемо долгих молекулярно-динамических расчетов. Моделировался процесс стеклования для системы из 4000 частиц, после нескольких соударений возникала структура ячеек среднего порядка, покинуть которые частица могла только после большого количества соударений. Для конечной размерности системы существует критическая плотность упаковки, зависящая от размерности, меньшая плотности, соответствующей точке стеклования, выше которой происходит нарушение соотношения Стокса-Эйнштейна. Показано, что отклонение модели от поведения при бесконечной размерности связано с неидеальным поведением ячеек. Это поведение может быть описано, как удержание отдельных частиц в ячейке в течение только конечного времени и быстрый их переход или скачок в другую ячейку. При этом перескок в принятой модели не оставляет пустот в ячейке и облегчает перескок из другой ячейки в значительно меньшей степени, чем для стандартной модели жестких сфер. В предложенной модели оказалось возможным изолировать эффекты скачков и динамического замедления путем спаривания критических мод. При этом других динамических эффектов в модели не наблюдалось. Полученные результаты показывают ключевую роль скачков в подавлении динамического перехода типа случайных фазовых переходов первого рода при конечной размерности системы и в нарушении масштабирования соотношения Стокса-Эйнштейна. Очерчены возможности учета других динамических процессов, помимо рассмотренных. Рассмотренная модель может служить хорошей тестовой площадкой для разных описаний процессов скачкообразной перестройки ячеек в стеклах.

А. В. Якименко

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Технологии материалов

Частично кристаллическое, частично жидкое состояние и термальное затухание типа трещотки в материалах с химически-связанной иерархией

Part-crystalline part-liquid state and rattling-like thermal damping in materials with chemical-bond hierarchy. Wujie Qiu, Lili Xi, Ping Wei, Xuezhong Ke, Jihui Yang, and Wenqing Zhang. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15031–15035.

Понимание процессов термического и фононного переноса в твердом теле важно во многих дисциплинах, таких как термоэлектрические материалы, которые обычно требуют экстремально низкой решеточной теплопроводности. С помощью анализа структурных и вибрационных характеристик типичных термоэлектрических составов, таких как наполненные скаттерудиты и Cu_3SbSe_3 при конечных температурах, продемонстрирована концепция частично кристаллического, частично жидкого состояния в составах с химически-связанной иерархией, при котором определенные компоненты слабо связаны с другими частями кристалла. Молекулярно-динамическое моделирование Cu_3SbSe_3 показывает амплитуды колебаний для двух типов атомов меди более чем в 4 раза выше, чем для сурьмы и селена, при температуре 400 К. Это связано с характером химических связей в решетке, а большая амплитуда колебаний вызвана пологим профилем потенциальной ямы, в которой находятся атомы меди. Фактически, подрешетка атомов меди демонстрирует подобное жидкости делокализованное поведение, для атомов меди значение параметра Линдемманна выше точки плавления. При этом решеточная теплопроводность, рассчитанная

с помощью полученного из результатов молекулярно-динамического моделирования параметра Грюнайзена, оказывается значительно выше измеренной. Ранее полученные экспериментальные данные показывают аномальное поведение решеточной теплопроводности, в частности, отклонение температурной зависимости от обратно пропорциональной температуре при температурах выше дебаевской и экстремально низкие значения решеточной теплопроводности. Расчеты с помощью функционала плотности и с применением модифицированной модели Дебая-Кэллоуэя дают значения решеточной теплопроводности существенно выше экспериментально полученных. Таким образом, эффект связан не только с негармоническим фонон-фононным рассеянием. Характер фононного рассеяния в Cu_3SbSe_3 соответствует рассеянию на относительно низкочастотных затухающих мягких модах атомов меди (в большей степени Cu1, но также и Cu2, частотный пик в районе 1 ТГц), качественно напоминая рассеяние на колебаниях одной частоты (типа трещотки) в наполненном CoSb_3 . Применение, по аналогии с рассеянием на одной частоте (трещотке) в CoSb_3 , масштабирующей функции к данным молекулярно-динамического моделирования Cu_3SbSe_3 позволяет получить хорошее соответствие с экспериментальными данными. Таким образом, наблюдавшаяся аномально низкая решеточная теплопроводность, близкая к аморфному пределу в этих материалах, может быть аппроксимирована моделью термального затухания типа трещотки как «резонансного» фононного рассеяния, связанного с сосуществованием в Cu_3SbSe_3 смешанной — частично кристаллической, частично жидкой — структуры для разных подрешеток.

А.В. Якименко

СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ · Психологические науки

Нейронные и когнитивные характеристики экстраординарных альтруистов

Neural and cognitive characteristics of extraordinary altruists. Abigail A. Marsh, Sarah A. Stoycos, Kristin M. Brethel-Haurwitz, Paul Robinson, John W. VanMeter, Elise M. Cardinale. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15036–15041.

Человеческая тяга к альтруизму неравномерно распределена в популяции и может быть генетически детерминирована. Хотя нейронный эндофенотип антисоциальных тенденций поведения идентифицирован (например, в исследованиях психопатов), мало известно о нейронных механизмах сильного просоциального поведения, например крайнего альтруизма. В настоящем исследовании приняли участие 39 человек (средний возраст 45,51), из них 19 (7 женщин) были добровольными донорами почек, анонимно подарившими свою почку неизвестному. Контрольная группа состояла из 11 женщин и 9 мужчин. В экспериментах были использованы методы функциональной и структурной МРТ (фМРТ и стрМРТ). Во время регистрации фМРТ предъявлялись изображения лиц (испуганное, гневное, нейтральное) в случайном порядке (2000 мс–стимул, 1000 мс–кросс-стимул). Стимуляционный материал представлял собой 10 изображений мужских и женских лиц, выражения страха и гнева были сгенерированы с 50–150% выразительности, позитивно-нейтральный стимул был сформирован из нейтрального и счастливого лица (25% счастливых черт). После данной процедуры испытуемые проходили стрМРТ и когнитивные тесты, включающие в себя тест на распознавание эмоций 120 лиц (отвращение, счастье, удивление, страх, гнев, нейтральное выражение лица). В конце эксперимента все испытуемые прошли личностную оценку уровня эмпатии. Во время восприятия испуганного лица уровень насыщения крови кислородом в правой миндалине у альтруистов повышался в большей степени, чем у контрольной группы. То есть, альтруисты обладают повышенной чувствительностью к эмоции страха (выражение лица содержит инфантильные черты), что побуждает к проявлению заботы. В левой миндалине достоверных отличий при восприятии этой эмоции обнаружено не было. Кроме того, уровень насыщения крови кислородом у альтруистов в латеральной префронтальной коре был выше, по сравнению с контролем. Результаты фМРТ подтвердились итогами когнитивных тестов: альтруисты лучше распознавали страх, по сравнению с контрольной группой. Достоверных различий между группами испытуемых в распознавании гнева не наблюдалось, не было и достоверных различий в результатах личностного теста на эмпатию. По данным стрМРТ, экстраординарные альтруисты отличаются от контрольной группы большим объемом (на 8,1%) правой миндалины (средний объем у альтруистов: 1,782 мм³, в контрольной группе: 1,648 мм³). Достоверных различий в объемах других подкорковых структур (гиппокамп, хвостатое ядро) обнаружено не было. Результаты настоящего исследования сопоставимы с исследованиями психопатов, показавшими у данной группы людей уменьшенный объем правой миндалины и сниженный ответ на предъявление испуганных выражений лица, по сравнению с контрольной группой.

М.В. Константинова

Влияние величины стимулов разной модальности на точность восприятия и кодирование стимулов

Cross-modal effects of value on perceptual acuity and stimulus encoding. Arezoo Pooresmaeili, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15244–15249.

Объекты или события, которые вызывают ощущения в одной сенсорной модальности, влияют на восприятие в другой модальности. Этот механизм лежит в основе практически повсеместно распространенного явления мультисенсорного взаимодействия. Восприятие часто характеризуется кроссмодальными взаимодействиями. Важная черта многих воспринимаемых стимулов — предсказание подкрепления, использование которого является существенным для адаптивного поведения. Сигналы предсказания подкрепления могут восприниматься посредством любой сенсорной модальности, но они должны использоваться и другими чувствами для достижения быстрого и точного поведения. В данной работе испытуемым предъявлялись слуховые стимулы (частотой 160 и 380 Гц). Задача испытуемых заключалась в том, что они должны были определить — с левой или с правой стороны подается слуховой стимул. В зависимости от частоты слуховые стимулы имели соответствующее подкрепление: более сильное подкрепление (в денежном выражении) или менее сильное подкрепление. После того как испытуемые освоились с этой задачей, они должны были выполнять задачу различения зрительных ориентаций при одновременном предъявлении ранее подкрепляемых слуховых стимулов. При этом параллельно проводилась регистрация активности головного мозга с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ). Анализ кодирования стимула в областях головного мозга производился при помощи анализа мультивариативности паттерна (MVPA). Оценивались активации в «ранних» зрительных областях, в верхней височной борозде, в вентромедиальной префронтальной коре, в вентральном стриатуме. Было показано, что слуховой стимул, который ранее подкреплялся большим количеством денег, увеличивает чувствительность зрительного восприятия, даже когда слуховые стимулы и ассоциированные подкрепления не являются релевантными для зрительной задачи. Этот эффект снижался с течением времени и на последних попытках оказывался реверсивным. Увеличенная чувствительность восприятия коррелировала с изменением в стимулах в зрительной коре. Изменение стимула оценивалось как увеличение мультивариативной декодируемой точности регистрируемых сигналов активности мозга при фМРТ. Анализ также показал, что стимулы, ранее ассоциированные с подкреплением, модулировали сигналы и в областях, связанных с мультисенсорной обработкой информации. В этих областях сила модуляции стимула являлась лучшим предиктором величины поведенческого эффекта, чем модуляция в областях, традиционно связываемых с подкреплением. Полученные данные демонстрируют кроссмодальные взаимодействия, направляемые субъективной ценностью стимула и оказывающие влияние и на восприятие, и на кодирование стимула, что напоминает хорошо описанные модуляторные эффекты внимания.

О.Е. Сварник

СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ · Социологические науки

Точное объяснение метапопуляционной версии модели Шеллинга

Exact solution for a metapopulation version of Schelling's model. Richard Durrett, Yuan Zhang. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14036–14041.

В 1971 году Томас Шеллинг ввел одну из первых сегрегационных моделей в социологии, согласно которой отдельная семья меняет место жительства в том случае, если по соседству проживает слишком много людей противоположного ей типа. Эта модель широко обсуждалась социологами и анализировалась физиками путем аналогии с моделью Изинга для спина со значением -1 и некоторых других систем. Авторы данной статьи использовали для своего исследования методы прикладной математики. В работе изучалась метапопуляционная версия Шеллинговской модели, имитирующая деление города на районы с целью получения детального описания структуры равновесия и точных формул для расчета плотностей заселения. Авторы рассматривают вариант, согласно которому город поделен на N районов, в каждом из которых есть L домов. Есть pNL «красных» семей и pNL «синих» для некоторого значения $p < 1/2$. Семьи счастливы, если в их районе имеется $\leq p_c L$ семей противоположного типа, и несчастливы в противном случае. Каждая семья переезжает в каждый свободный дом со скоростью, зависящей от их счастья на текущем месте и от их намерений. Основной вывод состоит в том, что если район большой, то критическим является условие $p_b < p_d < p_c$, так что для $p < p_b$ два типа равновесно распределены в случайном порядке. Когда реализуется условие $p > p_b$, возникает новое отдельное равновесие; для случая $p_b < p < p_d$ существует бистабильность, но когда p превышает p_d , случайное состояние перестает быть стабильным. Если значение p достаточно маленькое, случайное состояние снова будет являться стационарным распределением с p близким к $1/2$. В таком случае этому предшествует область бистабильности. Удивительным оказался факт, что фазовый переход к сегрегированному состоянию происходит при значении $p_d < p_c$, т.е. в точке, в которой при случайном распределении большинство семей являются счастливыми. Подобный «сдвиг» в поведении происходит потому, что случайные колебания создают сегрегированные районы, которые, как показывает анализ, являются более стабильными, чем случайные. Замечено, что когда семьи распределены случайно, все недовольны и движутся со скоростью 1 , поддерживая случайное распределение. В конкретном примере из работы ($p_c = 0,2$ и $\epsilon = 0,1$) доля свободных домов при $p_d = 0,4798$ составляла всего 4,04%, в связи с чем довольно трудно сформировать сегрегированные районы, где один тип счастлив. Анализ стабильности показал, что такие области создаются со скоростью меньшей, нежели скорость исчезновения, поэтому случайное состояние преобладает. Результаты данной работы были получены в рамках двух допущений: а) стационарные распределения инвариантны при перестановке «красных» и «синих»; б) процесс всегда является для семейства одного параметра одним из самосогласованных стационарных распределений, индексированных по $\epsilon \in [0, 1/2]$, но значение меняется во времени. Авторы считают, что рассмотренная ими модель гораздо лучше подходит для изучения динамики сегрегации в городах, по сравнению с моделью взаимодействия ближайших окрестностей на 2D решетке, которая рассматривалась ранее. В связи с ее простой структурой представляется возможным очень подробно описать фазовые переходы. Хотя решение данной проблемы кажется авторам статьи не полностью завершенным, оно является первым важным шагом к детальному пониманию равновесия модели Шеллинга и может иметь ценное практическое применение.

К.С. Дотолева

Краткосрочное и долгосрочное влияние безработицы на рождаемость

Short- and long-term effects of unemployment on fertility. Janet Currie, Hannes Schwandt. PNAS. 2014. Vol. 111. No 41. P. 14734–14739.

Ученые уже более века исследуют взаимосвязь между рождаемостью и безработицей. Считается, что при безработице рождаемость падает лишь в краткосрочной перспективе, однако неизвестно, сохраняется ли ее негативное влияние долгосрочно, поскольку женщины могут просто откладывать рождение ребенка до лучших экономических времен. Исследование проведено на основании данных статистического управления США о более чем 140 миллионах рождений в период с 1975 по 2010 год. Эти записи представляют собой информацию о состоянии здоровья и дате рождения ребенка, продолжительности беременности и возрасте матери в одном штате. Ученые использовали данные только о зачатиях, приводящих к живорождению. При этом основное внимание уделялось году зачатия, а не году рождения, поскольку скорее всего в момент зачатия экономические условия оказывают большее влияние на решение завести ребенка. Полученные данные были сопоставлены с показателями безработицы для каждого штата для всех возрастных когорт. Принадлежность к когорте определялась на основании возраста матери и ее родного штата. Авторы установили, что наибольшему влиянию высокого уровня безработицы в краткосрочной перспективе подвержены женщины в возрасте 20–24 лет. Негативное влияние безработицы на эту возрастную группу более чем в 2 раза превышает среднее воздействие на все возрастные группы. С увеличением возраста влияние снижается и практически приближается к нулю для женщин в возрасте 40 и более лет. Было установлено, что повышение среднего уровня безработицы на один процентный пункт для женщин в возрасте 20–24 лет снижает рождаемость на 6 зачатий на 1000 женщин. При достижении ими 40-летнего возраста испытанная ранее безработица приводит к потере 14,2 зачатий на 1000 женщин. Ранее было установлено, что молодые люди, особенно молодые мужчины, выходящие на рынок труда в период экономического спада, испытывают постоянные сокращения дохода в течение жизни. Именно поэтому одной из причин снижения рождаемости авторы считают данные долгосрочные потери, способные сделать мужчин менее привлекательными для женщин из тех же возрастных групп. Второй причиной, по мнению ученых, является совпадение возраста максимальной фертильности и кризисного периода. В этом случае существенно повышаются шансы, что и в будущем женщина не захочет рожать. Проведенные расчеты показывают, что повышение безработицы на 3,22 процентных пункта во время Великой рецессии 2008 года приведет к долгосрочной потере 420957 зачатий и 426850 живорождений, что соответствует снижению исчерпанной рождаемости на 2,4% для пострадавших когорт. Долгосрочное влияние на рождаемость во многом оказывают женщины, остающиеся бездетными. Предполагается, что дополнительно более 150 тысяч женщин, принадлежащих к когорте 20–24 лет в начале Великой рецессии, останутся бездетными и в возрасте 40 лет, что соответствует росту доли бездетных женщин на 8,9%.

А.В. Моисеев

СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ · Социологические науки

Осведомленность населения, проблемы и приоритеты в вопросе антропогенных воздействий на морскую среду

Public awareness, concerns, and priorities about anthropogenic impacts on marine environments. Stefan Gelcich, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15042–15047.

С ростом населения Земли антропогенное влияние на морские экосистемы становится более существенным, что ставит перед человечеством ряд проблем, касающихся разработки обоснованных механизмов использования возобновляемых ресурсов океана и эксплуатации его территории. В ходе данного исследования был проведен анализ 10 106 ответов в онлайн-опросе людей из 10 европейских стран, охватывающих различные социально-экономические и географические районы. Для оценки уровня информированности общественности и доверия к различным информационным источникам относительно проблемы антропогенного воздействия на морскую экологию были приглашены также 135 экспертов. Граждане ЕС в первую очередь полагаются на телевидение (82%) и интернет (61%) в качестве источников информации об экологической обстановке. Общественное доверие к ученым, работающим для университетов и неправительственных организаций, оказалось выше, нежели к экспертам от промышленности и правительства. Наиболее важными вопросами морской экосистемы, по мнению респондентов, оказались проблемы загрязнения, в частности, окисление океана (33%), чрезмерной эксплуатации (8%), береговой эрозии (5%) и сохранения дикой природы (5%), что совпало с мнениями экспертов. При этом проблема окисления является относительно новой и сложной, что говорит о повышении способности общественности к реагированию на новые исследования. Важно отметить, что количество личных посещений респондентами побережья было прямо пропорционально их уровню осведомленности и обеспокоенности экологическим состоянием океана. В целом опрошенные считают, что основное отрицательное воздействие антропогенного влияния на морскую экологическую обстановку окажется опасным уже во второй половине этого века. Основными приоритетами для финансируемых Евросоюзом исследований стали, по мнению населения, таяние льда в полярных регионах, физические изменения в океане и последствия влияния изменения климата на морские организмы, что согласуется со множественными публичными выступлениями о последствиях глобального потепления. Наименьший приоритет был отдан воздействию инвазивных видов животных. Большинство опрошенных в качестве основной стратегии в политике по развитию устойчивости экологической обстановки предпочли регулирование загрязнителей и отказ от чрезмерного вылова рыбы. Результаты опроса подчеркивают видимое отсутствие эффективности индивидуальных действий в решении проблем воздействия на океан. Ясное представление об уровне осведомленности, обеспокоенности и приоритетах, формирующихся в общественном мнении, важно, в первую очередь, для общей оценки отношения людей к воздействиям на морскую среду; во-вторых, для определения бытующих в обществе заблуждений, которые могут возникнуть от недостаточного взаимодействия с научной средой; а в-третьих, для обеспечения более гибкой и подотчетной управленческой и политической деятельности.

А.Ю. Ольховик

Наследуемость академических достижений отражает множество генетически-опосредованных признаков, а не только интеллект

The high heritability of educational achievement reflects many genetically influenced traits, not just intelligence. Eva Krapohl, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15273–15278.

К моменту завершения школьного образования способности учащихся к академическим достижениям значительно различаются. Достижение академических успехов включает способность к освоению специфических профессиональных навыков, а также приобретению знаний и навыков в математике, естественных науках и языках. Достижение успеха зависит от приложенных усилий, в отличие от заложенной способности к академическим успехам. Генетические исследования показали, что достижение академических успехов в большой степени обусловлено наследственным фактором. Ранее была показана высокая наследуемость сдачи экзаменов на «Общее свидетельство о среднем образовании» (GCSE). Предыдущие исследования в большей степени были направлены на выявление наследственного фактора в проявлении различных уровней интеллекта или рабочей памяти. Однако не менее важными являются и другие составляющие достижения академических успехов, такие как мотивация, способность к самоконтролю, любознательность, здоровье и т. д. Эти составляющие могут зависеть друг от друга, поэтому для анализа их общего вклада в наследуемость достижения образовательных успехов в работе использовали многофакторный генетический анализ. В данном исследовании анализировали 6653 пары шестнадцатилетних близнецов с помощью составного экзамена GCSE на основе проверки знаний по английскому языку, математике и естественным наукам. Исследовали наследуемость результатов GCSE, интеллекта, самоконтроля, особенностей характера, благополучия, аспектов поведения, связанных с родительским контролем, здоровья, влияния школьной и домашней обстановки. Анализ вклада в наследуемость отдельных составляющих показал, что наибольшую наследуемость, по сравнению с остальными поведенческими и личными компонентами, имеет GCSE (62%). Компонент влияния окружающей среды (общей для близнецов) в меньшей степени проявлялся для особенностей личности индивидуума (0%) и интеллекта (4%). При исследовании корреляции GCSE с остальными компонентами было выявлено, что в наибольшей степени с GCSE коррелируют интеллект, самоконтроль, аспекты, связанные с родительским контролем, и влияние школьной среды. С помощью анализа Холецкого был показан вклад остальных компонентов в наследуемость только результатов GCSE. Наибольший вклад внесли компоненты интеллекта и самоконтроля. Не внесли вклада в наследуемость GCSE здоровье и влияние домашней обстановки. Авторы отметили, что хотя генетический компонент интеллекта имел наибольший вес в наследуемости демонстрируемых результатов GCSE, остальные компоненты также играли значимую роль в наследовании достижения академических успехов. Многофакторный генетический анализ Холецкого показал, что 75% наследуемости GCSE связано с совместным действием всех исследуемых компонентов.

А.М. Дронова

СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ · Политологические науки

Международное значение теории «устойчивости развития»

Toward a theory of resilience for international development applications. Christopher B. Barretta, Mark A. Constasa. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. 14625–14630.

Проблемы, связанные с климатическими изменениями, политической и экономической нестабильностью, с каждым днем становятся все более интенсивными и менее предсказуемыми, что особенно заметно в бедных странах. В поисках стратегического решения таких проблем международные гуманитарные организации проявляют растущий интерес к концепции «устойчивости». В данной работе подробно рассматривается теория «устойчивости», имеющая значение мирового масштаба. Ее концепция фокусируется на оценке стохастической динамики индивидуального и коллективного благополучия человека. В частности, в ней заложена необходимость избежать привычных, но неприемлемых жизненных состояний — бедности, бесчисленных стрессов и потрясений, а также недостатка личного времени. Основная задача состоит в создании точной информационной базы для противодействия этим неприемлемым нормам и содействию более целенаправленной ее разработки. Следующий шаг — создание программ повышения «устойчивости развития». Добиться повышения «устойчивости» можно несколькими способами: а) улучшить текущее состояние жизни самих людей: увеличить поступающий денежный поток, развивать образование и медицину, использовать любые другие средства, которые увеличат возможности реципиента; б) снизить риск внешних воздействий: повысить компетентность полиции, бороться с засухой и голодом, вводить системы социального страхования и государственных гарантий; в) модернизировать структуры базовых систем, культурных, экономических и социально-политических институтов или внедрять новые технологии и развивать рынки. В числе наименее понятных направлений программ — нематериальные отношения, такие как солидарность, социальная изоляция, власть и другие социально-культурные явления, которые вызывают или преодолевают дискриминационные механизмы, лежащие в основе ловушки бедности. Первичная цель программ повышения «устойчивости развития» состоит именно в избавлении от всех дискриминационных механизмов. Третий шаг — необходимость добиться интеграции концепции «устойчивости развития» в другие системы. Большинство крайне бедного мирового населения проживает в сельской местности, их средства к существованию всецело зависят от биофизических систем, связанных с сельским хозяйством, рыболовством, лесным хозяйством и охотой. Поэтому необходимо интегрировать концепцию «устойчивости» в экологическую систему с целью эффективного распределения вышеперечисленных ресурсов. Подобная интеграция должна быть осуществлена и для социально-экономических систем. И наконец, потребуются разработать эффективную систему измерения результатов, так как единой теории «устойчивости развития» пока не существует. Грамотная оценка нематериальных переменных и нелинейной обратной связи с поддержкой биофизических систем представляет существенную сложность для практического использования концепции. Однако используя модель авторегрессии скользящего среднего, можно провести эффективную оценку условных моментов в прошлом и спроецировать их будущую динамику. Теория «устойчивости развития» не только дает общие указания относительно того, как избежать хронической бедности и других неприемлемых проявлений, но также заставляет задуматься о расширенной интеграции систем развития.

А.В. Моисеев

Мониторинг устойчивого развития Южной Африки посредством национального барометра, разработанного на основе концепции «безопасного и равноправного пространства» (safe and just space) и примененного в масштабах отдельно взятого государства

Tracking sustainable development with a national barometer for South Africa using a downscaled «safe and just space» framework. Megan J. Cole, Richard M. Bailey, and Mark G. New. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. E4399–E4408.

В XXI веке человечество столкнулось со сложным переплетением социальных проблем и проблем окружающей среды. В 2009 году международной группой ученых была разработана концепция «планетарных границ» («planetary boundaries»), которые представляют собой «безопасную дистанцию» до границ, связанных с девятью глобальными процессами в окружающей среде. Согласно предложенной концепции, пересечение отмеченных границ может привести к необратимым изменениям в окружающей среде и непредсказуемым последствиям для всего человечества. Три из этих границ (климатические изменения, уменьшение биологического разнообразия и круговорот азота в природе) уже пересечены, другие могут быть нарушены в ближайшем будущем. Недавно концепция «планетарных границ», первоначально рассматривавшая только проблемы окружающей среды, была дополнена одиннадцатью социальными измерениями и была переименована в «безопасное и равноправное пространство для всего человечества» («safe and just space for humanity», SJS). Дополненная концепция была одобрена Ассамблеей ООН и принята к действию в качестве руководства по глобальному устойчивому развитию (sustainable development) с 2015 года. Авторы представленной статьи разработали методологию по адаптации концепции SJS для отдельно взятого государства, которая была применена на примере Южной Африки. На основе полученных разработок авторами был предложен «национальный барометр» («national barometer»), включающий в себя 20 параметров и границ для мониторинга измерений окружающей среды и социальных нужд. Была доказана возможность сохранения первоначальной структуры планетарной концепции SJS в приложении к отдельно взятому государству с сохранением способности выявления возникающих проблем и создания приоритетных направлений в государственной политике. Было также установлено, что Южная Африка превысила границы для окружающей среды по четырем направлениям: уменьшение биологического разнообразия, истощение морских ресурсов, истощение ресурсов пресной воды и климатические изменения. Социальные нужды были наиболее острыми в направлениях безопасности, дохода и занятости населения. Была продемонстрирована положительная тенденция с 1994 года почти во всех социальных показателях, однако показатели состояния окружающей среды указывали на негативную тенденцию в направлении пересечения допустимых границ. Авторами продемонстрировано, что «национальный барометр», разработанный на основе глобальной концепции SJS, представляет собой мощный инструмент для мониторинга состояния и тенденций в окружающей среде и социуме в отдельно взятом государстве.

Н.В. Лупачева

СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫЕ НАУКИ ·

Сельское хозяйство, лесное хозяйство, рыбное хозяйство

Взаимосвязь недавнего нашествия короеда горной сосны, тяжести лесных пожаров и регенерации деревьев после пожаров в американских Скалистых горах

Recent mountain pine beetle outbreaks, wildfire severity, and postfire tree regeneration in the US Northern Rockies. Brian J. Harvey, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15120–15125.

Естественные катаклизмы (например, лесные пожары, наводнения, штормы, нашествия насекомых) играют одну из центральных ролей в формировании структуры экосистем, однако множественные катаклизмы потенциально способны приводить к изменению устойчивости в отношении внешних воздействий. Понимание этих потенциальных взаимодействий и их последствий критично для сохранения и управления экосистемами в периоды повышенной активности климатических катаклизмов. Наибольшую по своим объемам гибель деревьев в ходе недавних нашествий короедов в Скалистых горах относят на счет короеда горной сосны (*Dendroctonus ponderosae*, дендроктон), который поражает, главным образом, широкохвойную скрученную сосну (*Pinus contorta* var. *latifolia*). Массивное нашествие дендроктона способно привести к гибели до 90% нижней части деревьев, что после лесных пожаров приводит к снижению устойчивости за счет увеличения тяжести последующих пожаров и уменьшения количества семян (таким образом, происходит ослабление процесса регенерации после лесных пожаров). Тяжесть пожара в исследовании была обусловлена, главным образом, его условиями и топографией. Наиболее удивительной находкой стало то, что недавнее нашествие не было особо связано с тяжестью пожаров в красную стадию при умеренных условиях или экстремальных условиях. Тяжесть пожара увеличивалась с тяжестью нашествия при умеренных условиях в лесах с продолжающимся нашествием короедов. Было удивительным также, что нашествие короедов оказывало влияние на тяжесть пожара в серую стадию, в которую пожары возникали, главным образом, в экстремальных условиях: четыре из восьми критериев тяжести пожара были повышены, при этом тяжесть нашествия до пожара указывала на большое количество мертвых деревьев. Авторы не обнаружили влияния тяжести нашествия в отношении ранней регенерации после пожара у широкохвойной скрученной сосны. Более значимым фактором, объясняющим плотность распространения семян широкохвойной скрученной сосны, является преобладание зрелых деревьев до пожара. Позднее цветение может быть ключевым механизмом устойчивости лесов к нашествию короедов и последующим пожарам. Таким образом, синергичное влияние нашествия и пожаров в отношении регенерации деревьев возможно после крайне интенсивных пожаров в лесах, где большинство сосен погибло на момент пожара. Тем не менее, еще остается ряд вопросов, требующих дополнительных наблюдений, чтобы получить на них ясные, убедительные ответы.

В.В. Пожарский

Удобрение почвы навозом провоцирует всплеск численности устойчивых к антибиотикам почвенных бактерий

Bloom of resident antibiotic-resistant bacteria in soil following manure fertilization. Nikolina Udikov-Kolic, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15202–15207.

В последние годы наблюдается резкое увеличение количества бактерий, устойчивых к антибиотикам, что является угрозой для человечества. Использование антибиотиков в сельскохозяйственных целях способствует расширению устойчивости бактерий к различным веществам, однако механизм формирования таких адаптаций остается неизвестным. Удобрение почвы навозом является распространенной практикой на молочных фермах: данный метод помогает увеличить урожай посевов, которыми кормят коров. Однако такое вмешательство в почвенный биоценоз приводит к его дисбалансу: навоз, содержащий питательные вещества, при перегнивании меняет температурный режим верхних слоев почвы на оптимально пригодный для размножения бактериальных клеток. В рамках эксперимента проводился анализ бактериальных образцов с пастбищных почв. Штаммы бактерий культивировали в исходной почве, в которую добавляли порции коровьего навоза от животных, не подвергшихся терапии антибиотиками. По окончании эксперимента в данных образцах резко увеличилась численность бета-лактамов устойчивых бактерий. При этом в образцах почвы, взятой из того же пастбища, но обогащаемой не навозом, а неорганическими удобрениями, популяция данных бактерий не превышала уровень численности в исходном образце. Гены, определяющие устойчивость к бета-лактаму, были обнаружены с помощью метода функциональной метагеномики как в почве до удобрения ее навозом, так и после. Следовательно, бактерии с такими генами присутствовали и до внесения навоза в почву, но только после его внесения численность устойчивых бактерий значительно возросла. Анализ количественной полимеразной цепной реакции 16S р-РНК, экстрагированной из навоза, выявил, что в нем содержатся бактерии с повышенным содержанием гена bla_{CEP-04} — характерным признаком группы *Pseudomonas spp.* При этом значительно возросла численность и других микроорганизмов, кодирующих гены устойчивости к бета-лактаму — *Janthinobacterium sp.* и *Psychrobacter pulmonis*. Данные бактериальные группы характеризуются высокой резистентностью к широкому спектру антибиотиков. При удобрении почв навозом коров, которые подвергались действию антибиотиков, за счет высокой скорости деления и мутаций резистентность приобретали многие группы микроорганизмов. Таким образом, обогащение почвы навозом животных обеих групп приводит к увеличению численности бактерий, устойчивых к широкому спектру антибиотиков. Данное исследование имеет большое практическое значение для сельскохозяйственной отрасли и медицины, поскольку доказывает преимущество применения неорганических удобрений и потенциальный вред использования навоза для подобных целей.

А.Ю. Ольховик

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данные анализа доколумбовых микобактериальных геномов показывают, что переносчиком туберкулеза человека в Новом Свете были тюлени

Pre-Columbian mycobacterial genomes reveal seals as a source of New World human tuberculosis. Kirsten I. Bos, Kelly M. Harkins, Alexander Herbig, Mireia Coscolla, Nico Weber, Iñaki Comas, Stephen A. Forrest, Josephine M. Bryant, Simon R. Harris, Verena J. Schuenemann, Tessa J. Campbell, Kerttu Majander, Alicia K. Wilbur, Ricardo A. Guichon, Dawnie L. Wolfe Steadman, Della Collins Cook, Stefan Niemann, Marcel A. Behr, Martin Zumarraga, Ricardo Bastida, Daniel Huson, Kay Nieselt, Douglas Young, Julian Parkhill, Jane E. Buikstra, Sebastien Gagneux, Anne C. Stone and Johannes Krause. *Nature*. 2014. Vol. 514. P. 495–497.

Несмотря на то, что современные американские штаммы туберкулезной бациллы *Mycobacterium tuberculosis* близки к ее современным европейским штаммам, археологические данные свидетельствуют, что туберкулез в Новом Свете появился задолго до Колумба и начал свое распространение по материк с Северо-западного побережья Южной Америки (Перу и север Чили). В поисках фрагментов ДНК микобактерий в костных останках человека в Южной Америке, была выделена ДНК из 68 экземпляров человеческого позвоночника с явными признаками следов туберкулеза, датированных временем до и после контакта туземцев с европейцами. В трех экземплярах позвоночника, найденных на Юго-западе Перу и датированных 1028–1280 гг. до н. э., была обнаружена ДНК туберкулезной бациллы *Mycobacterium tuberculosis*. Полученные сиквен-

сы фрагментов ДНК сопоставляли с эталонными сиквенсами ДНК картированных фрагментов генома *Mycobacterium tuberculosis* штамма H37R. По данным кластерного анализа однонуклеотидного полиморфизма, сиквенированная ДНК не попадает в единый кластер с ДНК известных для человека современных штаммов *M. tuberculosis*, но стоит ближе всего к ДНК штаммов *M. pinnipedii*, которую до сих пор удавалось найти только у тюленей и морских львов Южного полушария. Несинонимичность нуклеотидных замен свидетельствует об их адаптивности у современных штаммов *M. pinnipedii*. Так, несинонимичные замены обнаружены в стр-генах, кодирующих белки ионных насосов и предотвращающих накопление в бактериях металлов. Наличие гомоплазий (в частности, несинонимичных замен в разных позициях в одном и том же кодоне 62 гена *strA*) свидетельствует в пользу положительного отбора точечных мутаций, происходившего параллельно и независимо в разных штаммах *M. pinnipedii*. Сравнительный анализ 262 геномов показывает, что древние геномы комплекса *M. tuberculosis* человека и современные геномы *M. pinnipedii* ластоногих имеют общего предка, существовавшего менее чем 6 000 тысяч лет назад. Пока что нельзя исключить неинфекционный путь заражения бациллами *M. pinnipedii* — в исследованные экземпляры человеческих особей бациллы могли попасть вместе с пищей. Тем не менее, полученные данные позволяют предположить следующий необычный механизм распространения туберкулеза в человеческих популяциях: в течение последних 2,5 тысяч лет охотники из Южной Африки заражали туберкулезом ластоногих, а те заражали им туземцев Южной Америки через океан.

В.Г. Черданцев

Еженедельный журнал Российской ассоциации содействия науке

НАУКА В мире

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