

Еженедельный журнал Российской ассоциации содействия науке

# НАУКА **В мире**

Обзор журналов  
Nature, PNAS, Science

Номер 8 (1)  
11 ноября 2014 г.

Сергей Морозов о настоящем  
и будущем графена как материала  
для нанoeлектроники

стр. 7

Как продукт гена *Plekha7* связан  
с повышенным артериальным давлением —  
комментарий Александра Старуценко

стр. 6

Углеродные нанотрубки  
в качестве ионных каналов  
в живых клетках

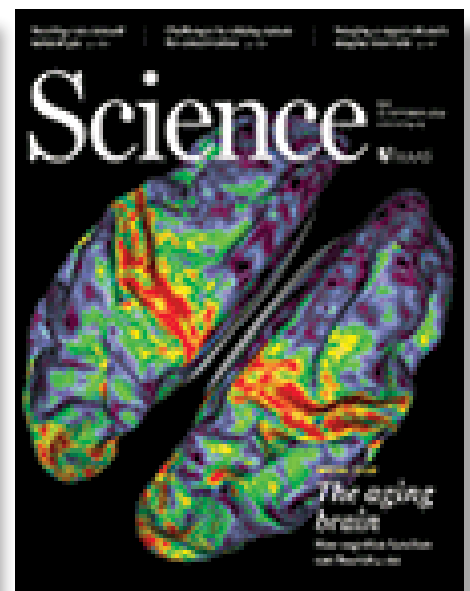
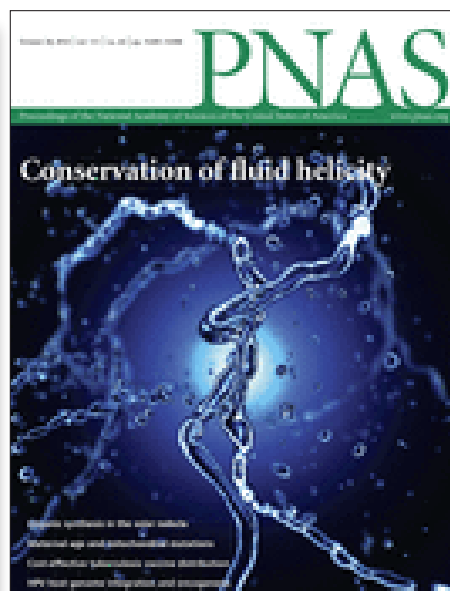
стр. 50

Спиральность вихрей  
как универсальная  
физическая  
характеристика

стр. 14

Обнаружены фермионы  
Майораны — частицы  
со свойствами материи  
и антиматерии одновременно

стр. 13



**ЖУРНАЛ «НАУКА В МИРЕ» №8 (1)**

11 ноября 2014 года

Издается еженедельно

**УЧРЕДИТЕЛЬ**Общероссийская общественная организация  
«Российская ассоциация содействия науке»

Свидетельство о регистрации СМИ:

Эл № ФС77-59570 от 10 октября 2014 года

**ПРЕДСЕДАТЕЛЬ ПРЕЗИДИУМА RASCH****Евгений Павлович ВЕЛИХОВ,**

академик РАН, Почетный секретарь

Общественной палаты РФ,

президент НИЦ «Курчатовский институт»

**ПЛЕНУМ RASCH****Виктор Лазаревич АКСЕНОВ,**

директор Петербургского института

ядерной физики им. Б.П. Константинова

**Жорес Иванович АЛФЕРОВ,**

академик РАН, вице-президент РАН,

член Комитета Государственной Думы

по науке и наукоёмким 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 наукоёмким технологиям,

член Консультативного совета Фонда «Сколково»

**ИЗДАТЕЛЬ ЖУРНАЛА**

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

**Генеральный директор**

Сергей Валерьевич КАЛМЫКОВ,

руководитель Комиссии по информационной

политике RASCH

**Административный директор**

Светлана Александровна ХОЗИНСКАЯ

**РЕДАКЦИЯ****Главный редактор**

Денис Сергеевич АНДРЕЮК,

руководитель Аналитической группы RASCH

**Заместитель главного редактора**

Евгения Борисовна МАХИЯНОВА

**Старший научный редактор реферативной части**

Вацлав Владимирович ПОЖАРСКИЙ

**Редакторы-референты**

Беляев А.В., Братцева А.Л., Ветрова Е.В., Герасимова О.В.,

Дедков Г.В., Дотолева К.С., Дронова А.М.,

Жармухамедов С.К., Колядко В.М., Корепанов А.П.,

Кутукова Е.А., Лим Д.А., Лупачева Н.В., Марыгин Р.А.,

Мещеряков М.В., Моисеев А.В., Мохосоев И.М.,

Ольховик А.Ю., Петрова Н.С., Пожарский В.В.,

Сварник О.Е., Сидоров Р.П., Суязова П.А.,

Ташкеев А.И., Черданцев В.Г., Шандарин И.Н.,

Шустикова Л.А., Якименко А.В., Ястребов С.А.

**Корректор**

Татьяна Александровна ПОЖАРСКАЯ

**Адрес редакции (для переписки):**

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

e-mail: naukvmire@allrussia.ru

сайт RASCH: russian-science.com

Информационная продукция для детей,

достигших возраста двенадцати лет.

© ООО «ВР Медиа Групп». Все права защищены.

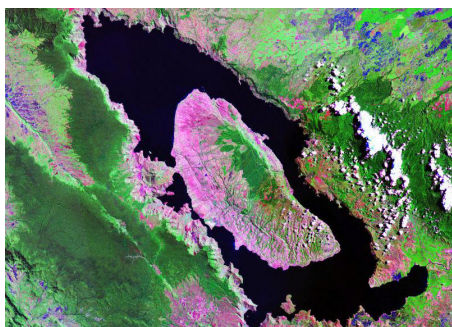
Любое использование материалов допускается только с письменного разрешения редакции.

**Читайте в этом номере:****Информационное поле****4** От редакции**Самое интересное  
в рефератах**

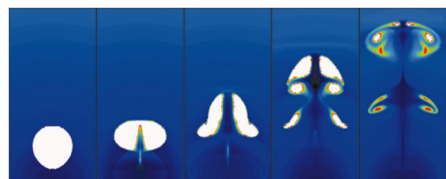
Топ-10 статей текущего номера

**5** Новости**Магматический торт**

Как устроен супервулкан и какие угрозы скрывают кальдеры Тоба

**Космос:  
взгляд из России**

Российские ученые исследовали межгалактический газ и белых карликов

**6** Комментарий  
эксперта**Давление генов**

Выключение гена *Plekha7* избавило крыс от солезависимой гипертонии

**7** От первого лица**Туннели графена**

О настоящем и будущем графена как материала для нанoeлектроники рассказывает Сергей Морозов

**Nature · PNAS · Science:  
рефераты статей****11** Естественные  
и точные науки**34** Медицинские  
науки  
и общественное  
здравоохранение**44** Гуманитарные  
науки**45** Техника  
и технологии**54** Социальные  
науки**58** Меж-  
дисциплинарные  
исследования

# Самое интересное в рефератах

## Топ-10 статей текущего номера

- 1. Канал из нанотрубки.** Ионные каналы в мембране живой клетки – основной путь обмена веществами с внешней средой. Они играют ключевую роль в управлении информационными потоками и энергетическом балансе клетки. Авторы разработали простую методику встраивания углеродных нанотрубок в синтетические липосомы и в живые клетки и показали, что такие искусственные каналы по биофизическим характеристикам похожи на белковые ионные каналы. *Реферат на с. 50.*
- 2. Фермионы Майораны.** В середине XX века было теоретически предсказано существование элементарных частиц, которые имеют свойства материи и антиматерии одновременно, — так называемых «фермионов Майораны». В начале нашего века были сделаны расчеты и получено косвенное подтверждение возможности возникновения таких частиц при контакте проводника и сверхпроводника. В данной работе фермионы Майораны удалось напрямую зарегистрировать на концах нанопровода из атомов железа на свинцовой подложке с помощью сканирующего туннельного микроскопа. *С. 13.*
- 3. Спиральность в вихре.** Отталкиваясь от визуализации спиральных вихрей в потоке воды, авторы развили теорию спиральности как универсальной характеристики, наподобие энергии или импульса. Теоретические выкладки могут оказаться полезными для самых разных научных дисциплин, таких как гидродинамика, гео- и астрофизика, физика плазмы и многих других. *С. 14.*
- 4. CO<sub>2</sub> в тысячелетиях.** Построена подробная временная карта содержания углекислого газа в атмосфере на основании исследований льда в Антарктиде. В период с 21 по 7 века до н. э. произошло 3 скачка концентрации CO<sub>2</sub>. При каждом таком скачке концентрация увеличивалась за 100–200 лет на столько же, насколько в обычные периоды за 1000 лет. *С. 33.*
- 5. Митохондрии по наследству.** Митохондриальный геном наследуется преимущественно по материнской линии. Поскольку новый организм приобретает митохондриальные гены только из одной клетки матери, предполагалось, что это может приводить к эффекту «бутылочного горлышка» (накоплению отдельных мутаций). Оказалось, что эффект не так велик, как ожидалось, а вот возраст матери, действительно, влияет на уровень потенциально опасных мутаций в митохондриях ребенка. *С. 24.*
- 6. Свинец в океане.** Свинец попадает в мировой океан преимущественно за счет деятельности человека. В работе исследовали распределение свинца в Индийском океане и показали вклад отдельных регионов в глобальное загрязнение планеты. *С. 32.*
- 7. Папилломавирус и рак.** Вирус папилломы человека способен вызывать опухоли головы и шеи. В работе исследовали, как именно вирус способствует развитию опухоли, когда он встроен в геном клеток-хозяев. *С. 38.*
- 8. Органика в метеоритах.** В работе исследовали органические включения в образцах межпланетной пыли. Найдены следы достаточно сложного органического синтеза. *С. 14.*
- 9. Экономика пожертвований.** Некоммерческим организациям (НКО) на управление и на сбор средств необходимо закладывать некий процент от поступлений, но люди отказываются жертвовать, если видят, что часть их пожертвований уходит управленцам. Авторы предложили оригинальную модель — брать управленческий процент с одного крупного донатора, а всем остальным предложить жертвовать непосредственно на уставную деятельность НКО. *С. 56.*
- 10. Физиология несправедливости.** Авторы исследовали изменение гемодинамики мозга при разных вариантах оплаты труда. При справедливом варианте, когда оплата была пропорциональна затраченным усилиям, изменений в мозгу не происходило. А на несправедливую оплату возникала четкая нейрофизиологическая реакция. *С. 56.*

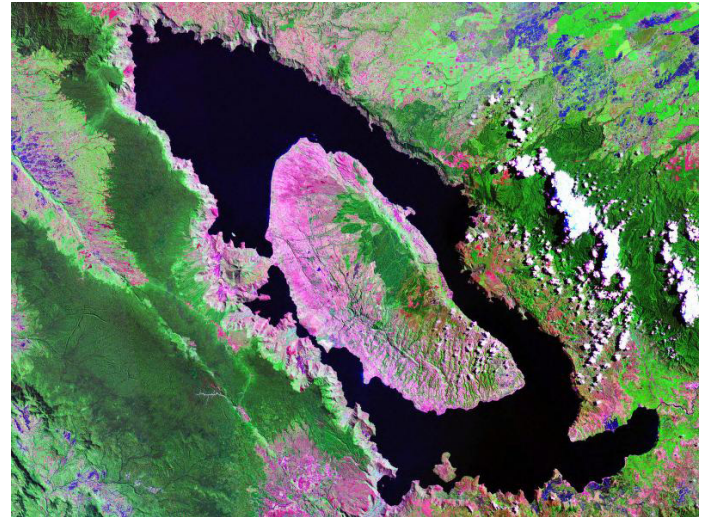
## Магматический торт

Российские ученые изучили внутреннее строение индонезийского супервулкана

Находящийся на Суматре вулкан Тоба — причина одной из величайших катастроф в истории человечества. Около 70 тысяч лет назад его мощное извержение привело к глобальному похолоданию и наступлению вулканической зимы, имевшей серьезные последствия для всей биосферы. По мнению некоторых исследователей, в те годы популяция людей сократилась до минимума — есть даже версия, что пережить извержение Тоба смогли не более 10 тысяч человек. Неудивительно, что сегодня вулкан привлекает огромное внимание исследователей, которые пытаются лучше разобраться в механизмах подобных «суперизвержений» — и, конечно, научиться предсказывать их в будущем.

Ведущая роль в новом исследовании вулкана Тоба, результаты которого опубликованы в последнем номере журнала Science, принадлежит ученым из России. Авторы работы апробировали сравнительно новый метод шумовой томографии, предложенный несколько лет назад Николаем Шапиро. Суть его состоит в анализе непрерывного «естественного шума» и выделении из него сейсмических волн, несущих информацию о глубинном строении земной коры как по вертикальному, так и по горизонтальному направлению.

Такой подход позволил заглянуть далеко под поверхность кальдеры Тоба и обнаружить, что на глубине более 7 км кора имеет слоистую структуру. Коренные породы чередуются с горизонтальными и вертикальными внедрени-



Сегодня кальдеру вулкана Тоба покрывает вода одноименного озера. Фотография: NASA

ями магмы, как в слоеном торте. «Это подтверждает предположения других авторов, которые считают, что слоистая структура магматического очага является единственно возможной под супервулканами», — говорят ученые. Теперь метод может быть использован для анализа других потенциальных «супервулканов» — скажем, Йеллоустоунской кальдеры в США. Это позволит лучше понять механизмы их работы и процессы, которые могут служить предвестниками грядущего «суперизвержения».

Источник: A large magmatic sill complex beneath the Toba caldera. K. Jaxybulatov, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6209. P. 617–619.

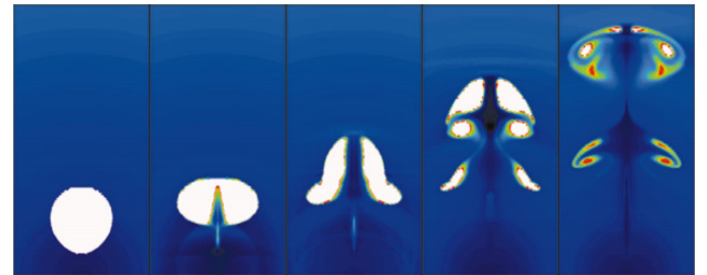
## Космос: взгляд из России

В новом номере журнала Nature российские астрофизики отметились сразу двумя публикациями

Группа ученых из Института космических исследований (ИКИ) РАН и их зарубежные коллеги исследовали механизмы энергетической «подпитки» горячего газа в скоплениях галактик. Если не учитывать темную материю, именно на этот газ приходится основная масса скоплений. Он активно излучает и теряет энергию, но при этом практически не охлаждается — судя по всему, некие процессы постоянно подогревают газ внутри галактических скоплений.

Наблюдения за близкими скоплениями в созвездиях Персея и Девы ученые из ИКИ и их партнеры вели с помощью космической рентгеновской обсерватории Chandra. Они сумели измерить амплитуду флуктуаций плотности горячего газа и выяснить скорость его движения. Эта работа подтвердила самую популярную версию о механизме подогрева газа в скоплениях — версию, которая отводит ведущую роль сверхмассивным черным дырам. Активность дыры создает пузыри раскаленной релятивистской плазмы и, такие пузыри, всплывая в газе, создают волны турбулентности, отдавая часть своей энергии. Расчеты показали, что этой энергии достаточно для поддержания газа в разогретом состоянии.

Вторая работа, выполненная при участии ученых Специальной астрофизической обсерватории РАН, а также Пулковской и Крымской обсерваторий, посвящена исследова-



Моделирование всплывающих пузырей релятивистской плазмы в центрах скоплений галактик. Иллюстрация: Евгений Чуразов, ИКИ РАН

нию белых карликов — компактных и плотных звезд. Такие звезды давно выработали запасы термоядерного топлива и практически утратили интенсивность излучения, но предлагают астрономам целый ряд интересных задач.

В частности, известен феномен: старые и холодные белые карлики имеют сильное магнитное поле — в противоположность молодым. Проведя анализ спектрополяриметрических и фотометрических наблюдений, ученые показали, что присутствие магнитного поля останавливает процессы конвекции под поверхностью звезды, существенно замедляя ее остывание. Кроме того, показано, что белые карлики с экстремально сильными полями являются одними из самых старых звезд Галактики.

Источники: Turbulent heating in galaxy clusters brightest in X-rays. I. Zhuravleva, et al. Nature. 2014. No 515. P. 85–87.  
Suppression of cooling by strong magnetic fields in white dwarf stars. G. Vayavin, et al., Nature. 2014. No 515. P. 88–91.

# Давление генов

## Выключение гена *Plekha7* избавило крыс от солезависимой гипертензии

**Выключением определенного гена ученым удалось предотвратить повышенное артериальное давление у лабораторных крыс. О роли гена *Plekha7* и о том, как его удалось «нокаутить», журналу «Наука в мире» рассказал один из авторов работы, доктор биологических наук профессор физиологии Медицинского колледжа штата Висконсин Александр Старуценко.**

— Эта работа началась с полигеномного поиска ассоциаций (*genome-wide association studies — Ped.*), — ряда исследований, в ходе которых были выявлены и описаны многочисленные гены-кандидаты, возможно, вовлеченные в развитие многих болезней человека. В пяти таких независимо проведенных работах было показано, что ген *Plekha7* (*Pleckstrin Homology Domain Containing, Family A Member 7 — Ped.*) может участвовать в регуляции кровяного давления и развитии гипертензии. Однако о функциональной роли этого гена практически ничего не было известно.

По теме были проведены лишь предварительные исследования, которые показали, что белок, продуцируемый геном *Plekha7*, участвует в формировании контактов между клетками эпителия, а его дисфункция приводит к нарушению этих контактов. Поскольку не было уверенности, что белок действительно участвует в развитии гипертензии, нельзя было ничего сказать и о его роли в этом процессе. В ранее опубликованных работах делались только предположения. Изучение этих вопросов и стало целью нашей работы.

В качестве экспериментальной модели использовалась линия крыс с солезависимой гипертензией, у которых мы, используя метод генетической модификации с помощью «цинковых пальцев», сумели добиться полного «нокаута», отключения гена *Plekha7*. Эти модельные организмы стали достоинством работы: сегодня получить любую точечную мутацию либо «нокаут» гена у мышей или более «низших» организмов стало достаточно просто. Но модельные организмы зачастую не отражают полностью механизмов развития болезни у человека. А вот крысы в качестве модельных организмов оказываются более близки человеку. В любом случае, сама возможность модифицировать геном крыс появилась лишь недавно, несколько лет назад, —

во многом именно благодаря использованию «цинковых пальцев».

Кстати, первая подобная работа была проделана около пяти лет назад в нашем Медицинском колледже: с помощью «цинковых пальцев» авторам впервые удалось внедрить в ДНК крысы ген флуоресцентного белка, продемонстрировав возможности данного подхода. С тех пор метод значительно прогрессировал, появились новые подходы по изменению генома крысы, так что сегодня этим и схожими путями созданы уже сотни модельных линий животных.

В нашем случае именно крысы как модельные животные позволяют исследовать болезнь, картина развития которой довольно близка к ее течению в организме человека. Мы использовали Dahl-линию крыс: на низкосолевого диете эти животные чувствуют себя вполне нормально, однако при переводе на высокосолевого у них начинает развиваться сильнейшая гипертензия и многочисленные нарушения работы внутренних органов.

С помощью «цинковых пальцев» наши коллеги сумели полностью отключить у этих крыс ген *Plekha7*. Создав «модельных» крыс с отключенным белком *Plekha7*, мы исследовали различные их фенотипические особенности, что и позволило понять роль данного белка в развитии гипертензии.

Всего в проекте участвовали четыре исследовательские группы. Задача нашей лаборатории состояла в физиологическом анализе клеток кровеносных сосудов с помощью двухфотонной микроскопии.

В результате исследования обнаружилось, что выключение гена *Plekha7* активизирует многие защитные механизмы организма. У крыс с выключенным геном негативные эффекты гипертензии заметно подавлены, в отличие от представителей той же Dahl-линии с нормальным, работающим

*Plekha7*. В частности, после трех недель на высокосолевого диете давление крови у животных контрольной группы повышалось до 180 мм ртутного столба, а у «нокаутных» крыс — только до 140 мм. Аналогично, были обнаружены значительные улучшения в работе почек и сердца, основных органов, участвующих в регуляции кровяного давления в организме.

### **i** СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»:

«Цинковый палец» (*zinc finger*) — определенный вид структуры белков длиной около 20 аминокислот. Форма ее стабилизируется 1–2 ионами цинка, скоординированными с двумя остатками цистеина и двумя — гистидина. «Цинковые пальцы» опосредуют взаимодействие белков с другими молекулами, прежде всего, РНК и ДНК. Они играют ключевую роль в работе многих ДНК-связывающих ферментов.

Также было показано, что у крыс при гипертензии нарушаются внутренние процессы контроля над уровнем кальция в клетке, опосредованные различными гормонами и сигнальными белками. Это вызывает дальнейшее ингибирование продукции оксида азота (вещества, также вовлеченного в регуляцию кровяного давления — *Ped.*) и негативные последствия работы эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к атеросклерозу и повышению давления крови. У животных удаление гена *Plekha7* повышает уровень оксида азота и стабилизирует кальциевый сигнал в клетках эндотелия, что определяет положительный эффект в работе гладкомышечной мускулатуры сосудов и стабилизации артериального давления.

Таким образом, нам удалось подтвердить критическую роль белка-продукта *Plekha7* в регуляции давления крови, а также указать на механизм реализации этой функции. Причем проделали мы это на модели, близкой к солезависимой гипертензии человека.

Публикация: Mutation of *Plekha7* attenuates salt-sensitive hypertension in the rat. Endres B., et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 35. P. 12817–12822.

# Туннели графена

## Сергей Морозов: «Мы должны показать путь, по которому можно двигаться дальше. Это и есть задача для науки»

Графен — материал удивительный, но капризный. Его многообещающее будущее у всех на слуху, его поразительные возможности радуют физиков, но еще больше ставят вопросов. С одной стороны, графен почти идеален для наноэлектроники будущего; с другой — он не слишком подходит для создания транзисторов и микросхем.

О том, как идут исследования графена в России и в мире и какие элегантные способы найдены, чтобы приручить этот капризный материал, нам рассказал один из ведущих мировых специалистов в этой области, многолетний коллега и соавтор нобелевских лауреатов Андрея Гейма и Константина Новоселова, заведующий лабораторией физики полупроводниковых наноструктур Института проблем технологии микроэлектроники и особочистых материалов РАН *Сергей Владимирович Морозов*.

— Основная тема работы вашей лаборатории заявлена как «физические принципы создания элементной базы наноэлектроники, квантовых компьютеров». Каким образом с ней связан графен?

— Мы в своей работе вовсе не стараемся подстраиваться под общие темы или направления, а движимы естественной логикой самого процесса исследования. Но так получилось, что именно к наноэлектронике графен имеет самое непосредственное отношение. Хотя для начала стоит сказать пару слов о самом графене.

Графен — пожалуй, самый яркий представитель пока еще нового для нас класса материалов, двумерных кристаллов. Впервые он привлек к себе внимание благодаря своей необычной электронной структуре. Электроны в нем обладают очень высокой подвижностью — именно этим обусловлены надежды на создание новых, исключительно быстродействующих электронных компонентов.

Но это только в первую очередь. Графен обладает множеством замечательных свойств. Он прозрачен для видимого света, имеет превосходные прочностные характеристики, высокую теплопроводность, которые можно использовать и по отдельности, и в сочетаниях. Ну а какие свойства графена первыми найдут практическое при-

### **і** СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»:

Графен — одна из аллотропных модификаций углерода, представляющая собой двумерную кристаллическую решетку толщиной в один атом. Исследования последних лет позволили не только получать графен в лаборатории, но и показали целый ряд удивительных свойств этого материала, включая высочайшую механическую прочность, значительную тепло- и электропроводность. Эти особенности делают графен чрезвычайно перспективным материалом для множества применений — от строительства до наноэлектроники.

менение, зависит от экономической ситуации; от того, насколько то или иное решение будет целесообразно и практично, дешево и доступно. Думаю, что в некоторых сферах графен будет использоваться в самом скором времени — появления графеновых сенсорных дисплеев можно ждать уже в ближайшие годы.

**і** «В некоторых сферах графен будет использоваться в самом скором времени — появления графеновых сенсорных дисплеев можно ждать уже в ближайшие годы».

Если же возвращаться к микроэлектронике, она выдвигает довольно высокие требования по части чистоты и качества материала, технологичности его производства, совместимости с другими материалами. На этом пути еще очень много работы.

— Но из всех замечательных свойств графена вы исследуете именно электрические. Расскажите, пожалуйста, об этой его стороне?

— Электроны в графене подобны релятивистским частицам, но обусловлено это не околосветовыми скоростями, а симметрией его кристаллической решетки. Поэтому электронный транспорт в графене имеет ряд особенностей, отличающих его

от традиционных металлов или полупроводников — такие особенности и интересуют нас. Если говорить упрощенно, мы рассматриваем, как в этом материале переносится ток, как можно этими особенностями воспользоваться, какие приборы на их основе сконструировать.

Но даже у графена есть и недостатки. Действительно, из-за высокой подвижности электронов по сравнению с обычными полупроводниками этот материал обладает высоким потенциалом для создания быстродействующих аналоговых приборов. То есть, если рассматривать традиционный полевой транзистор на графене, для цифровой электроники он малоперспективен.

Дело в том, что, в отличие от традиционного полупроводника, подвижные электроны в графене не имеют запрещенной зоны и не позволяют полностью запретить транзистор. Они могут находиться, в принципе, в любом энергетическом состоянии, поэтому при комнатной температуре (а это температура, по меркам микромира, достаточно высокая) в нем остается масса термически активированных электронов. Они не позволяют полностью запретить графеновый канал, перекрыв транзистор. Сопротивление такого транзистора в закрытом состоянии будет выше, чем в открытом, максимум в десятки раз. Для использования в цифровых схемах этого недостаточно. Пусть и немного, но он всегда будет открыт — для графена это принципиальное ограничение. Кроме того, такие транзисторы будут обладать непозволительно высоким тепловыделением.

Между тем, именно в последние годы интенсивно развиваются исследования других двумерных кристаллов. Спектр веществ, из которых их можно получить, достаточно широк — от полупроводников до диэлектриков. Такие исследования позволяют составлять — буквально из отдельных атомных плоскостей различных материалов — новые, не существовавшие до тех пор в природе кристаллы.

В результате акцент подобных работ сместился к использованию комбинаций двумерных кристаллов — графена плюс какого-нибудь иного, — соче-

тая их свойства так, чтобы добиваться нужного результата. Так действовала и команда Андрея Гейма и Константина Новоселова совместно с нами, когда в 2012 году создала вертикальный транзистор, использующий туннельный эффект (см., например, Field-effect tunneling transistor based on vertical graphene heterostructures. L. Britnell et al. Science. 2012. Vol. 335. No 6071. P. 947–950. — *Ред.*).

В вертикальном туннельном транзисторе фоновый ток можно уменьшить за счет особой конструкции. Расположив между двумя слоями графена двумерный кристалл диэлектрика, фоновый ток можно уменьшить до пренебрежимо малых величин — и при этом добиться, чтобы в открытом состоянии появлялся достаточно заметный «рабочий» ток. Иначе говоря, в таком вертикальном транзисторе, «бутерброде» из нескольких слоев двумерных кристаллов, уже можно достичь высокого отношения сопротивлений в открытом и закрытом состояниях.

Таким образом, мы устраняем проблему с высоким тепловыделением и получаем действующее устройство. Эти гибридные транзисторы уже вполне можно использовать в электронике. Хотя пока работы лишь демонстрируют принцип, и прежде чем будут найдены необходимые для производства технологии, предстоит решить массу проблем.

#### **СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»:**

Туннелирование — квантовое явление, при котором частица преодолевает барьер, несмотря на то, что ее полная энергия меньше энергии преодоления этого барьера. Туннелирование обуславливает множество процессов в атомной физике и может найти применение в квантовых компьютерах будущего. Туннельные транзисторы должны работать быстрее и требовать намного меньше энергии, чем традиционные полевые. Именно особенности зонной структуры электронов в графене делают возможным создание туннельных транзисторов на его основе. Действующие прототипы изготовлены из гетероструктур, состоящих из слоев графена, разделенных прослойками двумерных кристаллов — нитрида бора, дисульфида молибдена и т. д.

— Какую функциональную роль в этой конструкции играют «дополнительные» двумерные кристаллы — нитрид бора и другие?

— Они служат тем самым барьером, сквозь который туннелируют электроны. Важно, что используется диэлектрик или полупроводник толщиной в несколько атомных слоев, при этом такие кристаллы сохраняют превосходные диэлектрические свойства. Использование атомарно-тонких слоев диэлектрика и особенностей зонной структуры графена позволяет менять эффективную величину потенциального барьера для туннелирующих электронов с помощью управляющего электрода.

**і** «Невозможно объять необъятное, и мы стараемся заниматься тем, чем и должны — физикой».

Прозрачность этих барьеров изменяется экспоненциально, и туннельный ток может меняться очень резко, на 5–6 порядков. Получается, что отношения сопротивлений в открытом и закрытом состоянии у нашего туннельного транзистора — около миллиона, что для цифровой электроники уже совершенно достаточно.

— Эту тему вы разрабатываете совместно с Андреем Геймом и Константином Новоселовым. Как развивалось ваше сотрудничество и какую часть общей работы вы выполняете?

— Это, конечно, совместная работа. И хотя лаборатория в Манчестере — признанный лидер в этой области (Лаборатория физики конденсированного состояния в Манчестерском университете, которую возглавляют Нобелевские лауреаты российского происхождения Андрей Гейм и Константин Новоселов — *Ред.*), мы делаем свою часть дела. В разные периоды времени значимость того, что выполнялось у них и у нас, менялась. Какие-то элементы технологии лучше реализовывались здесь, какие-то — там.



Хотя стоит сказать, что в последние годы в Манчестере все развивается очень динамично, и они во многом ушли вперед: темп исследований совершенно разный, и они движутся намного быстрее. Поэтому сегодня мы, скорее, помогаем им, проводя часть измерений, реализуя какие-то решения. Но и мне сейчас приходится значительную часть года проводить, работая в Манчестере.

— И в каком направлении сейчас развивается работа?

— Получив вертикальный туннельный транзистор на основе графена, мы ведем поиск оптимальных материалов и конструкций для него. Кроме того, исследуются разные аспекты происходящих в нем процессов: как идет рассеяние носителей тока, какие у него оптические свойства.

Технологии тут, пожалуй, вторичны — мы не рассматриваем это как главную цель, и такой конечной задачи, как создание элементной базы будущих компьютеров, все-таки, мы себе не ставим. Скорее, хочется попробовать тот или иной метод, преодолеть различные возникающие проблемы... Конечно, по мере решения физических задач мы время от времени вынужде-

ны решать и задачи технологические. Но внимание наше сконцентрировано на поиске и изучении физических явлений, которые обнаруживают новые материалы и гетероструктуры из них. Невозможно объять необъятное, и мы стараемся заниматься тем, чем и должны — физикой.

На моей памяти развивалась похожая история, когда в 1990-х годах активно велась разработка транзисторов на основе нового тогда материала — нитрида галлия. Результаты выглядели очень многообещающе: в сравнении с аналогами производительность удавалось поднять процентов на пятьдесят. И хотя часть авторов той работы (а я также входил в эту команду) призвала подождать с публикацией, добившись увеличения еще хотя бы на несколько процентов, руководитель объяснил, что это делать абсолютно незачем: технологи, работающие в промышленности, решат эту задачу и быстрее, и лучше.

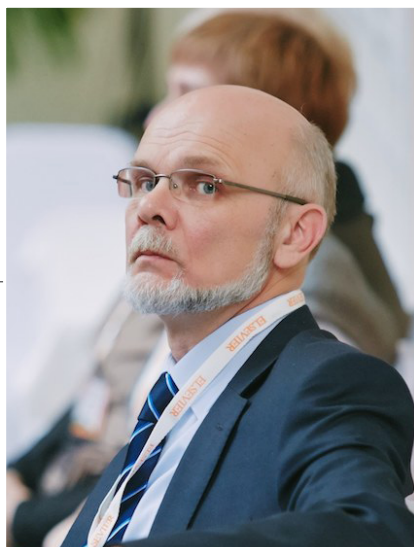
Мы должны показать путь, по которому можно двигаться дальше. Это и есть задача для науки.

— Можете ли Вы предсказать, вытеснит ли эта графеновая электроника традиционную кремниевую, а если вытеснит — то когда?

— Нет, конечно. Думаю, что традиционная электроника так и останется с нами, хотя бы в силу своей технологичности и дешевизны. Впрочем, после появления методов, позволяющих производить графен в промышленных масштабах, на перспективы графеновой электроники я смотрю достаточно оптимистично. Но она вряд ли будет находить применение сразу по всем возможным направлениям. Сперва будет использоваться в какой-то одной области, например, в тех же жидкокристаллических дисплеях, как прозрачная и хорошо проводящая обкладка.

Микросхемам же требуется совершенно другой уровень качества материала и технологий работы с ним. Поэтому если они и появятся, то не сегодня и не завтра. Думаю, лет через 15–20, но и тогда графен вряд ли полностью вытеснит кремниевую электронику. Скорее, он будет использоваться в своей определенной нише, как дорогие арсенид-галлиевые микросхемы, которые сегодня нашли применение лишь в тех областях, где не справляется кремний. Возможно, с этого начнется в будущем и графеновая электроника.

*Беседовал Роман Фишман*



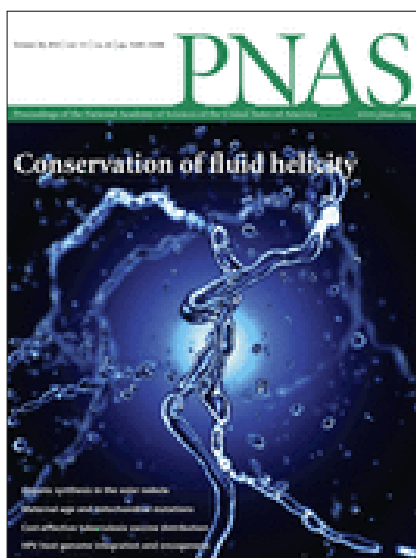
#### СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»

*Сергей Владимирович Морозов* — доктор физико-математических наук, заведующий лабораторией физики полупроводниковых наноструктур Института проблем технологии микроэлектроники и особочистых материалов РАН; один из ведущих специалистов в области исследований графена. В 2014 г. стал самым цитируемым российским физиком последнего десятилетия по данным Web of Science.

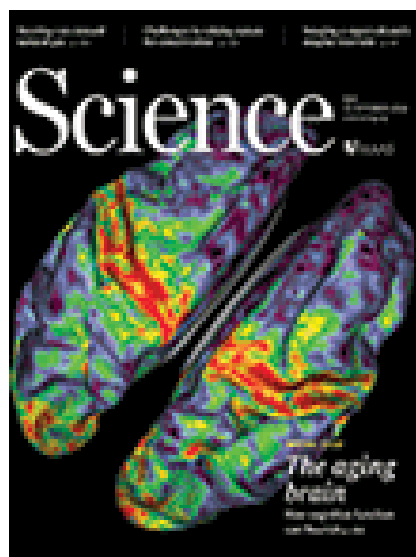
Vol. 514. No 7524  
30 октября 2014 года



Vol. 111. No 43  
28 октября 2014 года



Vol. 346. No 6209  
31 октября 2014 года



## Nature · PNAS · Science: рефераты статей

### Естественные и точные науки

- 11** Физика  
и астрономия
- 15** Химические  
науки
- 16** Биологические  
науки
- 31** Науки о Земле  
и смежные  
экологические  
науки

### Медицинские науки и общественное здравоохранение

- 34** Фундаментальная  
медицина
- 43** Клиническая  
медицина

### Гуманитарные науки

- 44** История  
и археология

### Техника и технологии

- 45** Электротехника,  
электронная  
техника,  
информационные  
технологии
- 46** Энергетика  
и рациональное  
природопользование
- 47** Медицинские  
технологии
- 50** Нанотехнологии
- 51** Технологии  
материалов
- 52** Химические  
технологии
- 53** Экологические  
технологии

### Социальные науки

- 54** Психологические  
науки
- 55** Социологические  
науки
- 57** Экономика и бизнес

### Междисциплинарные исследования

- 58**

## Nature · PNAS · Science: рефераты статей

# ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ ·

## Физика и астрономия

### Распределение импульса в несбалансированных Ферми-системах

Momentum sharing in imbalanced Fermi systems. O. Hen, M. Sargsian, L. B. Weinstein, E. Piasetzky, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6209. P. 614–616.

Многочастичные системы взаимодействующих фермионов часто встречаются в природе, начиная от высокотемпературных сверхпроводников и Ферми-жидкостей и кончая атомными ядрами, кварковой материей и нейтронными звездами. Особенно интересными являются системы с короткодействующим сильным взаимодействием между фермионами разного сорта и слабым взаимодействием между фермионами одного сорта. Даже если природа взаимодействия фермионов существенно различается, эти системы имеют общие универсальные особенности. Взаимодействие между фермионами создает коррелированные пары фермионов разного сорта с малым радиусом корреляции, большим относительным импульсом ( $k_{rel} > k_F$ , где  $k_F$  — импульс Ферми) и небольшим импульсом центра масс ( $k_{tot} < k_F$ ), формируя благодаря принципу Паули «высокоэнергетичный хвост» распределения частиц по энергиям. Недавние экспериментальные исследования сбалансированных Ферми-систем (систем, в которых два типа фермионов присутствуют в одинаковых количествах) на примерах атомных ядер и ультрахолодных атомных газов подтвердили эти теоретические предсказания, причем энергии Ферми в исследованных системах менялись на пятнадцать порядков в диапазоне от  $10^6$  до  $10^{-9}$  эВ. В данной работе изучались несбалансированные ядерные системы, в которых не совпадало количество фермионов двух типов (протонов и нейтронов). Экспериментальные данные были получены в 2004 г. на ускорителе Национальной лаборатории имени Томаса Джефферсона. Использовались электронные пучки с энергией 5,014 ГэВ и мишени  $^{12}\text{C}$ ,  $^{27}\text{Al}$ ,  $^{56}\text{Fe}$  и  $^{208}\text{Pb}$ . Измерялось количество «событий», при которых электронный пучок выбивал из ядер два протона (их энергии лежали в заданном диапазоне). Результаты показывают, что даже в тяжелых ядрах с избыточным числом нейтронов  $N$  относительно числа протонов  $Z$  ( $N/Z = 126/82$  в  $^{208}\text{Pb}$ ) короткодействующие фермионные взаимодействия создают коррелированные нейтрон-протонные ( $np$ ) пары с большими импульсами. В ядрах с избытком нейтронов это увеличивает среднее значение импульса протонов, который может превышать средний импульс нейтронов, инвертируя распределение по импульсам у несбалансированных ядер по сравнению со случаем невзаимодействующих Ферми-систем. Теория объясняет это наличием тензорного взаимодействия нуклонов, в результате которого образуются преимущественно коррелированные ( $np$ ) пары со спином 1 и нулевым изоспином. Преобладание коррелированных ( $np$ ) пар в несбалансированных ядрах может, в частности, иметь важные следствия для реакций электро-слабых взаимодействий нейтрино с ядрами, в процессах нейтронизации в нейтронных звездах и в  $\gamma$ -процессах нуклеосинтеза.

Г.В. Дедков

### Ранняя аккреция воды во внутренней области Солнечной системы посредством углеродистых хондритов

Early accretion of water in the inner solar system from a carbonaceous chondrite-like source. Adam R. Sarafian, Sune G. Nielsen, Horst R. Marschall, Francis M. McCubbin, Brian D. Monteleone. Science. 2014. Vol. 346. No 6209. P. 623–626.

Установление источника воды и хронологии ее аккреции во внутренней области Солнечной системы (С.с.) важно для понимания динамики образования планет и возникновения жизни на Земле. Например, вода играет важнейшую роль в тектонике Земли и, вероятно, сформировала поверхность Марса. Несмотря на изобилие воды на Земле и ее существование на Луне, Марсе и астероиде (4) Веста, обычно предполагается, что аккреция этих тел была «сухой». Отсюда возникают два вопроса: 1) откуда появилась вода и 2) когда вода возникла во внутренней области С.с. Возникновение воды в планетных телах можно изучать, измеряя отношения изотопов водорода (дейтерия D или  $^2\text{H}$  и водорода  $^1\text{H}$ ) в их составе — D/H. Определяя это отношение в метеоритах, возраст и происхождение которых хорошо известны, можно оценить время привнесения воды в аккрецирующие планетные тела Солнечной системы, включая Землю, Луну, Марс и пояс астероидов. Эвкриты (eucrites), представляющие класс астероидных метеоритов магматического типа, могут дать уникальную информацию о хронологии появления воды в планетных телах, поскольку большинство базальтовых магматических пород этих метеоритов кристаллизовались от 4559 до 4547 млн лет назад или от 8 до 20 млн лет после появления первых твердых веществ в С.с., обогащенных кальцием и алюминием. В работе сообщается о результатах измерений концентрации и изотопного состава структурно связанной воды в минералах апатитов  $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_3(\text{OH},\text{F},\text{Cl})]$  нескольких известных эвкритических метеоритов, родительским телом которых считается астероид Веста, принадлежащий к главному поясу астероидов. Измерения отношения D/H и концентрации воды производилось одновременно с помощью ионного анализатора Cameca 1280. Концентрация воды в образцах варьировала от 668 до 2624 мг/г, а относительное изменение концентрации дейтерия  $\delta\text{D}$  варьировалась от  $-231$  до  $-37\%$ . Согласно полученным данным, Земля и Веста имеют одинаковое  $\delta\text{D}$ , что предполагает наличие одного и того же источника воды при формировании этих тел. Новые данные и известные данные по изотопу азота для эвкритов показывают, что наиболее вероятным источником летучих компонент являются углеродные хондриты. Хотя в работе и предполагается, что углеродные хондриты привнесли воду во внутреннюю область Солнечной системы, однако очевидно, что, по крайней мере, Земля аккрецировала из гетерогенной смеси минералов, содержащих воду, и ангидритов, и таким образом, углеродные хондриты не были единственным «строительным материалом». Полученные результаты согласуются с некоторыми динамическими моделями образования воды в С.с., из которых следует, что на Землю вода приносилась посредством углеродно-хондритных планетезималей в период ее первичной аккреции. Предполагается, что вода конденсировалась во внешнем поясе астероидов, а затем доставлялась на Землю в процессе миграции больших планет. Перенос воды должен был начаться спустя 8–20 млн лет после образования первых твердых веществ в С.с. Возможно также, что вода всегда была во внутренней части С.с.

Г.В. Дедков

# ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ ·

## Физика и астрономия

### Квантовая томография электрона

Quantum tomography of an electron. T. Jullien, P. Roulleau, B. Roche, A. Cavanna, Y. Jin, and D. C. Glattli. Nature. 2014. Vol. 514. No 7524. P. 603–607.

Получение полной информации о квантовом состоянии частицы — главная задача квантовой механики, так как ее решение позволяет определить вероятности всех возможных результатов измерения физических величин. Такая информация может быть получена методами квантовой томографии, применяющимися для атомных, молекулярных, спиновых и фотонных состояний. В достаточно общем случае волновая функция частицы представима в виде произведения пространственно-временной амплитуды вероятности и спинора в представлении Фока («пустое» и «заполненное» состояния для фермионов; возможна аналогичная запись и для фотонов). Для оптических или микроволновых фотонов томография выполняется путем смешивания неизвестного состояния с когерентным фотонным полем большой амплитуды. Однако для электронов в твердых телах этот подход неприменим, поскольку фермионное поле имеет малую амплитуду (не более одной частицы на состоянии). Поэтому до сих пор волновые функции электронов не удавалось находить экспериментально. Недавно был предложен метод томографии на базе квантовых проводников и интерферометров электронных волн (или электронных интерферометров типа Ханберри–Брауна и Твиса). В данной работе показано, что томографические измерения состояния возможны, несмотря на экстремально высокие требования к чувствительности приборов. Используемый в работе квантовый проводник представляет собой квантовый точечный контакт, полученный осаждением на расщепляющий затвор (сплиттер) гетероперехода GaAs/GaAlAs с высокой подвижностью двумерного электронного газа. К левому контакту двумерного электронного газа прикладывались периодические импульсы напряжения  $V(t)$  (периодом 166 пс и длительностью импульса 30 пс на половине амплитуды напряжения) с лоренцевской огибающей, которые инжектировали в проводнике импульсы единичного заряда (левитоны). Левитоны расщеплялись сплиттером электронного пучка. Затворное напряжение  $V_g$ , подаваемое на сплиттер, позволяло в созданном устройстве управлять величиной коэффициента прохождения  $D$  для образующейся одномерной электронной волны. К правому контакту квантового проводника прикладывалось постоянное напряжение  $V_R$  и слабое осциллирующее напряжение с частотой, совпадающей с частотой импульсов  $V(t)$ . Осциллирующее напряжение создавало небольшой поток электронов и дырок, интерферирующих с левитонами. Антигруппировка электронов и дырок с левитонами на сплиттере изменяет статистику заполнения левитонных состояний. Авторам удалось выполнить томографические измерения энергетической матрицы плотности левитонов путем регистрации низкочастотного дробового шума на гармониках  $k = 0, 1, 2$  при изменении напряжения  $V_R$ . Измерения выполнялись при температуре  $\sim 35$  мК. Эта экспериментальная демонстрация открывает новое направление в квантовой электронной оптике. Полученные результаты могут найти непосредственное применение в диагностике перепутанных электронных квантовых битов, исследовании процессов потери когерентности электронных состояний, изучении взаимодействия электронов, а также в исследованиях холодных фермионных атомов со спином  $1/2$ .

Г.В. Дедков

### Возможное образование планет в молодой кратной звездной системе GG Tau A, имеющей небольшую массу

Possible planet formation in the young, low-mass multiple stellar system GG Tau A. Anne Dutrey, Emmanuel Di Folco, Stephane Guilloteau, Yann Boehler, Jeff Bary, Tracy Beck, et al. Nature. 2014. Vol. 514. No 7524. P. 600–602.

Образование планет вблизи кратных звезд может быть более сложным, чем около одиночных. В близкой двойной звезде (с межзвездным расстоянием меньше сотни а. е.) теория предсказывает существование околозвездных дисков вокруг каждой звезды и межкомпонентного внешнего диска, окружающего гравитационно очищенную внутреннюю полость вокруг звезд. В такой конфигурации внутренние диски обедняются за счет аккреции на звезды на временных масштабах порядка 1000 лет, поэтому материал для формирования планет должен доставляться из внешнего резервуара на протяжении миллионов лет. Молодая тройная звездная система GG Tau A включает отдельную звезду GG Tau Aa и тесную двойную систему GG Tau Ab, состоящую из звезд Ab1 и Ab2. Ее возраст составляет 1–5 млн лет, расстояние от Земли равно 140 пс, а находится она в полости молекулярного облака созвездия Тельца. Компоненты Tau Aa и Ab удалены друг от друга на расстояние 35 а. е., а расстояние между звездами Ab1 и Ab2 равно 4,5 а. е. Внешний кеplerовский диск газа и пыли, окружающий GG Tau A, состоит из кольца с внутренним и внешним радиусами 190 и 280 а. е. и внешнего кольца, простирающегося на расстояние до 800 а. е. от центральных звезд, с суммарной массой около 0,15 масс Солнца. В работе сообщается о результатах наблюдений теплового излучения пыли в GG Tau A, соответствующего спектральной линии CO  $J = 6-5$  с длиной волны 0,45 мм. Угловое разрешение составляло 0,25", а пространственное 35 а. е., соответственно. Наблюдения проводились на системе радиотелескопических антенн ALMA в Атакаме в августе 2013 г. Было установлено, что излучение в континууме исходит только от одной дискообразной холодной пылевой структуры, ассоциирующейся с источником GG Tau A. Минимальный радиус диска равен 7 а. е., а масса газа и пыли примерно равна  $10^{-3}$  массы Солнца, что близко к массе Юпитера. Анализ сложной формы линии CO  $J = 6-5$  свидетельствует о наличии другого диска, окружающего GG Tau A, с радиусом около 20 а. е. Газ CO имеет неоднородную фрагментированную структуру, вытянутую в восточно-западном направлении. В северном направлении особенностей излучения не наблюдается, хотя по другим данным (частота 270 ГГц, отношение сигнал/шум = 2) имеется очень слабое непрерывное излучение. Полученные данные показывают, что за счет активного пополнения веществом из внешнего диска возможно поддержание внутреннего диска, окружающего GG Tau Aa, на временных масштабах больших времени аккреции, что увеличивает потенциальную возможность формирования планет в этой области. Результаты подтверждают общие теоретические представления о формировании планет в кратных звездных системах, полученные при компьютерном моделировании.

Г.В. Дедков

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Физика и астрономия

### Наблюдение фермионов Майораны в ферромагнитных атомных цепочках на поверхности сверхпроводника

Observation of Majorana fermions in ferromagnetic atomic chains on a superconductor. Stevan Nadj-Perge, Ilya K. Drozdov, Jian Li, Hua Chen, Sangjun Jeon, Jungpil Seo, Allan H. MacDonald, B. Andrei Bernevig, Ali Yazdani. Science. 2014. Vol. 346. No 6209. P. 602–607.

Фермион Майораны (ФМ) представляет собой гипотетическую элементарную частицу, являющуюся одновременно своей античастицей. Поиск ФМ мотивируется запросами суперсимметричных теорий элементарных частиц и моделей темной материи в космологии, а в конденсированных системах связанные состояния ФМ могут найти потенциальное применение в качестве топологических квантовых кубитов, так как пространственно разделенные пары КФМ могут кодировать информацию нелокальным образом и характеризуются большими временами потери когерентности. Ранее была теоретически предсказана возможность локализации квазичастичных ФМ возбуждений (КФМ) на границе между ферромагнитной системой и обычным сверхпроводником с сильным спин-орбитальным взаимодействием. Создавая магнитные атомные цепочки на поверхности сверхпроводника первого рода, можно реализовать состояние топологического сверхпроводника и экспериментально наблюдать КФМ с помощью сканирующего туннельного микроскопа (СТМ). В данной работе эти идеи были реализованы в эксперименте. Атомные цепочки железа формировались на грани (110) монокристалла свинца с помощью циклов распыления и отжига. СТМ-контроль атомного упорядочения и все последующие измерения выполнялись при температуре 1,4 К. Цепочки атомов Fe (с островками посередине) имели длину около 50 нм и период 0,42 нм, располагаясь между рядами атомов Pb и образуя несоразмерную с подложкой структуру. Для идентификации атомной структуры цепочек проводились расчеты в рамках формализма функционала плотности. Существенными условиями топологической сверхпроводимости атомных цепочек являются ферромагнитное взаимодействие между атомами железа на длине межатомной связи и сильное спин-орбитальное взаимодействие в сверхпроводящем свинце. Наличие ферромагнетизма цепочек контролировалось по зависимости туннельного кондактанса  $dI/dV$  (при низком напряжении 30 мВ) от магнитного поля, перпендикулярного поверхности свинца и цепочек железа, для чего применялись зонды из хрома. Контрольные измерения с зондами из кобальта выполнялись на поверхности меди (111). Используя СТМ-спектроскопию высокого разрешения и спектроскопические изображения атомной структуры поверхности с обычными и сверхпроводящими зондами, авторам удалось обнаружить признаки формирования энергетической щели в цепочках атомов железа вследствие спаривания электронов, а также образования КФМ на их концах. Основным свидетельством образования КФМ является (при выполнении ряда других условий) наблюдавшаяся корреляция положения пика нулевого смещения сигнала СТМ с краевыми условиями для атомных цепочек железа.

Г.В. Дедков

### Пространственная структура магнитного поля в диске звезды T Tauri

Spatially resolved magnetic field structure in the disk of a T Tauri star. Ian W. Stephens, Leslie W. Looney, Woojin Kwon, Manuel Fernandez-Lopez, A. Meredith Hughes, Lee G. Mundy, Richard M. Crutcher, Zhi-Yun Li, Ramprasad Rao. Nature. 2014. Vol. 514. No 7524. P. 597–599.

Магнитные поля в аккреционных дисках играют доминирующую роль в процессе формирования звезд, но до сих пор наблюдения не обеспечивали возможность определить пространственную структуру этих полей. Оценки напряженности поля для звезд T Tauri (Т Тельца) и внутренних частей их аккреционных дисков уже проводились, однако наблюдений напряженности и построения морфологии поля для толщи дисков еще не было. Протозвезда HL Tau удалена на расстояние 140 пс от Земли и находится в молекулярном облаке созвездия Тельца. Она находится на ранней стадии эволюции, поскольку имеет биполярные выбросы вещества и, возможно, остаточную оболочку. По данным наблюдений и моделирования у HL Tau предполагается наличие толстого расширяющегося диска с массой ~0,55 массы Солнца (м.с.) и диска с массой 0,14 м.с. Сообщалось также о возможном формировании планет в ее диске. Поскольку диск является гравитационно-неустойчивым, представляется вероятным образование планет с массой, близкой к массе Юпитера. HL Tau имеет наиболее яркий диск из всех звезд T Tauri в миллиметровом диапазоне длин волн, что позволяет наблюдать поляризацию излучения с наилучшим разрешением. Теоретически ожидаемая конфигурация магнитного поля должна быть тороидальной, полоидальной или смешанного типа, что подразумевает различные механизмы переноса углового момента количества движения в дисках аккрецирующих звезд подобного типа. В работе сообщается об измерениях степени поляризации непрерывного излучения из диска HL Tau на длине волны 1,25 мм (237 ГГц) с пространственным разрешением структуры магнитного поля. Наблюдения проводились на системе радиотелескопов для детектирования миллиметрового излучения (CARMA). По этим данным была построена поляриметрическая карта с разрешением 84 а. е., позволившая определить морфологию магнитного поля. Направление поля совпадает с главной осью аккреционного диска HL Tau, имеющего длину 210 а. е. Отсюда делается вывод, что вертикальная составляющая магнитного поля внутри диска не является доминирующей в этом пространственном масштабе, хотя и чисто тороидальное магнитное поле недостаточно хорошо описывает данные наблюдений. Это следует из проведенного моделирования с вариацией геометрических размеров диска, его ориентации и вкладов тороидальной и полоидальной компонент поля. Из расчетов следует также более высокая, чем дают наблюдения, степень ориентации пылевых частиц и поляризации излучения в тороидальном поле. По мнению авторов, для устранения имеющихся противоречий необходима более высокая чувствительность поляризационных наблюдений. Обнаружение нестандартной морфологии магнитного поля у звезды HL Tau показывает, что роль магнитного поля в ее аккреции является более сложной, чем вытекает из существующих представлений.

Г.В. Дедков

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Физика и астрономия

### Следы органического синтеза в жидкой среде, сохранившиеся во внеземных частицах пыли метеоритов в солнечной туманности

Fluid-induced organic synthesis in the solar nebula recorded in extraterrestrial dust from meteorites. Christian Vollmer, Demie Kepaptsoglou, Jan Leitner, Henner Busemann, Nicole H. Spring, Quentin M. Ramasse, Peter Hoppe, Larry R. Nittler. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15338–15343.

Органическая материя (ОМ) родительского молекулярного облака Солнечной системы могла сохраниться в образцах частиц внеземного происхождения, пыли метеоритов и комет. Соединения ОМ метеоритов и комет, аномально обогащенные изотопами углеродных материалов, представляют самые древние образцы внеземной органики, занесенные на Землю 4,5 млрд лет назад. Изотопно-структурная информация об этих частицах незначительна, а для ее получения ранее применялся метод вторичной ионной масс-спектрометрии в комбинации с просвечивающей электронной микроскопией. В работе сообщается о результатах детального исследования ОМ внеземных частиц с помощью сканирующего просвечивающего электронного микроскопа сверхвысокого разрешения (STEM 100) с низким ускоряющим напряжением 60 кВ и разрешением 0,1 нм. Ток пучка и доза облучения выбирались из условия минимума радиационных повреждений. В микроскопе использовался холодный полевой эмиссионный источник электронов, обеспечивающий разброс энергии 0,3 эВ без монохроматора. Данные STEM позволяют исследовать структурно-морфологические особенности аномальных органических зерен совместно с электронными конфигурациями химических связей. Были идентифицированы различные углеродные и азотные функциональные группы в субмикронном масштабе, которые можно отнести к следам древней органики в веществе метеоритов и комет. Исследовались образцы углистых хондритов NWA 852 и GRA 95229 из Африки и Антарктики и двух частиц межпланетного происхождения из ядер комет, обогащенных изотопом азота  $^{15}\text{N}$  относительно  $^{14}\text{N}$ , и дейтерием D относительно водорода H. ОМ комет содержит меньше ароматических соединений углерода, чем ОМ углистых хондритов, а его химические функциональные группы характеризуются связями C–O и алифатическими связями C–C. В отличие от этого, ОМ хондритов ассоциируется с карбонатами и элементарным кальцием, которые образовались из водных растворов или являются следами первичной ОМ. Одно из зерен NWA 852 обладает кольцевой структурой. Внешняя его часть имеет вид наноглобулы (сильно ароматической) и характеризуется аномальным содержанием  $^{15}\text{N}$ . Функциональные химические группы внутренней части аналогичны зернам ОМ комет, менее ароматичны и содержат малое количество азота (ниже порога обнаружения). Граница между двумя областями очень резкая. Полученные авторами результаты дают первые обоснованные свидетельства образования сильно ароматических и азотных органических соединений из обогащенных кислородом первичных растворов, синтезированных в ранней Солнечной системе.

Г.В. Дедков

### Сохранение спиральности при масштабном переносе в процессе пересоединения вихрей типа звеньев и узлов

Helicity conservation by flow across scales in reconnecting vortex links and knots. Martin W. Scheeler, Dustin Kleckner, Davide Proment, Gordon L. Kindlmann, William T. M. Irvine. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15350–15355.

Гипотеза о том, что спиральность в гидродинамике является фундаментальной сохраняющейся величиной, имеет долгую историю, однако характер такого сохранения при наличии диссипации оказался трудно установить, в том числе в силу возможности пересоединения линий тока в неидеальной жидкости. С помощью современных методов удалось экспериментально сформировать и пронаблюдать вихри типа звеньев и узлов в вязких жидкостях и математически смоделировать их динамику в сверхтекучей среде. Удалось пронаблюдать изменение геометрии этих вихрей в процессе пересоединения, меняющего их топологию. Вихри в воде создавались с помощью импульсного ускорения профилированной лопасти, для визуализации использовались микропузырьки. Формируя нужный профиль лопасти с помощью трехмерной печати, оказалось возможным формировать произвольную геометрию и топологию вихрей. После отрыва от лопасти вихрь эволюционировал самостоятельно. Исследовались простые топологии вихрей — звенья Хопфа и трехлепестковые узлы. Узел в процессе пересоединения менял топологию на звено, звено через топологию скрученного кольца трансформировалось в два несвязанных кольца. При этом скачка спиральности при переходах не наблюдалось. Этот эффект объяснен спонтанным возникновением антипараллельного движения в вихрях нетривиальной топологии перед пересоединением. Затем были математически смоделированы вихри в сверхтекучей жидкости, описываемой уравнением Гросса–Питаевского. Хотя сверхтекучая жидкость не вязкая, она не является идеальной эйлеровской жидкостью и в ней тоже возможны пересоединения линий тока. Результат моделирования показывает ту же последовательность пересоединений, что в эксперименте, однако при переходах происходит скачок спиральности. Наличие скачка может быть объяснено тем, что пересоединение в выбранной модели происходит до достижения антипараллельности. При этом сам механизм переноса спиральности переходом от узлов и звеньев к кольцам/спиралям и затем к тонким жгутам остается прежним. Проанализирован случай «чехарды» вихрей, то есть многократного их прохождения друг через друга без пересоединения, только с геометрической деформацией. Показано, что изменения топологии и изменения спиральности не связаны между собой напрямую: в реальных жидкостях спиральность может сохраняться, даже когда топология вихря не сохраняется, и наоборот, спиральность может не сохраняться, когда топология трубки вихря остается неизменной. Пересоединение вихря приводит не столько к диссипации спиральности, сколько к ее переносу с больших масштабов на меньшие с последующим затуханием за счет вязкости. Полученные результаты позволяют предположить, что спиральность все же может быть фундаментальной сохраняющейся величиной, обуславливающей сложное диссипативное течение, от шнуров плазмы до турбулентных жидкостей.

А.В. Якименко

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Химические науки

### Образование нейтральных молекулярных кластеров серной кислоты и диметиламина, наблюдаемое в реальном времени при атмосферных условиях

Neutral molecular cluster formation of sulfuric acid–dimethylamine observed in real time under atmospheric conditions. Andreas Kürten et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15019–15024.

Аэрозольные частицы являются важной составляющей земной атмосферы. Значительная часть атмосферных аэрозолей образуется в результате конденсации паров с низкой летучестью. В благоприятных условиях эти вновь образованные частицы могут достигнуть размеров порядка 50 нм, стать ядрами конденсации облаков (CCN) и, тем самым, оказывать воздействие на климат. Результаты моделирования показывают, что в целом примерно половине ядер конденсации дает начало процесс образования новых частиц (NPF). Тем самым, данный процесс важен с точки зрения климатического влияния посредством воздействия на альбедо облаков. Тем не менее, концентрация и молекулярный состав подобных нейтральных (незаряженных) кластеров не изучались до сих пор по причине отсутствия подходящей аппаратуры. Авторы работы исследовали систему серная кислота — вода — диметиламин в полностью контролируемых лабораторных экспериментах и измеряли концентрации нейтральных кластеров, меняющиеся со временем. Представлены результаты экспериментов из ультрачистой комнаты Cosmic Leaving Outdoor Droplets (CLOUD), проведенных Европей-

ской организацией ядерных исследований (CERN), которые продемонстрировали образование нейтральных частиц, содержащих до 14 молекул серной кислоты и 16 молекул диметиламина с диаметром подвижности около 2 нм при давлении и прочих условиях, максимально приближенных к атмосферным. Даже притом что нейтральные частицы стабильны к испарению из димеров серной кислоты, дальнейшие темпы формирования частиц размера 1,7 нм, содержащих около 10 молекул серной кислоты, на 4 порядка меньше по сравнению со скоростями образования димера из-за коагуляции и потери барьера частиц прежде, чем они успевают достичь нужного диаметра. Данный факт говорит о том, что ни скорость атмосферного образования частиц, ни зависимость ее от серной кислоты нельзя объяснить простым испарением кластеров или молекулярным составом критического зародыша. Образование нейтральных кластеров серная кислота — диметиламин происходит в стехиометрическом соотношении, очень близком к 1:1, независимо от исследованных концентраций компонентов. Оказалось, что кластер, содержащий лишь две молекулы  $H_2SO_4$  и одну или две молекулы диметиламина, уже устойчив к испарению. Исследования также доказали несущественность рассматриваемого ранее ионно-индуцированного зарождения, когда темпы формирования частиц превышают значение  $1\text{ см}^{-3}$  в секунду в системах с участием  $H_2SO_4$ , а также диметиламина или окисленных органических соединений. Своим исследованием авторы сделали в данной области значительный шаг вперед, разработав детальное понимание строения нейтральной системы серная кислота — диметиламин и показав пример для плодотворной работы с другими атмосферными системами.

*К.С. Дотолева*

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Зависимость морфогенеза дендритов от относительных уровней межклеточных сигналов через нейротрофин-3 (NT-3) и тропомиозин-рецепторную киназу C (TrkC)

Dendrite morphogenesis depends on relative levels of NT-3/TrkC signalling. William Joo, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 2609. P. 626–629.

Нейротрофины — группа секретируемых клетками головного мозга белков, регулирующих жизнеспособность, дифференцировку и пластичность нейронов. Нейротрофины относятся к группе факторов роста и включают в себя таких представителей, как фактор роста нервов (NGF), нейротрофический фактор роста мозга (BDNF) и нейротрофин-3 (NT-3). Нейротрофины передают сигналы в клетки, связываясь с соответствующими рецепторами: тропомиозин-рецепторной киназой (Trk) и нейротрофиновым рецептором p75 (p75NTR). Несмотря на широко распространенную экспрессию нейротрофина NT-3 и его рецептора TrkC в мозге, их роль в нейронной дифференциации и образовании межнейронных связей остается неизвестной. Для изучения *in vivo* роли сигналов через NT-3/TrkC в процессе развития нейронов Пуркинье в коре мозжечка авторами был использован «мозаичный анализ с двойными маркерами» (MADM) на основе комбинации нуль-аллеля гена *trkC*, в котором удалены все изоформы рецептора TrkC, и линии мышей Nestin-Cre, которая обеспечивает специфическую Cre-Lox рекомбинацию в нейронах. Описанная методика позволяет в одном и том же участке мозга получить гомозиготные нейроны дикого типа (*trkC<sup>+/+</sup>*), маркированные зеленым флуоресцентным белком (GFP), гомозиготные мутантные нейроны (*trkC<sup>-/-</sup>*), маркированные флуоресцентным белком красного цвета (tdTomato) и гетерозиготные нейроны (*trkC<sup>+/-</sup>*), маркированные красным и зеленым белками и окрашенные в желтый цвет. Технология MADM позволяет отключить ген *trkC* только у 0,5–1% нейронов (рассеянное отключение), что облегчает микроскопический анализ флуоресцентных клеток. Авторами было обнаружено, что гомозиготные мутантные (*trkC<sup>-/-</sup>*) клетки Пуркинье у мышей с рассеянным отключением генов были недоразвиты; у них отмечалась меньшая сложность дендритного дерева и длина отдельных отростков, по сравнению с клетками дикого типа (*trkC<sup>+/+</sup>*) и гетерозиготными клетками (*trkC<sup>+/-</sup>*). Неожиданностью явилось то, что у мышей с нокаутом гена *trkC* во всех клетках Пуркинье дендритное дерево в данных клетках имело нормальный вид. Полученный результат был подтвержден тем, что у мышей с отключением нейротрофина NT-3 во всех гранулярных клетках, обеспечивающих основные афферентные импульсы дендритам развивающихся клеток Пуркинье, дендритное дерево данных клеток имело нормальный вид. На основе полученных результатов авторы пришли к заключению, что нейротрофин NT-3, выделяемый пресинаптическими нейронами (гранулярными клетками), стимулирует морфогенез дендритов постсинаптических нейронов (клеток Пуркинье) на основе TrkC-зависимой конкуренции между нейронами.

Д.А. Лим

### Spaetzle-подобная роль фактора роста нервов $\beta$ у позвоночных при формировании иммунитета к *Staphylococcus aureus*

A Spaetzle-like role for nerve growth factor  $\beta$  in vertebrate immunity to *Staphylococcus aureus*. Lucy Hepburn, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 2609. P. 641–646.

Золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) относится к наиболее патогенным бактериям для человека и других видов. Заражение золотистым стафилококком приводит к таким серьезным заболеваниям, как гнойные поражения кожи, остеомиелит, воспаление легких и сепсис. Эволюционно сохраненные компоненты врожденного иммунитета к стафилококку были обнаружены у плодовой мушки рода *Drosophila*, у которой одним из ключевых медиаторов иммунитета к грамположительным бактериям, к коим относится стафилококк, является белок Spaetzle, стимулирующий иммунитет путем активации рецептора Toll (Toll-receptor). Для поиска потенциального аналога белка Spaetzle у позвоночных авторами был проведен биоинформатический анализ базы данных белковых доменов PROSITE. Среди 166 растворимых белков, содержащих характерный для Spaetzle участок цистиновых узлов, был идентифицирован фактор роста нервов  $\beta$  (NGF $\beta$ ) как наиболее вероятный ортолог белка Spaetzle. NGF $\beta$  — нейротрофин, который регулирует жизнеспособность, дифференцировку и функцию нейронов, взаимодействуя с рецептором тропомиозин-рецепторной киназой A (TrkA) путем как аутокринной, так и паракринной стимуляции. На моделях человеческих макрофагов авторами была изучена роль NGF $\beta$  и TrkA в развитии иммунитета к золотистому стафилококку. Заражение живым золотистым стафилококком макрофагов приводило к массивному синтезу и секреции NGF $\beta$ . При этом синтез других нейротрофинов — BDNF, NT-3 или NT-4 — не увеличился. Авторами было также показано, что, подобно нейронам, у макрофагов NGF $\beta$  стимулирует рецептор TrkA, а это приводит к увеличению концентрации ионов кальция (Ca<sup>2+</sup>) в цитоплазме и к активации Ca<sup>2+</sup>-зависимой белковой киназы C (PKC). На лабораторных рыбках данио рерио авторами *in vivo* было показано, что генетический нокаут рецептора TrkA приводил к значительно более частому заражению золотистым стафилококком и смерти. На основе проведенных экспериментов авторами была выявлена критическая роль нейротрофина NGF $\beta$  и его рецептора TrkA в развитии и контроле врожденного иммунитета к золотистому стафилококку у позвоночных животных.

Д.А. Лим



## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Связывание малого комплекса кадгерин-катенин с нитями актина под нагрузкой

The minimal cadherin-catenin complex binds to actin filaments under force. C. D. Buckley, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6209. P. 1254211-1–1254211-8.

Для развития тканей и поддержания гомеостаза необходима связь между адгезивными контактами и цитоскелетом внутри клеток. Кадгерин-катенин являются древним классом трансмембранных белков, необходимых для формирования многоклеточных тканей. Известно, что в эпителиальных тканях белок, связывающий E-кадгерин,  $\beta$ -катенин, и нити F-актина образуют малый комплекс кадгерин-катенин, который связывается непосредственно с состоящим из F-актина цитоскелетом. Однако биохимические исследования с очищенными белками показали, что в растворе выделенный кадгерин-катениновый комплекс не связывается с актином непосредственно. Исследования на клеточных культурах показали, что этот комплекс находится под контролем создаваемой актином и миозином нагрузки, и это взаимодействие необходимо для механотрансдукции кадгерин-катениновых клеточных контактов. В исследовании была проверена гипотеза, что эта сила необходима, чтобы стабилизировать связь между комплексом кадгерин-катенин и актиновыми филаментами, а также было выяснено, как этот комплекс взаимодействует непосредственно с актиновым цитоскелетом. Для измерения времени жизни связи комплекса кадгерин-катенин с актиновыми филаментами при растяжении был разработан анализ на основе оптической ловушки. Актиновые нити были прикреплены к двум оптически связанным частицам и подвешены над очищенными кадгерин-катениновыми комплексами, иммобилизованными на поверхности покровного стекла. Пространственное расположение молекул выяснялось при помощи электронной томографии межклеточных соединений, которая показала, что актиновые филаменты параллельны мембране. При перемещении образца назад и вперед параллельно актиновым филаментам на комплекс воздействовала внешняя сила. Если комплексы кадгерин-катенин связывались с актиновыми нитями, прикрепленные частицы удалялись из зоны оптической ловушки. Наблюдалось устойчивое и воспроизводимое связывание комплекса с актиновыми нитями под воздействием приложенной силы. Распределение времени жизни связей по отношению к силе было двухфазным. Среднее время жизни увеличивалось примерно с 60 мс при воздействии низкой силы до примерно 1,2 с при 10 пН, после чего оно уменьшалось. Для распределения времени жизни образовавшихся связей по отношению к приложенной силе была создана кинетическая модель: слабые связи между комплексом кадгерин-катенин и нитями актина быстро разрушались, но также быстро переходили к более стабильному состоянию, если прикладываемая сила увеличивалась. Связанные комплексы существовали до тех пор, пока большая сила внешнего воздействия не ускоряла их диссоциацию. Эти результаты показывают, что комплексы кадгерин-катенин чувствительны к внешней силе, непосредственно связываются с цитоскелетом, и данная модель предлагает кинетическую основу для понимания механотрансдукции в адгезивных межклеточных контактах.

П.А. Суязова

### Специфичность транспорта везикул к аппарату Гольджи закодирована в суперспирализованных белках гольджиных

The specificity of vesicle traffic to the Golgi is encoded in the golgin coiled-coil proteins. Mie Wong et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6209. P. 601–612.

Эукариотические клетки содержат органеллы, различающиеся структурой, составом мембран и выполняемыми функциями. Уникальность органелл зависит от селективности переноса белков и липидов между разными отделами клетки. Центральное место в этом переносе занимают транспортные органеллы — везикулы. При транспорте клеточных грузов из одной органеллы в другую необходима селективность. Причем необходим как тщательный выбор конкретных грузов, загружаемых в везикулы, когда они отпочковываются от донорской органеллы, так и корректная доставка груза к акцепторной органелле. Белки SNARE, находящиеся в везикулах и органеллах, производят слияние мембран после прибытия везикулы и до некоторой степени обеспечивают специфичность выбора органелл везикулами. Однако перед моментом слияния происходит процесс привязывания, когда везикула первично прикрепляется к целевой органелле, и только после этого белки SNARE соединяют их мембраны и обеспечивают слияние везикулы и органеллы. В настоящее время не вполне ясно, влияет ли привязывание на обеспечение специфичности везикулярного транспорта внутри клетки. В представленной статье авторы изучали везикулярный транспорт, связанный с аппаратом Гольджи. Аппарат Гольджи — многокомпонентная органелла, функционирующая как центральная сортировочная станция внутримембранной системы. Гольджины — семейство долгоживущих суперспирализованных белков, которые ассоциированы с мембранами аппарата Гольджи. Предполагается, что их функция в аппарате Гольджи состоит в привязывании везикул. Мутации этих белков приводят лишь к слабо выраженным изменениям фенотипа. Авторы перемещали десять гольджинов на мембраны митохондрий и изучали влияние на изменение транспорта везикул. Авторы продемонстрировали, что подмножество гольджинов способно перенаправить часть везикул, предназначенных для аппарата Гольджи, на митохондрии. Гольджины-97, 245 и GCC88 были способны перенаправлять везикулы из эндосом, а GM130 и GMAP210 перенаправляли везикулы из эндоплазматического ретикулума. В митохондриях, несущих на своих мембранах гольджины-84, TMF и GMAP210, были обнаружены внутренние белки аппарата Гольджи. Более того, при помощи электронной микроскопии были получены ультраструктурные доказательства накопления везикулярных мембран вокруг митохондрий, несущих специфические гольджины. Авторы продемонстрировали, что перемещение специфических гольджинов достаточно для изменения маршрута соответствующих классов транспортных везикул. Полученные данные свидетельствуют о том, что гольджины играют большую роль в обеспечении специфического транспорта везикул, поступающих в аппарат Гольджи. Система перемещения гольджинов может стать удобным инструментом для изолирования специфических, короткоживущих в обычных условиях, транспортных везикул для дальнейших исследований специфичности мембранного транспорта.

Е.А. Кутукова

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Неравный вклад материнских и отцовских геномов в ранний эмбриогенез растений

Non-equivalent contributions of maternal and paternal genomes to early plant embryogenesis. Gerardo Del Toro-De Leon, et al. Nature. 2014. Vol. 514. No 7524. P. 625–627.

Активация генома зиготы у многоклеточных организмов обычно происходит от нескольких часов до суток после оплодотворения. Поэтому у животных именно материнские РНК и белки управляют ранним развитием эмбриона. Для перехода к последующему зиготному контролю развития эмбриона требуется очистка от материнских транскриптов и активация генома зиготы. Результаты исследований кукурузы и табака свидетельствуют о том, что масштабная зиготическая транскрипция не начинается раньше, чем через 3–4 дня после оплодотворения. В других работах делается предположение, что зиготическая транскрипция начинается сразу или вскоре после оплодотворения. Вопрос о вкладе материнского и отцовского геномов в раннее развитие эмбриона также не решен. В ряде исследований используют разные комбинации гибридных экотипов для профилирования РНК последовательности ранних транскриптомов эмбриона, например, у арабидопсиса. В одних публикациях утверждается, что вклад отцовского генома меняется при общем доминировании материнского генома. В других предполагается, что материнский и отцовский геномы транскрипционно эквивалентны. В данном исследовании авторы функционально оценивали активацию отцовских генов в изогенном фоне. Проведен генетический анализ с жесткими функциональными критериями: тест способности отцовских аллелей дикого типа (WT) дополнять мутантные фенотипы раннего эмбриона, обусловленные мутантными материнскими аллелями. Оценивали только гены с доказанной ролью в развитии эмбриона, приводящие к биологически значимым результатам. Тестировалась коллекция мутантов в несколько сотен генов группы Embryo Defective (EMB), необходимых для раннего развития эмбрионов у арабидопсиса. Были отобраны гены, связанные с четко распознаваемыми анатомическими дефектами сегрегации у EMB/1-растений на предглобулярных стадиях. Для 49 различных генов группы EMB авторы скрестили гетерозиготные мутантные растения с пыльцой WT и посчитали получившиеся эмбрионы мутантных фенотипов на 2, 3, 5 и 14-й день после опыления. Показано, что отцовские аллели дикого типа для девяти из этих генов были полностью функциональны в течение двух дней после опыления, тогда как остальные 40 генов проявляли частичную активность, начиная со второго, третьего или пятого дня после опыления. Показано, что разные гибридные комбинации проявляют значительные различия в активации отцовских аллелей, приводя в соответствие противоречивые результаты предыдущих транскрипционных исследований. Наблюдаемые изменения в согласовании во времени функции генов подтверждают, что активация отцовского генома не происходит ни на одном из ранних дискретных шагов. Это доказывает, что материнский и отцовский геномы вносят неравный вклад в ранний эмбриогенез растений, и раскрывает неожиданно сильное воздействие гибридных генетических фонов на активность отцовских генов.

С.К. Жармухамедов

### Значение транскрипции антисмысловых последовательностей РНК для циркадного ритма

Transcriptional interference by antisense RNA is required for circadian clock function. Zhihong Xue, et al. Nature. 2014. Vol. 514. No 13671. P. 650–653.

Устойчивые циркадные ритмы эукариот регулирует механизм на основе отрицательной обратной связи. Антисмысловые последовательности РНК обнаружены у большого количества эукариотических организмов. Ген «частоты» (*frq*), обнаруженный у нейроспор, участвует в организации механизма обратной отрицательной связи. В работе исследовали роль экспрессии длинной антисмысловой последовательности РНК *frq-qrf*. Комплекс, сформированный транскрипционными факторами WC-1 и WC-2, активирует транскрипцию *frq* в темноте и регулирует соответствующую «перенастройку» циркадных ритмов. В результате амплификации концов комплементарной ДНК и секвенирования РНК было показано, что транскрипты *frq* и *qrf* сильно перекрываются. С помощью мутантов по гену *wc* было показано, что в отличие от *frq*, транскрипция которого зависит от действия комплекса WC, транскрипция *qrf* регулируется двумя механизмами. Один из механизмов — зависимый от действия WC (светозависимый), а другой независимый (светонезависимый). Мутация элемента, активирующегося в ответ на свет (LRE), приводит к значительному снижению уровня экспрессии *qrf*. При этих мутациях наблюдался более высокий, чем у дикого типа, уровень м-РНК *frq* и белка FRQ. Циркадный ритм конидиального спороношения нейроспор-мутантов по LRE в темноте был близок к ритму неизменных нейроспор. Под воздействием света у мутантных организмов происходил значительный сдвиг фаз циркадного ритма. Этот результат говорил о том, что *qrf* отвечает за «перенастройку» циркадных часов под воздействием света, подавляя активацию *frq*, а в темноте LRE не регулирует экспрессию *qrf*. Эксперименты с заменой промотора *qrf* на промотор хинной кислоты показали, что при добавлении хинной кислоты происходила индукция экспрессии *qrf*, однако экспрессия *frq* подавлялась. При этом в отсутствии хинной кислоты наблюдалось аритмическое спороношение, а при повышении концентрации хинной кислоты циркадный ритм восстанавливался. Однако при избыточном повышении концентрации кислоты амплитуда ритмических колебаний снижалась, либо колебания становились аритмическими. Уровень экспрессии *qrf* колебался в противофазе с экспрессией смысловой РНК *frq*. Таким образом, было показано, что светозависимая транскрипция *qrf* подавляет экспрессию *frq* и регулирует «перенастройку» циркадных часов. Светонезависимая транскрипция *qrf* необходима для появления ритмических колебаний. Установлено, что *qrf* и *frq* взаимно ингибируют экспрессию друг друга, образуя двойную отрицательную обратную связь. Это приводит к возникновению противофазных колебаний экспрессии *qrf* и *frq*. Показано, что в ингибировании экспрессии смысловых РНК значимую роль играют модификации хроматина, возникающие при транскрипции антисмысловых РНК. Математическое моделирование показало, что экспрессия антисмысловых последовательностей является необходимой для возникновения полноценных устойчивых циркадных колебаний.

А.М. Дронова

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Открытие гена *ParaHox* и динамика экспрессии *NK*-генов у известковых губок

Calcisponges have a *ParaHox* gene and dynamic expression of dispersed *NK* homeobox genes. Sofia A. et al. Nature. 2014. Vol. 514. No 7524. P. 620–623.

Губки — очень простые животные, имеющие всего несколько типов клеток. Однако в их геноме есть множество генов, служащих регуляторами транскрипции в онтогенезе более сложных животных, в том числе гомеобоксные гены класса *Antennapedia* (*ANTP*). У двусторонне-симметричных животных к этому классу относятся генные семейства *Hox*, *ParaHox* и *NK*. У губки *Amphimedon queenslandica*, относящейся к обыкновенным губкам (*Demospongia*), ни *Hox*-генов, ни *ParaHox*-генов не обнаружено, но есть *NK*-гены; причем они образуют плотный кластер, как у двусторонне-симметричных животных. Была высказана гипотеза, что семейства *Hox* и *ParaHox* произошли от семейства *NK* после расхождения эволюционных линий, ведущих к губкам и к настоящим многоклеточным животным (кишечнополостным, двусторонне-симметричным). С другой стороны, анализ синтении позволил предположить, что отсутствие генов *Hox* и *ParaHox* у семейства *Amphimedon* является результатом вторичной потери (гипотеза «гена-призрака»). Группа генетиков провела поиск всех гомеобоксных генов класса *ANTP* в геномах двух представителей известковых губок (*Calcarea*): *Sycon ciliatum* и *Leucosolenia complicata*. В результате у них были обнаружены ортологи трех *NK*-генов двусторонне-симметричных животных (*Hox*, *Hmx*, *Msx*), несколько дополнительных *NK*-генов и один *ParaHox*-ген (*Cdx*). С другой стороны, у семейства *Sycon*, в отличие от семейства *Amphimedon*, *NK*-гены не собраны в кластер. Все гены класса *ANTP*, обнаруженные у семейства *Sycon*, экспрессируются в ходе онтогенеза, влияя на дифференцировку клеток, метаморфоз и строение. Экспрессия этих генов была подробно описана с помощью гибридизации иРНК *in situ*. Ген *Cdx*, относящийся к семейству *ParaHox*, экспрессируется во внутренней клеточной массе во время формирования камеры, высланной хоаноцитами. У двусторонне-симметричных животных *ParaHox*-гены экспрессируются преимущественно в развивающемся кишечнике. Это отлично согласуется с поддерживаемой в последнее время гипотезой, согласно которой хоанодерма губок гомологична энтодерме настоящих многоклеточных животных. Таким образом, теперь можно считать, что *ParaHox*-гены появились уже у губок или даже у их предков. Гипотеза «гена-призрака» подтверждена. Ранее выделенный таксон *ParaHoxozoa*, в который губки не входят, теперь, вероятно, придется отвергнуть. Эти данные не оставляют сомнений, что дальнейший анализ геномов губок необходим для любых попыток реконструкции генома общего предка многоклеточных животных. Тем более, что причины огромных различий в репертуаре генов класса *ANTP* между обыкновенными и известковыми губками пока остаются неясными.

С.А. Ястребов

### Кристаллическая структура убиквитилирующего модуля *PRC1* ограничена нуклеосомой

Crystal structure of the *PRC1* ubiquitylation module bound to the nucleosome. Robert K. McGinty, et al. Nature. 2014. Vol. 514. No 7524. P. 591–608.

Белки, входящие в состав группы поликомб (*PcG*) — транскрипционные репрессоры, объединяющиеся в многокомпонентные комплексы и способные напрямую воздействовать на структуру хроматина, а также изменять с помощью посттрансляционной модификации гистоны. Одним из таких комплексов является *PRC1*, отвечающий за убиквитилирование нуклеосомального гистона *H2A*. Все *PRC1*-комплексы имеют общую часть — убиквитин лигазу *E3*, состоящую из белков *Ring1B* и *Bmi1*. Ядро *PRC1*-комплекса соединяется с другими субъединицами, формируя *PRC1*-комплекс. Убиквитилирование белков осуществляется каскадом *E1*, *E2* и *E3*-ферментов. Ядерная часть нуклеосомы (*NCP*) — фундаментальная единица эукариотической хромосомы, формирующаяся за счет 145–147 нуклеотидов. Поверхность, формирующаяся только в нуклеосомах, необходима для лигазной активности *PRC1*, однако до сих пор оставалось неизвестным, каким образом лигаза *E3* взаимодействует с нуклеосомой. Выяснение этого механизма могло бы помочь пониманию того, как белки хроматина распознают поверхность нуклеосом. В представленной статье авторы кристаллизовали убиквитинирующий модуль человеческого комплекса *PRC1*, состоящий из белков *Ring1B-Bmi1-UbcH5c*, связанный с поверхностью *NCP*, и представили его структуру в разрешении 3,3 Å. Это первая кристаллическая структура комплекса гистон-модифицирующий белок-нуклеосома. Авторы подробно рассмотрели взаимодействия между гетеродимером *Ring1B-Bmi1* и гистонами *NCP*, используя в том числе мутационный анализ для определения конкретных аминокислотных остатков, контактирующих друг с другом. Таким же образом авторы исследовали и взаимодействия между *UbcH5c* и нуклеосомальной ДНК. Кроме того, авторы продемонстрировали, что другая лигаза, *BRCA1*, связывается с гистонами *H2A* и *H2B* в составе нуклеосом. Однако *BRCA1* использует для взаимодействия с гистонами другой остаток лизина, нежели *Ring1B*. Полученные авторами данные свидетельствуют о том, что подавляющее большинство взаимодействий между убиквитинирующим модулем *PRC1* и нуклеосомой происходят вне каталитического сайта. Гетеродимер *Ring1B-Bmi1* связывается с гистонами на поверхности *NCP*, ориентируя *UbcH5c* для убиквитинирования *H2A*. *UbcH5c* также напрямую связывается с *NCP*. Все три компонента модуля *PRC1* контактируют с гистонами и/или ДНК, входящими в состав нуклеосом. Несмотря на большое количество лизиновых остатков в нуклеосоме, *PRC1* специфично взаимодействует с лизином 119 гистона *H2A* и, в гораздо меньшей степени, с лизином 118. Полученная авторами структура показывает, как фермент способен использовать поверхность нескольких неактивных сайтов для связывания и специфического определения нуклеосом. Авторы предполагают, что многие белки, участвующие в связывании и модифицировании хроматина и, подобно *PRC1*, функционирующие как часть большого мультиферментного комплекса, могут узнавать хроматин с помощью данного механизма.

Е.А. Кутукова

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Расчеты потерь конформационной энтропии при укладке белков с использованием реалистичных ансамблей и их значение для ЯМР-спектроскопии биомолекул

Loss of conformational entropy in protein folding calculated using realistic ensembles and its implications for NMR-based calculations. Michael C. Baxa, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15396–15401.

Точное определение потерь энтропии, связанных с изменением конформации белковых молекул, имеет решающее значение для анализа энергетике биохимических реакций, в которых происходят фолдинг, связывание и конформационные изменения белков. С термодинамической точки зрения фолдинг белка является переходом белковой молекулы в наиболее статистически вероятную конформацию, соответствующую минимуму свободной энергии системы белок–растворитель. Энтропия, то есть мера числа возможных конформаций, которыми данное состояние белка может быть реализовано, уменьшается при фолдинге, что свидетельствует об упорядочении системы. Ранее известные подходы к оценке величины конформационных потерь энтропии белков использовали вычислительные методы и непосредственные измерения методом ядерного магнитного резонанса (ЯМР). В представленной работе эта величина рассчитывается методом молекулярной динамики для нативной структуры белка и его денатурированного состояния на примере убиквитина млекопитающих. Авторы использовали в своей модели молекулярное силовое поле CHARMM36 и модель растворителя-воды TIP3P, молекулярно-динамическое моделирование проводилось с помощью пакета NAMD. При этом не использовались упрощающие допущения, распространенные во многих недавних работах, в частности, авторы не пренебрегают вкладом колебательных и коррелированных движений белков. Энтропия рассчитывается из характера распределения мономерных звеньев основной и боковых пептидных цепочек белковой молекулы. Показано, что вклад основной цепочки в конформационные потери в 3–4 раза превосходит вклад от боковых цепей. По данным работы, полные конформационные потери энтропии составляют 1,4 ккал/моль в расчете на один аминокислотный остаток, причем вклад основной цепи составляет 1,0–1,1 ккал/моль, а боковых — 0,2–0,3 ккал/моль. Эти значения близки к полученным ранее в других работах величинам, но вклад боковых цепочек оказался немного меньше. Авторы объясняют эти разногласия тем, что в представленной модели использованы более точные ансамбли и учтены коррелированные движения молекул. Показано, что потеря энтропии для винтовых и листовых остатков отличается из-за меньших движений винтовых остатков, а метод спектроскопии ЯМР не вполне точно учитывает это свойство. Так, показано, что разность энтропии для изолейцина основной цепочки в конформациях спирали и листа существенно выше, чем рассчитанные из данных ЯМР значения. Согласно представленной в статье трактовке, это расхождение может быть обусловлено кооперативным характером колебательных движений пептидной плоскости, который не учитывается при вычислении конформационных потерь энтропии стандартными методами.

А.В. Беляев

### Суперспирализация ДНК является регуляторным сигналом для репрессора бактериофага $\lambda$

DNA supercoiling: A regulatory signal for the  $\lambda$  repressor. Yue Ding, Carlo Manzo, Geraldine Fulcrand, Fenfei Leng, David Dunlap, Laura Finzi. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15402–15407.

Конформация суперспирали ДНК является индикатором состояния клетки, она может менять доступность хроматина и координировать транскрипцию генов. Это наводит на мысль о том, что регуляторное, опосредованное белками образование петель ДНК может воспринимать суперспиральную конформацию той части генома, в которой они возникают. Белок-репрессор (CI) бактериофага  $\lambda$  поддерживает его лизогенное состояние в инфицированных клетках бактерии *Escherichia coli*. Опосредованное белком CI петлеобразование препятствует его чрезмерной экспрессии, что помогает сохранить чувствительность к условиям, вызывающим лизис. В данной работе авторы проводили различные исследования, чтобы оценить, насколько хорошо опосредованная белком CI петля образуется из структуры суперспирали ДНК, и определить, повышает ли суперспирализация CI-опосредованное образование петель ДНК. В экспериментах с плазмидами авторы показали, что олигомеры CI разделяли плазмидную ДНК на топологические домены и препятствовали образованию суперспирали между ними. Кроме того, в одиночных молекулах ДНК, растянутых и скрученных с помощью магнитного пинцета, уровень плотности витков суперспирали внутри CI-опосредованных петель ДНК колебался от –15% до +11%. Наконец, в ДНК под силой натяжения, которая может возникать *in vivo*, суперспирализация уменьшала свободную энергию образования петли и имела существенное значение для петлеобразования ДНК. Негативная суперспирализация способствовала CI-опосредованному образованию петель ДНК в условиях небольшого натяжения, из чего авторы сделали вывод, что бактериофаг  $\lambda$  может использовать суперспирализацию в качестве сигнального механизма для перехода из лизогенного в литическое состояние. Образование петель из суперспиралей ДНК может влиять на поддержание лизогенного состояния путем репрессорной системы фага  $\lambda$ , а также создавать независимые топологические домены с четкой плотностью витков суперспирали. Таким образом, данная работа демонстрирует, что в процессе регуляции транскрипции у прокариот возникло эффективное разделение молекулы ДНК на петли с четкой плотностью витков суперспирали, и такое петлеобразование катализируется путем механического раскручивания ДНК.

Л. А. Шустикова

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Действие механических сил на двухцепочечную РНК: сходства и различия с двухцепочечной ДНК

Double-stranded RNA under force and torque: Similarities to and striking differences from double-stranded DNA. Jan Lipfert, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15408–15413.

Все функции, которые выполняет РНК во всевозможных процессах передачи информации, фундаментальным образом зависят от ограничений, налагаемых механическими свойствами этой молекулы. В частности, это относится к двухцепочечной РНК с ее особыми конформационными свойствами. Эти свойства бывают важны, например, при упаковке РНК-содержащих вирусов в капсиды, а также на некоторых стадиях трансляции. Если механика двухцепочечной ДНК, которая встречается в любом живом организме, изучена превосходно, то о двухцепочечной РНК известно в этом плане гораздо меньше. Как и ДНК, РНК образует правозакрученную двойную спираль. В отличие от ДНК, она преимущественно образует А-форму радиусом приблизительно 1,2 нм; такая молекула примерно на 20% шире и короче, чем обычно встречающаяся в клетках В-форма ДНК. Группа биофизиков исследовала действие на эту РНК механических сил и крутящих моментов с помощью магнитных нанозахватов, позволяющих манипулировать отдельными ее молекулами. Оказалось, что при механических воздействиях двухцепочечная РНК ведет себя в целом похоже на двухцепочечную ДНК. При малых силах и поворотах она ведет себя в целом как эластичный тяж, оставаясь А-формой. Здесь возможно приложение модели «изотропного стержня». При усилении воздействий двухцепочечная РНК деформируется примерно так же, как это делает ДНК, и способна переходить в состояния, аналогичные как перекрученной ДНК, так и частично раскрученной ДНК; эти состояния РНК названы, соответственно, Р-РНК и L-РНК. Во-первых, при перекручивании двухцепочечная РНК, в отличие от двухцепочечной ДНК, заметно укорачивается. Во-вторых, скорость перехода к так называемому плектономному закручиванию (которое может происходить под действием крутящих моментов) у двухцепочечной РНК на два порядка меньше, чем у двухцепочечной ДНК. Таким образом, при интенсивных механических воздействиях гибкость этих молекул начинает различаться достаточно сильно. И эта разница в механических свойствах вполне может иметь значение, например, для мутационного процесса или для репарации. Иными словами, механические свойства молекул двухцепочечной ДНК и двухцепочечной РНК могут повлиять на их параметры как носителей информации. Эти свойства нуждаются в дальнейшем изучении, в том числе с помощью точных количественных моделей.

С.А. Ястребов

### Изучение конформационного перехода серпинов в латентное состояние при атомном разрешении

Serpin latency transition at atomic resolution. Giorgia Cazzoli, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15414–15419.

Серпин PAI-1 осуществляет негативную регуляцию процесса фибринолиза путем ингибирования сериновых протеаз, таких как тканеспецифичный активатор плазминогена и урокиназо-подобный активатор плазминогена. Показано, что повышение концентрации активного PAI-1 коррелирует с неблагоприятным прогнозом при некоторых типах злокачественных опухолей и сердечно-сосудистых заболеваниях. В физиологических условиях регуляция активности PAI-1 достигается путем его связывания с витронектином, белком клеточной адгезии, что вызывает примерно 50% повышение времени полувыведения ( $t_{1/2}$ ) для активного состояния серпина. В то же время, было показано, что PAI-1 может подвергаться процессу самоингибирования, инициируемого протеолитическим расщеплением петли RCL PAI-1, и вставки отщепленного пептидного фрагмента в расположенную в центре  $\beta$ -складчатую структуру. В результате возникает термодинамически устойчивая латентная конформация серпина. Переход в латентное состояние является способом регуляции активности PAI-1. В настоящее время идентифицированы мутации в гене, кодирующем PAI-1, которые как ускоряют, так и замедляют конформационные переходы серпина. Кроме того, были получены антитела, ускоряющие переход PAI-1 в латентное состояние. Тем не менее, молекулярные механизмы перехода PAI-1 в латентное состояние и аминокислотные остатки, участвующие в ключевых взаимодействиях, способствующих этому конформационному переходу, до сих пор остаются неизученными. В настоящей работе авторы осуществили теоретические и компьютерные исследования динамических механизмов конформационного перехода серпина PAI-1 и  $\alpha_1$ -антитрипсина человека из биологически активного метастабильного состояния в термодинамически стабильное латентное состояние. Было выполнено полноатомное моделирование процесса перехода различных вариантов PAI-1 с использованием реалистичных силовых полей посредством стандартного компьютерного кластера. Было показано образование практически всеми вариантами PAI-1 долгоживущего интермедиата, существование которого было ранее предсказано на основе анализа FRET, а также с использованием метода химических штивок и связывания антител. В то же время, в случае  $\alpha_1$ -антитрипсина человека образование подобного интермедиата не было обнаружено. В ходе моделирования были выявлены также аминокислотные остатки, которые энергетически важны для перехода в латентное состояние. Была установлена ассоциативная связь между заменами некоторых из этих остатков с нарушением функции белка и возникновением заболеваний. Таким образом, авторами впервые на атомарном уровне была осуществлена характеристика перехода PAI-1 в латентное состояние. Полученные модели могут быть использованы для конструирования соединений, ускоряющих переход серпинов в латентное состояние, с перспективой создания новых лекарственных средств для лечения заболеваний, возникающих вследствие нарушения этого процесса.

И.М. Мохосоев

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Взаимодействие между белковым партнером и лигандом облегчает сворачивание и связывание внутренне дезорганизованного белка

Interplay between partner and ligand facilitates the folding and binding of an intrinsically disordered protein. Joseph M. Rogers, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15420–15425.

Межбелковые взаимодействия играют важную роль во многих внутриклеточных процессах, включая передачу сигнала внутрь клетки и регуляцию метаболизма. Для многих белков корректное сворачивание полипептидной цепи в уникальную пространственную структуру является необходимым условием для их функционирования. Однако исследования, проводимые в течение последнего десятилетия, показали, что некоторые, так называемые внутренне разупорядоченные белки (IDP), образуют уникальную компактно свернутую пространственную структуру только при взаимодействии с подходящим белковым партнером. Таким образом, имеет место ситуация, когда потенциальные белковые партнеры находятся в неупорядоченном состоянии до вступления во взаимодействие друг с другом и сворачиваются в строго определенную пространственную структуру в ходе этого взаимодействия. Это явление характерно для многих регуляторных и сигнальных белков и играет важную роль в процессах молекулярного узнавания. В предыдущих исследованиях авторами было показано, что мотив ВНЗ небольшого разупорядоченного белка PUMA может связываться с уже свернутым белком MCL-1 и образовывать в переходном состоянии протяженную  $\alpha$ -спиральную структуру. В настоящей работе авторы показали, что PUMA образует  $\alpha$ -спиральную структуру в процессе связывания с желобком на поверхности находящегося в свернутом состоянии белка MCL-1. Авторы регистрировали кинетические параметры взаимодействия этих белков с помощью метода спектроскопии в остановленном потоке и изучали их изменение при их денатурации и точечных заменах аминокислотных остатков. Было показано, что формирование компактной пространственной структуры не является обязательным условием для взаимодействия этих белков. Компактное сворачивание белка PUMA происходит, в основном, после переходного состояния, в присутствии белка MCL-1. Лишь небольшое количество специфических взаимодействий обеспечивают ассоциацию белков. Было также показано, что боковые цепи многих аминокислотных остатков, образующих связывающий желобок в свернутом белке MCL-1, в целом благоприятствуют равновесному связыванию, но в действительности замедляют процесс ассоциации белков. Движения его остова приводят к открытию желоба и связыванию спиральной структуры белкового партнера. В частности, было показано, что для осуществления докинга PUMA требуются вращательные движения боковых радикалов аминокислотных остатков MCL-1. Результаты, полученные авторами, свидетельствуют о том, что взаимодействие этих белков на начальных этапах происходит по механизму индуцированного соответствия. Таким образом, нахождение одного белка в неупорядоченном состоянии не является препятствием для надежной быстрой ассоциации двух белков, что объясняет важность межбелковых взаимодействий в функционировании клетки.

И.М. Мохосоев

### Количественное описание переносимости переключения заданной специфичности белка выявило обширный эпистаз в молекулярном распознавании

Quantification of the transferability of a designed protein specificity switch reveals extensive epistasis in molecular recognition. Cristina Melero, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15426–15431.

Распознавание белками друг друга часто происходит при участии небольшого распознающего домена. Такие домены узнают белки-партнеры, используя структурно консервативные связывающие сайты. Мало известно о реальной степени специфичности функционирования этих доменов *in vivo*. Одним из путей анализа специфичности белок-белковых взаимодействий в клетке является стратегия «супрессора второго сайта». Эта стратегия основывается на способности белков восстанавливать взаимодействие друг с другом, нарушенное в результате мутации в одном из белков, за счет мутации во втором белке. Эту стратегию успешно используют при компьютерном проектировании белков для исследования специфичности взаимодействий между белками и их лигандами. Однако пока остается непонятно, можно ли переносить данные о специфичности, полученные таким образом, на гомологичные домены. В представленной статье авторы при помощи компьютерного проектирования изменяли специфичность распознавания домена PDZ белка  $\alpha_1$ -синтрофина. В качестве лиганда авторы использовали также домен PDZ нейронной NO-синтазы. Домены PDZ — хорошо изученное семейство белок-белковых распознающих модулей, которые распознают линейный пептидный мотив, используя структурно консервативный связывающий сайт. Авторы создали ряд двойных мутаций в распознающем домене и в домене лиганда. Некоторые из них приводили к полной дестабилизации комплекса синтрофин-лиганд. Некоторые из вторых мутаций восстанавливали стабильный комплекс, образование которого нарушалось при внесении первой мутации. Получив данные о биохимической активности образовавшихся комплексов, а также определив их кристаллическую структуру, авторы затем перенесли полученные мутации в пять других доменов PDZ. Авторы продемонстрировали, что хотя изменения последовательностей в этих сайтах структурно соответствуют друг другу, энергетический эффект полученных мутаций в значительной степени зависит от конкретного белкового окружения. Авторы также показали, что специфичность не обязательно обусловлена одним и тем же положением аминокислотных остатков у различных доменов PDZ, несмотря на их структурное сходство. Представленные данные позволяют предположить, что выявленные положения аминокислотных остатков могут различаться в зависимости от особенностей конкретного исследуемого домена. Авторы предложили компьютерную модель для расчета энергетического эффекта каждой мутации в гомологичных доменах PDZ. Согласно этой модели, контекстная зависимость проявляется вследствие тонких структурных различий в гомологичных доменах. Полученные результаты открывают новые возможности для конструирования мутаций, изменяющих белок-белковые взаимодействия, и позволяют улучшить существующие методы компьютерного проектирования белков с новыми функциями или специфичностью.

Е.А. Кутукова

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Координация базолатеральной рециркуляции клатрин-независимого транспорта через эндосомальные трубочки с помощью SEC-10 и RAB-10 у нематод *Caenorhabditis elegans*

SEC-10 and RAB-10 coordinate basolateral recycling of clathrin-independent cargo through endosomal tubules in *Caenorhabditis elegans*. Sanyou Chen, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15432–15437.

В настоящее время известен целый ряд белков, регулирующих клатрин-независимый эндоцитоз. Однако точные функции этих белков и последовательность, в которой они вовлечены в процесс, остаются во многом неясными. В частности, есть основания полагать, что в поляризованных клетках (таких, как эпителиальные) регуляция эндоцитоза на апикальной и базолатеральной мембранах различается. Кроме того, у некоторых организмов описано наличие экзоциты — эволюционно консервативного комплекса октамера, состоящего из белков Sec3, Sec5, Sec6, Sec8, Sec10, Sec15, Exo70 и Exo84. Изначально предполагалось, что этот комплекс служит для транспорта экзоцитозных пузырьков после их отшнуровки от аппарата Гольджи; и такая функция, судя по всему, действительно существует. Но помимо этого, экзоциты часто бывают связаны со скоплениями эндосом, и показана их связь с эндосомными белками, а это, в свою очередь, означает, что и в процессах эндоцитоза они также участвуют. Китайские биологи открыли у нематоды *Caenorhabditis elegans* новую мутацию гена белка Sec10, в гомозиготном состоянии приводящую к стерильности (но не летальной). На примере клеток кишечника микроскопически показано, что у таких мутантов нарушена базолатеральная рециркуляция эндосом. Чтобы эта рециркуляция была успешной, клетке необходима сеть эндосомальных трубочек, для формирования которой требуется согласованная работа микротрубочек и транспортных белков (SEC-10, RAB-10). Предположения о связи экзоциты с этими белками подтверждены микроскопическими исследованиями с иммунофлуоресцентным окрашиванием. Экзоциты действительно способны связывать эндосомы с плазматической мембраной, главным образом, за счет белка SEC-10. При отсутствии этого белка базолатеральные эндосомальные трубочки распадаются на мелкие кольцевидные структуры, неспособные служить для транспорта. Примерно к такому же результату приводит искусственное выключение экспрессии других экзоцитных белков (семи из восьми) посредством РНК-интерференции. Таким образом, ультраструктурные исследования позволяют вскрыть организацию транспорта эндосом. Было продемонстрировано, что в этом процессе большую роль играют эндосомальные трубочки, направленность и малый объем которых делают их удобными для транспорта белков. Кроме того, пространственная организация динамики эндосом основана на системе взаимодействий сигнальных и транспортных белков, среди которых особое значение имеет белок RAB-10, хотя непосредственно он с экзоцитами не взаимодействует.

С.А. Ястребов

### Реакционно-диффузная модель морфогенеза волоскового пучка

Reaction–diffusion model of hair-bundle morphogenesis. Adrian Jacobo, A. J. Hudspeth. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15444–15449.

Волосковый пучок — апикальная область волосковой клетки, основной участник механотрансдукции в ухе. Он состоит из нескольких рядов строго организованных стереоцилий, образующих шестиугольник с монотонным возрастанием высоты вдоль каждой оси, и киноцилия. Строгая структура волоскового пучка позволяет ему преобразовывать механические стимулы в электрические сигналы. Мутации, влияющие на его морфологию, нередко приводят к глухоте. Однако влияние на структуру пучка взаимодействий белков, участвующих в его морфогенезе, изучено недостаточно. В данном исследовании предложена математическая модель, основанная на механизмах реакции и диффузии, сохраняющих форму и структуру волоскового пучка. Два белка-морфогена взаимодействуют по шестиугольному паттерну Тьюринга — периодическая модуляция концентраций белков, поддерживаемая их локальной активацией и ингибированием в большом радиусе. Согласно модели, имеет место аутокаталитическая реакция с положительной обратной связью: две молекулы белка 1 взаимодействуют с одной молекулой белка 2, образуя дополнительную молекулу белка 1. При этом белок 1, в отличие от белка 2, обладает очень низкой стабильностью. Предполагается, что оба белка способны к диффузии на клеточной мембране или внутри нее, т.е. в двумерном пространстве. Области с высоким содержанием белка 1 поддерживают его концентрацию за счет аутокаталитической реакции, происходящей локально, и поступления белка 2. Предположительно, формирующиеся волосковые клетки регулируют пространственные концентрации белков для создания шестиугольного паттерна на участке формирования будущего волоскового пучка, а стереоцилии образуются на границах этих шестиугольников. Нарушение симметрии развития стереоцилий позволяет предположить, что на границах клетки расположены источники субстратов, из которых синтезируются белки-морфогены. Предполагается, что источники субстрата белка 1 располагаются по окружности клетки, а источник субстрата белка 2 вблизи киноцилия, причем для образования пучка нормальной формы необходимы оба источника. При этом концентрация субстрата белка 1, предположительно, снижается от границ клеток к центру, а концентрация субстрата белка 2 снижается по мере отдаления от киноцилия. Таким образом, границы клеток и киноцилий являются сигнальными центрами, определяющими форму пучка. Изменение скоростей диффузий белков влияет на размер области формирования пучка, число стереоцилий и расстояние между ними. Разработанная модель позволяет спрогнозировать, каким образом различные изменения системы могут отразиться на форме и организации волоскового пучка. Она может быть использована для предсказания эффектов известных мутаций. Имеет смысл усовершенствовать модель для более полного воспроизведения сложной сети взаимодействия белков, рассчитать коэффициенты диффузии и скорости реакций.

А.Л. Братцева

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Периодический гомолог гена *lin-42* регулирует время гетерохронной экспрессии микроРНК *Caenorhabditis elegans*

*Caenorhabditis elegans* period homolog *lin-42* regulates the timing of heterochronic miRNA expression. Katherine A. McCulloch and Ann E. Rougvie. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15450–15455.

МикроРНК регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне, связываясь с 3'UTR РНК-мишени. Впервые они были открыты в гетерохронном пути *Caenorhabditis elegans*. МикроРНК также участвуют в контроле клеточной дифференцировки и пролиферации у людей. В данной статье сообщается, что микроРНК семейств *lin-4* и *let-7* регулируют время развития у *C. elegans*, а определенная экспрессия во времени этих РНК обеспечивает правильное развитие червя. Несмотря на то, что о биосинтезе микроРНК накопилось довольно много информации, о регуляции экспрессии во времени этих молекул известно немного. Ген *lin-42* у *C. elegans* является гомологом гена, отвечающего за циркадные ритмы у млекопитающих и дрозофил. Ранее было продемонстрировано, что мутантные *C. elegans* с отсутствием гена *lin-42* обладали ускоренным развитием; у таких червей поздние стадии развития гиподермы возникали слишком рано. Однако когда именно активируется *lin-42*, оставалось неясным. В опубликованной работе исследователи показали, что *lin-42* является негативным регулятором гетерохронной экспрессии микроРНК. В клетках мутантных животных, у которых ген *lin-42* отсутствует, происходит преждевременное накопление *let-7* микроРНК и родственной ей *miR-48* на начальных стадиях развития, а как подтвердил генетический анализ, *let-7* и *miR-48* являются мишенями *lin-42*. Предшественниками микроРНК являются длинные (несколько сотен нуклеотидов) прямые транскрипты микроРНК, которые проходят процессинг в ядре и становятся зрелыми микроРНК. Авторы исследования показали, что *lin-42* негативно регулирует гетерохронную транскрипцию прямых транскриптов микроРНК *let-7* и *miR-48*, что объясняет накопление этих молекул в *lin-42*-мутантах. Чтобы посмотреть мгновенную пространственно-временную динамику экспрессии *let-7* в отсутствие *lin-42*, авторы создали трансгенных червей, у которых к промотеру *lin-7* был пришит GFP. У таких животных в гиподерме наблюдалось повышение уровня флуоресценции GFP в соответствии с повышением уровня экспрессии *lin-42*. Исследователи обнаружили колебания уровней прямых транскриптов микроРНК во время развития личинки червя, а характер этой цикличности напоминал экспрессию *lin-42*. Но, что наиболее важно, *lin-42* не требуется для колебаний уровней прямых транскриптов. Вместо этого при отсутствии гена *lin-42* повышается амплитуда пиков экспрессии прямых транскриптов микроРНК. Таким образом, авторы работы продемонстрировали, что ключевая функция *lin-42* состоит в понижении уровней прямых транскриптов микроРНК на стадиях раннего развития, и это препятствует их преждевременной экспрессии.

И.Н. Шандарин

### Возраст матери и выраженная критическая точка в наследовании митохондриальной ДНК у человека

Maternal age effect and severe germ-line bottleneck in the inheritance of human mitochondrial DNA. Boris Rebolledo-Jaramillo, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15474–15479.

Некоторые аллели митохондриальных генов, не входящие в состав целостной митохондриальной ДНК, но присутствующие в нуклеоиде в виде гетероплазмид, могут вызывать определенные заболевания. Передачу этих генов потомкам установить нельзя, поскольку экспрессия митохондриальной ДНК до сих пор изучена мало. Более того, нет достаточных сведений относительно размера критической точки, под которой понимают совокупность процессов — как генетически детерминированных, так и обусловленных внешними факторами, — определяющих, какие гены попадут в дочернюю клетку, а какие нет. Критическая точка возникает во время оогенеза, когда клетки делятся митотически. Данная работа посвящена высокоточному изучению передачи гетероплазмид в клетках крови и эпителии полости рта, проведенному на 39 парах мать–ребенок. Было показано, что во время заключительных стадий митоза, когда происходит распределение негенетических компонент клетки, таких как органеллы, гетероплазмиды способны встраиваться в митохондриальную ДНК. При этом происходит изменение функционирования генов — например, может пройти вредоносная гетероплазма, действие которой в материнском организме блокировалось рядом генов. Будет ли такая вставка летальной для дочерней клетки, зависит от того, попадут ли гены-ингибиторы в новую клетку. Это происходит не всегда, поскольку ингибиторами могут быть другие встроенные гетероплазмиды, которые при делении могут выйти из состава главной цепи митохондриальной ДНК. Используя компьютерное моделирование, авторы показали, что для устранения экспрессии плазмидных патологических генов размер критической точки для митохондриальной ДНК должен составлять 30–35 условных единиц (межквартильный диапазон составляет 9–141 условных единиц). При большем значении в митохондрию могут попасть дополнительные плазмиды, при меньшем — не войти ни одна. Часто это несет негативный эффект, поскольку они обладают регуляторными функциями, необходимыми для нормального функционирования органеллы. При этом частота мутаций митохондриальных ДНК находится на уровне  $1,3 \times 10^{-8}$  мутаций (межквартильный диапазон составляет от  $4,2 \times 10^{-9}$  до  $4,1 \times 10^{-8}$  мутаций) на сайт гена в год, что превышает таковой показатель для ядерной ДНК. Была отмечена положительная связь между числом гетероплазмид у ребенка и возрастом матери во время беременности. При старении ооцитов размер критической точки для данной клетки сдвигается к верхней границе межквартильного диапазона. В результате чего в дочернюю клетку проходит большее число плазмид, повышая вероятность заболеваний. Более того, при старении организма в ооцитах увеличивается частота мутаций, особенно по типу делеций, в результате чего могут быть вырезаны гены, ингибирующие встраивание патогенных плазмид. Данные результаты могут использоваться для оценки уровня передачи вредоносных последовательностей митохондриальной ДНК и расчета динамики данных показателей в филогенетическом развитии генома человека.

А.Ю. Ольховик



## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Морфологическая эволюция микроспоридий опередила упрощение их генома

Evolution of a morphological novelty occurred before genome compaction in a lineage of extreme parasites. Karen L. Haag, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15480–15485.

Микроспоридии — одноклеточные эукариоты, являющиеся крайне специализированными внутриклеточными паразитами животных. Клетка микроспоридий сильно упрощена; аппарат Гольджи у них утрачен, а митохондрии превратились в мелкие органеллы, называемые митосомами, которые полностью утратили остатки генома и способность к синтезу АТФ. Однако открыта микроспоридия, сохранившая митохондриальный геном. Эта микроспоридия, паразитирующая в кишечнике ракообразного *Daphnia magna*, получила название *Mitosporidium daphniae*. Микроскопическое исследование ультраструктуры выявило у нее признаки типичной микроспоридии, включая так называемую полярную трубку. Геном у нее достаточно маленький: примерно 3300 генов, кодирующих белки. Филогенетическое древо, построенное по 53-м генам, показывает, что данный вид, по всей видимости, очень примитивная микроспоридия, состоящая в близком родстве с некоторыми грибами. Такой же результат дает и древо, построенное исключительно по рибосомной РНК (которая у микроспоридий эволюционирует очень быстро); таким образом, вывод о примитивности *M. daphniae* можно считать достоверным. Митохондриальный геном *M. daphniae* невелик — чуть больше 14 тыс. пар оснований. Судя по наличию в мтДНК *M. daphniae* инвертированных концевых повторов, она линейна. У филогенетически близкого к микроспоридиям паразитического гриба *Rozella allomycis* мтДНК кольцевая, так что приобретение ею линейного характера должно было произойти уже в линии микроспоридий. Митохондриальный геном *M. daphniae* функционален, то есть способен транскрибироваться. Он кодирует 17 тРНК, большую и малую субъединицы рибосом, а также шесть белков электрон-транспортной цепи (ЭТЦ). Правда, эти белки ЭТЦ относятся только к комплексам II, III и IV, а комплекс I в митохондриальном геноме не представлен. Зато он представлен в ядерном геноме, где есть гены, кодирующие два белка комплекса I. Транспорт этих белков в митохондрию может привести к сборке не совсем полноценной, но все-таки функциональной ЭТЦ, способной выполнять синтез АТФ. Косвенно это подтверждается отсутствием у *M. daphniae* обычного для микроспоридий гена белка-переносчика АТФ, который позволяет паразиту «красть» АТФ у хозяина (это возможно, поскольку они паразитируют внутри клеток). По всей вероятности, состояние митохондриального и ядерного геномов *M. daphniae* отражает очень раннюю стадию эволюции микроспоридий, когда их метаболическая зависимость от хозяев еще не стала такой полной, как у большинства современных родов.

С.А. Ястребов

### Открытие ископаемой личинки миноги из раннего мелового периода

Discovery of fossil lamprey larva from the Lower Cretaceous reveals its three-phased life cycle. Mee-mann Chang, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15486–15490.

Миноги — одна из двух доживших до нашего времени групп бесчелюстных. Их важной особенностью является резко выраженный метаморфоз с длительной личиночной стадией, которая анатомически сильно отличается от взрослой миноги; эта личинка называется пескоройкой (аммоцетой). Хотя миноги, судя по палеонтологическим данным, появились еще в девонском периоде, их ископаемые личинки долго не были известны. Теперь из раннего мела Внутренней Монголии (Китай) описаны остатки личинок и метаморфирующей особой миноги, имеющие очень хорошую сохранность. Местонахождение, в котором они открыты, относится к типу лагерштеттов; основу породы там составляет окаменевший ил, образующий тонкие слои, в которых высока вероятность захоронения мелких животных. Вид миноги, к которому относятся описанные остатки, называется *Mesomyzon mengae*; сам этот вид был известен раньше, но только по остаткам взрослых миног или (в нескольких случаях) особей, почти завершивших метаморфоз. Теперь в распоряжении палеонтологов оказалось 12 относительно полных экземпляров, отличающихся по стадиям развития: 7 личинок и 5 находящихся на начальной стадии метаморфоза. Длина изученных личинок составляет от 40 до 67 мм; длина особей, успевших перейти к метаморфозу, доходит до 93 мм. Это вполне согласуется с данными о современных миногах, у которых метаморфоз обычно начинается при приближении длины пескоройки к 100 мм. Ископаемые пескоройки оказались очень похожи на современных: угревидное тело, крошечные рудиментарные глаза, ротовой капюшон, характерная нижняя губа, смещенные вперед жаберные щели, непрерывная спинная плавниковая складка. У них хорошо видны такие тонкие структуры, как жаберные мешки, спинной мозг, миосепты и даже некоторые сосуды (например, спинная аорта); для ископаемого материала такая сохранность исключительна. Судя по сохранившемуся в кишечнике детриту, типом питания меловые пескоройки тоже не отличались от современных — они были фильтраторами. Более крупные особи, приступившие к метаморфозу, отличаются значительно увеличенным относительным размером глаз (это можно оценить, сравнивая глаза со слуховыми капсулами) и заостренным рылом. Диска-присоски у них, в отличие от метаморфизирующих личинок современных миног, нет. Тем не менее систематическая принадлежность находок не вызывает никаких сомнений. Таким образом, показано, что трехфазный жизненный цикл (пескоройка, метаморфоз, взрослая минога) сформировался в эволюционной линии миног не позднее раннего мелового периода, то есть никак не менее 100 миллионов лет назад.

С.А. Ястребов

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Роль пируваткиназы M2 в регуляции транскрипции, приводящей к эпителиально-мезенхимальному превращению

Role of pyruvate kinase M2 in transcriptional regulation leading to epithelial–mesenchymal transition. Atsushi Hamabe, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15526–15531.

Пируваткиназа M2 (PKM2) является продуктом альтернативного сплайсинга кодирующей мРНК фермента пируваткиназы и экспрессируется преимущественно во время эмбрионального развития и в опухолевых клетках. PKM2 участвует в изменении углеводного метаболизма клетки, в результате чего развивается так называемый «эффект Варбурга» (аэробный гликолиз), обеспечивающий исключительно быструю пролиферацию клеток и рост опухоли. Авторы данной работы попытались выяснить роль PKM2 в развитии злокачественных клеток на примере рака толстой кишки. Известно, что в процессе инвазии раковые клетки приобретают способность к диссоциации от основной массы опухоли и начинают мигрировать в окружающую строму. При этом они подвергаются эпителиально-мезенхимальному превращению (ЭМП). Во время ЭМП раковые клетки теряют контакты между собой, ингибируя экспрессию гена эпителиального кадгерина (E-кадгерин, кодируемый геном *CDH1*) и приобретают мезенхимальные маркеры. Данный процесс физиологически важен во время эмбриогенеза, заживления ран, а также при опухолевой прогрессии. Учитывая, что экспрессия PKM2 и ЭМП являются общими как для онкогенеза, так и для эмбриогенеза, PKM2 может влиять на ЭМП, будучи внутри раковых клеток. В данной работе авторы показали, что стимуляция эпителиально-мезенхимального превращения приводит к ядерной транслокации PKM2 в раковых клетках толстой кишки, что играет основную роль для индукции ЭМП. В ядре PKM2 существует в виде димеров и функционирует как протеинкиназа. Методами иммунопреципитации и масс-спектрометрии было выявлено, что стимуляция ЭМП вызывает непосредственное взаимодействие в ядре PKM2 с TGIF2, который является фактором транскрипции, регулирующим сигнальный путь TGF- $\beta$  (трансформирующий ростовой фактор  $\beta$ ). Связывание PKM2 с TGIF2 привлекает деацетилазу гистонов 3 (HDAC3) к промотерной последовательности гена E-кадгерина с последующим деацетилированием гистона H3 и супрессией транскрипции гена E-кадгерина. Чтобы исследовать клиническое значение экспрессии PKM2 в процессе развития метастазов, авторы проанализировали клинические образцы рака толстой кишки с помощью иммуногистохимических методов. Этот анализ показал, что PKM2 может повышать способность раковых клеток к метастазированию в первичных раковых тканях. Таким образом, данная работа показала, что PKM2 существенно влияет на индукцию эпителиально-мезенхимального превращения путем регуляции экспрессии гена *CDH1*, тем самым, обеспечивая молекулярную основу для осуществления ЭМП. В будущем разработка терапевтических методов лечения рака может быть основана на ингибировании ядерной PKM2.

Л.А. Шустикова

### Регуляция факторов вирулентности *Pseudomonas aeruginosa* двумя новыми РНК-термометрами

Regulation of *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors by two novel RNA thermometers. María Victoria Grosso-Becerra, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15562–15567.

Некоторые бактерии, являющиеся патогенными для человека, регулируют синтез факторов вирулентности в ответ на изменение окружающей температуры, экспрессируя их при температуре 37°C. Такая терморегуляция, как правило, связана с наличием в 5'-нетранслируемой области (5'-НТО) их мРНК особых элементов — РНК-термометров. Эти элементы дестабилизируются при температуре тела и перестают блокировать трансляцию соответствующих мРНК. Данная работа направлена на изучение молекулярного механизма терморегуляции факторов вирулентности оппортунистического возбудителя *Pseudomonas aeruginosa*, экспрессия которых зависит от дистанционных микроб-микробных взаимодействий (QS). Авторы установили, что культивация *P. aeruginosa* при 37 °C приводит к ускорению синтеза рамнолипида по сравнению с ростом при 30 °C. Эта разница вызвана увеличением транскрипционной активности оперона *rhlAB-R* при 37 °C. Гены *rhlA* и *rhlB* кодируют ферменты, необходимые для синтеза рамнолипида, а *rhlR* кодирует транскрипционный регулятор QS-реакции RhlR. Оказалось, что транскрипция оперонов, которые, как и *rhlAB-R*, активируются белком RhlR в комплексе с аутоиндуктором N-бутаноил-лактоном L-гомосерина (C4-HSL), была значительно повышена при 37 °C. Так как RhlR/C4-HSL стимулирует транскрипцию собственного оперона *rhlAB-R*, формирующаяся петля положительной обратной связи приводит к полной индукции QS-реакции. Данная петля обратной связи работает только при 37 °C и не функционирует при 30 °C. Помимо *rhlA* промотора, транскрипция *rhlR* возможна еще с четырех промоторов, находящихся непосредственно перед этим геном. Однако температурная индукция экспрессии *rhlR* наблюдается только в случае транскрипции с *rhlA* промотора. Анализ структуры 5'-НТО мРНК *rhlA* показал, что в ней находится последовательность, обладающая структурными признаками открытых ранее РНК-термометров ROSE. Фрагмент из 36 нуклеотидов, содержащий предполагаемый РНК-термометр, был клонирован в плазмиде перед репортерным геном *lacZ*. Оказалось, что экспрессия *lacZ* в такой системе была значительно снижена при 30 °C (по сравнению с 37 °C). Мутагенез предположительного ROSE-элемента показал, что в нем присутствуют особенности, характерные для ROSE-элементов. Все это подтверждает наличие ROSE-элемента в клонированном фрагменте 5'-НТО *rhlA*. Дальнейшие исследования показали наличие ROSE-подобного элемента еще перед одним геном, связанным с QS-реакцией, *lasI*. Данная работа показывает первый известный пример регуляции QS-генов при помощи ROSE-элементов.

А.П. Корепанов

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Экспрессия LIMP-2 критически важна для β-глюкоцереброзидазной активности и клиренса α-синуклеина

LIMP-2 expression is critical for β-glucocerebrosidase activity and α-synuclein clearance. Michelle Rothaug, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15573–15578.

Интегральный мембранный белок лизосом второго типа (LIMP-2) — рецептор, служащий для лизосомального транспорта кислой гидролазы β-глюкоцереброзидазы (ГЦ), которая является катализатором внутрилизосомального разрушения гликозилглицеролипид гликозилцерамида (GluCer). Кристаллическая структура эктодомена LIMP-2 содержит спиральную связку в GC-связывающем участке. Мутации в кодирующем LIMP-2 гене (SCARB2) вызывают синдром миоклонии напряжения и почечной недостаточности (AMRF), сопровождаемую почечной недостаточностью прогрессирующую миоклоническую эпилепсию, связанную с почечной недостаточностью, атаксию и преждевременную смерть. Мыши с дефицитом LIMP-2 используются как модель для изучения AMRF. На сегодняшний день несколько мутаций в SCARB2 были обнаружены как в случаях AMRF, так и в случаях прогрессирующей миоклонической эпилепсии. Мутации в гене, кодирующем ГЦ (GBA1), ведут к болезни Гоше или гликозилцерамидному липидозу, самой распространенной из лизосомных болезней накопления, которая связана с болезнью Паркинсона. Невропатологической отличительной чертой болезни Паркинсона и прочих синуклеинопатий являются тельца Леви, которые содержат собранный в агрегаты α-синуклеин. Эти тельца встречаются также в мозге больных болезнью Гоше, имеющих примерно двадцатикратный риск развития болезни Паркинсона. В экспериментах на трансгенных мышах, у которых фармакологически индуцировали болезнь Гоше с помощью кондутирол β-эпоксида, уменьшение активности ГЦ вело к накоплению различных растворимых и нерастворимых видов α-синуклеина, в то время как гиперэкспрессия ГЦ с помощью аденовируса понижала уровень α-синуклеина у трансгенных мышей с болезнью Гоше и Паркинсона. Кроме того, недавние исследования показывают, что накопленный α-синуклеин мешает транспорту ГЦ между эндоплазматическим ретикулумом и аппаратом Гольджи, что создает положительную обратную связь, усиливающую патологические эффекты α-синуклеина. Поскольку транспорт ГЦ включает в себя и работу LIMP-2, а генетические вариации локуса LIMP-2 связаны с болезнью Паркинсона и деменцией с тельцами Леви, авторы исследования решили рассмотреть вопрос о роли LIMP-2 в α-синуклеиновой агрегации. В результате оказалось, что экспрессия LIMP-2 может изменять α-синуклеиновый патогенез, что указывает на значимость LIMP-2 для исхода терапии, направленной на ГЦ. Введение ГЦ дикого типа мышам с моделями болезни Гоше и Паркинсона улучшало течение опосредованной α-синуклеином неврологической симптоматики. Кроме того, исследования *in vitro* показали положительное влияние гиперэкспрессии LIMP-2 на лизосомальный транспорт ГЦ и клиренс α-синуклеина за счет снижения лизосомального GluCer. Таким образом, снижение уровня α-синуклеина имеет терапевтическое значение для лечения некоторых расстройств ЦНС.

А.И. Ташкеев

### Функциональная специализация устьичных факторов транскрипции bHLHs за счет модификации связывания ДНК и потенциала фосфорилирования

Functional specialization of stomatal bHLHs through modification of DNA-binding and phosphoregulation potential. Kelli A. Davies and Dominique C. Bergmann. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15585–15590.

Эволюционное усложнение часто идет параллельно расширению семейств транскрипционных факторов. Подобные белки могут иметь связанные, но разные роли в эволюции клеточных линий. Дублирование факторов транскрипции и последующая специализация могут стимулировать эволюцию, способствуя биологическому обновлению и эволюционному усложнению. Идентификация последовательностей, которые ответственны за определенную биохимическую функцию *in vivo*, является важным шагом в понимании того, как родственные факторы транскрипции могли улучшить отдельные эволюционные процессы с течением времени. В статье авторы использовали «естественную лабораторию» — процесс развития устьиц у растений *Arabidopsis thaliana*. Развитие устьиц является удобной системой для изучения того, как тесно связанные факторы транскрипции выполняют разные функции. Устьица — поры в эпидермисе растения, которые регулируют газообмен. Их развитие у арабидопсиса происходит посредством серии стереотипических асимметричных и симметричных клеточных делений и переходов в клеточных состояниях. Белки (факторы транскрипции) регулируют разные процессы, являющиеся неотъемлемой частью многоклеточного развития — от создания целого организма до определения судьбы отдельных клеток. Паралоги внутри семейств транскрипционных факторов могут проявлять различные, но связанные функции, и эти уникальные функции могут возникнуть в результате изменений в схемах экспрессии (посредством мутаций в цис-регуляторных элементах) или вследствие изменений биохимической функции за счет мутаций в кодирующей последовательности генов. Исследования конкретных изменений аминокислотной последовательности экспрессированного белка, которые функционально отличают гены друг от друга, имеют решающее значение для понимания эволюции и диверсификации биологических процессов. Последовательные события дифференцировки устьиц регулируются комбинаторным и последовательным действием пяти bHLH-транскрипционных (расшифровка bHLH ниже. — *Ред.*) факторов — SPEECHLESS (SPCH), MUTE, FAMA, SCREAM (SCRM) и SCRM2. Авторы провели функциональные исследования основного спираль — петля — спираль (basic helix—loop—helix—bHLH) белка SPEECHLESS (SPCH). Этот белок (фактор транскрипции) один из трех близкородственных факторов транскрипции, необходимых для развития устьиц у *Arabidopsis thaliana*. Показано, что близкородственные основные транскрипционные факторы (bHLH) регулируют разные процессы транскрипции нуклеотидной последовательности. Авторы присвоили функции уникальным доменам и определили функциональные расхождения, скрытые внутри участков идентичных аминокислотных последовательностей. Используя полученные данные, они предложили модель, описывающую то, как современные уникальные и дублирующие функции этих белков могли произойти от одного родового белка (прародителя).

С.К. Жармухамедов

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Взаимодействие АДФ и АТФ с двухвалентным магнием и его влияние на клеточное дыхание

Interplay of  $Mg^{2+}$ , ADP, and ATP in the cytosol and mitochondria: Unravelling the role of  $Mg^{2+}$  in cell respiration. Elisabeth Gout, Fabrice Rébeillé, Roland Douce, Richard Bligny. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. E4560–E4567

В клетках растений и животных отношение концентраций АТФ/АДФ является ключевым параметром, регулирующим метаболизм. Но механизм влияния на клеточное дыхание концентраций АТФ и АДФ в митохондриях и цитозоле до сих пор был неясен. Следует учитывать, что если митохондриальные белки — переносчики АТФ и АДФ — транспортируют эти молекулы в свободном виде, то субстратом АТФ-синтазы является АДФ в форме магниевой соли ( $MgADP$ ). Отсюда следует, что с концентрациями АТФ и АДФ связан еще один параметр — концентрация ионов магния. Французские биохимики смогли с помощью ЯМР-спектроскопии осуществить одновременное измерение концентраций АТФ, АДФ и магния в субклеточных компартментах как *in vivo*, так и *in vitro*. Опытным объектом послужили гетеротрофные клетки белого клена (*Acer pseudoplatanus* L.), выращиваемые в культуре; это клетки камбиального происхождения, не имеющие полноценных хлоропластов. Последнее облегчило исследование, поскольку обмен АТФ в этих клетках связан только с дыханием, но не с фотосинтезом. Варьируя состав питательной среды, исследователи могли менять условия выращивания клеток, чтобы узнать, влияет ли это на концентрации веществ. В нормально растущих клетках в цитозоле находится 82% АТФ и 32% АДФ, а в органеллах (в основном в митохондриях и пластидах) — 18% АТФ и 68% АДФ. Изучение динамики показало, что концентрации АДФ и магния в цитозоле достаточно стабильны, чего нельзя сказать о концентрации АТФ. АДФ находится в цитозоле преимущественно в свободном состоянии, а в матриксе митохондрий образует комплекс с магнием, концентрация которого там примерно в десять раз выше, чем в цитоплазме. У АТФ сродство к ионам магния гораздо выше, чем у АДФ, поэтому АТФ обычно находится в комплексе с магнием и в митохондриях, и в цитозоле. Недостаток магния, приводящий к снижению концентрации магния во всех частях клетки, вызывает обратимое повышение концентрации свободных форм нуклеотидов и в цитоплазме, и в митохондриальном матриксе. При этом концентрация АДФ повышается за счет АТФ, тормозится клеточное дыхание и прекращается клеточный рост. Исследователи пришли к выводу, что параметром, регулирующим интенсивность дыхания растительных клеток, является не концентрация АТФ и не отношение АТФ/АДФ, а именно концентрация АДФ в цитозоле. Концентрация магния — в цитозоле устойчивая и низкая, а в митохондриях тоже устойчивая, но значительно более высокая — влияет на обмен нуклеотидов между цитозолем и матриксом, на равновесную концентрацию свободного АТФ в цитозоле, а также на активность  $MgADP$ -зависимой АТФ-синтазы.

С.А. Ястребов

### Структурная основа обмена тимозин-β4/профилин, приводящая к полимеризации нитей актина

Structural basis of thymosin-β4/profilin exchange leading to actin filament polymerization. Bo Xuea, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. E4596–E4605.

Тимозин-β4 (Тβ4) и профилин являются двумя основными белками, которые поддерживают пул мономерного актина (G-актин) в клетках высших эукариот. Тβ4 изолирует мономеры актина и этим предохраняет G-актин от сращения с нитями актина, в то время как профилин поддерживает удлинение оперенного (плюс) конца. В статье авторы приводят две рентгеновские структуры комплексов Тβ4:актин. Чтобы определить структуру Тβ4, связанного с актином, авторы создали два гибридных белка. Структура химерных комплексов Тβ4:актин была определена с разрешением 2,3 Å методом рентгеновской кристаллографии. Первая структура показывает, что Тβ4 имеет две спирали, которые связываются с оперенным (плюс) и заостренным (минус) концами G-актина, предотвращая включение связанного G-актина в актиновую нить. Вторая структура отображает более открытую нуклеотид-связывающую расщелину в G-актине, что характерно для структур профилин:актин с сопутствующим нарушением связывания вследствие взаимодействия с Тβ4 С-концевой спиралью. Показано, что Тβ4 образует обширные контакты с G-актином, аминокислотами α-спирали N-конца (Asp5 с Lys11) и α-спирали С-конца (Lys31 с Gln39), охватывая связывающую нуклеотид (АТФ, АДФ) щель G-актина от оперенного до заостренного конца мономера. Показано, что расстояние между альфа атомами углерода (C) в составе Gly63 поддомена 2 и Pro243 поддомена 4 актина уменьшается с 20,9 до 14,5 ангстрема Å при связывании актина с Тβ4. Сравнение со структурой несвязанного, немодифицированного G-актина (нативный G-актин из банка данных) показывает, что нуклеотид-связывающая расщелина, укороченная С-концевой α-спиралью тимозина-Тβ4, закрыта, сужая расстояние между субдоменами 2 и 4 на заостренном конце актина. Эти конформационные изменения актина четко показывают, что С-концевая α-спираль Тβ4 становится неотъемлемой частью комплекса Тβ4:актин и участвует в стабилизации актина в более закрытой и уплощенной конформации. Эти структуры, в сочетании с биохимическими анализами и моделированием молекулярной динамики, показывают, как Тβ4 предохраняет мономерный актин от сращения с нитями актина и участвует в обмене актина на профилин, обеспечивая контролируемую полимеризацию актина. Обмен связанного актина между Тβ4 и профилином включает как стерические, так и аллостерические механизмы. Эти два белка имеют частично перекрывающиеся взаимодействующие поверхности на актине, и их сосуществование в тройном комплексе профилин:актин:Тβ4 приводит к ограниченной конформационной подвижности N-конца Тβ4. Они оказывают также аллостерические воздействия друг на друга путем стабилизации разных конформаций мономера G-актина, регулируя ширину его нуклеотид-связывающей щели. Чувствительность профилина к конформационному состоянию актина указывает на аналогичный аллостерический механизм диссоциации профилина в процессе удлинения нитей.

С.К. Жармухамедов

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Механизм расширения капсида бактериофага T7, выявленный с помощью атомных моделей с большим числом состояний, полученных на основе реконструкций данных криоэлектронной микроскопии

Capsid expansion mechanism of bacteriophage T7 revealed by multistate atomic models derived from cryo-EM reconstructions. Fei Guo Zheng Liu, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. E4606–E4614.

Белковая оболочка вируса, капсид, складывается из одинаковых субъединиц, капсомеров. Наряду с вирусами, содержащими РНК или одноцепочечные ДНК, существуют вирусы, обладающие двухцепочечными ДНК (дцДНК). У многих дцДНК-вирусов сначала с помощью сети каркасных белков собирается несодержащий ДНК прокапсид. После выхода каркасных белков в процессе упаковки ДНК за счет энергии АТФ икосаэдральная оболочка прокапсида претерпевает конформационные изменения и созревает в более крупную оболочку инфекционного фага. Существующая информация о процессе образования зрелого капсида представляется ограниченной. Фаг T7 ранее был использован в качестве модельной системы для изучения процессов сборки и созревания капсида дцДНК вирусов. Авторы статьи использовали метод трехмерных реконструкций нанобиообъектов на основе данных криоэлектронной микроскопии. Используя этот метод, авторы получали с очень высоким разрешением, близким к атомарному, большое количество изображений отдельных идентичных наночастиц (вирусов). После обработки на компьютере получали реконструкции трехмерной структуры исходной наночастицы. Для бактериофага T7 авторы описали следующие четыре трехмерные реконструкции последовательных стадий созревания вируса: прокапсид (4,6 Å), интермедиат с ранней стадией упаковки ДНК (3,5 Å), интермедиат с поздней стадией упаковки ДНК (6,6 Å) и конечный инфекционный фаг (3,6 Å). Показано, что процесс упаковки ДНК начинается с прокапсида. В прокапсиде N-конец основного белка капсида, gp10, имеет шестивитковую спираль на внутренней поверхности оболочки, в которой каждый гексамер белка gp10 взаимодействует с двумя каркасными белками. После выхода каркасных белков N-концевая спираль белка gp10 разворачивается и проходит через оболочку капсида на внешнюю поверхность. Там N-концевой участок складывается в форму шпильки. Конформационные изменения приводят к образованию новой нековалентной, межкапсомерной топологической связи. Далее капсиды стабилизируются за счет взаимоблокировки всех пентамерных и гексамерных капсомеров как в ДНК-упаковывающих интермедиатах, так и в фаге. Было показано, что сформированная оболочка фага имеет структуру почти идентичную структуре оболочки интермедиата, свободного от ДНК, но икосаэдрические грани фага примерно на 4 Å сжаты, по сравнению с гранями интермедиата, несмотря на внутреннее давление от плотно упакованного генома ДНК. Авторы впервые создали модель сборки и созревания капсида фага T7 на уровне, близком к атомарному. Эти структуры обеспечивают основу для понимания процесса созревания капсида во время упаковки ДНК, что имеет существенное значение для большого числа дцДНК вирусов.

С.К. Жармухамедов

### Динамическая архитектура протеинкиназы

Dynamic architecture of a protein kinase. Christopher L. McClendon, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. E4623–E4631.

Эукариотические протеинкиназы (ЭПК) крайне динамичные и гибкие белки. Они приобрели свои свойства в ходе эволюции от эукариотоподобных киназ, получив функцию молекулярных переключателей, которые подвергаются трансформации между состояниями «вкл» и «откл». В исследовании использовали протеинкиназу A (ПКА) в качестве экземпляра активной протеинкиназы ввиду ее многообразной структуры, отражающей различные стадии переноса фосфора, а дикий тип и мутантные формы подробно изучали с помощью биохимических и физических методов. При молекулярно-динамической симуляции обнаружены конформационные колебания: закрытие и открытие насыщенного глицином петли, сегментарная гибкость C-хвоста, чувствительная к связыванию с металлами (один или два иона магния), открытие и закрытие щели. При функциональном анализе динамических сообществ (Com) ПКА установлено, что наиболее вероятно активный сайт принадлежит ComA и F327, которые формируют часть места связывания АТФ. ComC действует как центр, соединяясь с шестью другими сообществами. Оно формируется вокруг αC-завитка в N-доле, которая ранее идентифицировалась как сигнальный интеграционный мотив, а в данном исследовании проявила себя как основной аллостерический медиатор регуляции активности киназы. Сообщество ComF содержит активационный сегмент, часть каталитической петли, N-концевую часть αF-завитка и вставку AGC. Фосфорилирование активационной петли способно стабилизировать регион в активной конформации, что способствует повышению активности. Между сообществами и внутри них наблюдались структурные и динамические связи. Корреляционный анализ молекулярно-динамической симуляции идентифицировал динамические сообщества, структурно непрерывные регионы ПКА, которые демонстрируют коррелирующие движения. Каждое сообщество обладает структурно постоянным каркасом, образованным остатками, обеспеченными сообществом. При этом имеется большая перекрывающаяся группа остатков, находящихся вместе во всех четырех лигандных и конформационных состояниях. Корреляционный мутационный анализ структуры сообществ позволил описать каждое сообщество в соответствии с ключевыми функциями. Например, мутация консервативной ионной пары E208–R280 в сообществе ComF оказывает значительное влияние на связывание с субстратом, катализ и стабильность. Структурный и функциональный анализ сообществ дополнил ранее идентифицированные C- и R-основы и дает более полную картину внутренней архитектуры протеинкиназы в активном состоянии. Сообщества и основы вместе обеспечивают остов для аллостерической коммуникации на большом расстоянии между разными частями ПКА. Можно предположить, что аналогичная картина будет получена при анализе сообществ других активных киназ.

В.В. Пожарский

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Лишенная пирролизина глицин-бетаин метилтрансфераза входит в состав широко распространенного семейства триметиламин трансфераз

A nonpyrrolysine member of the widely distributed trimethylamine methyltransferase family is a glycine betaine methyltransferase. Tomislav Ticak, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. E4668–E4676.

Семейство белков COG5598 содержит большое число ферментов, относящихся к триметиламин-корриноид метилтрансферазам (MttB). MttB имеют генетически кодируемый аминокислотный остаток пирролизина, играющий важную роль при осуществлении катаболизма метиламинов. Ввиду отсутствия пирролизина у ряда белков семейства COG5598 неясно, как они выполняют свою каталитическую функцию. В данной работе авторы описали, как функционирует один из ферментов данного большого семейства, у которого отсутствует пирролизин. Три гомолога MttB, не содержащих пирролизин (non-Pyl MttB), обнаружены у грамположительной бактерии *Desulfitobacterium hafniense*, являющейся строгим анаэробом, присутствующим как в окружающей среде, так и в кишечнике человека. Авторы показали, что *D. hafniense* способна к росту на глицин-бетаине (GB), синтезируя диметилглицин и углекислый газ, если в среде в качестве акцепторов электронов имеется фу-

марат или нитрат. Анализ генома бактерии показал, что каждый ген гомологов non-Pyl *mttB* находится на хромосоме в непосредственной близости от гена, кодирующего члена семейства транспортеров бетаина/холина/карнитина (BCCT), а также от генов, кодирующих корриноид-связывающие белки и метилкорриноид-птерин метилтрансферазы. Такая геномная близость позволила авторам предположить, что non-Pyl MttB гомологи функционируют как корриноид-зависимые метилтрансферазы. Анализ, проведенный с помощью количественной ПЦР, показал, что non-Pyl *mttB* ген DSY3156 и BCCT ген DSY3154 могут играть значительную роль в процессе роста бактерии на субстрате с глицин-бетаином. Рекомбинантный белок DSY3156 превращает глицин-бетаин и кобаламин в диметилглицин и метилкобаламин. По-видимому, DSY3156 является первой описанной глицин-бетаин-корриноид метилтрансферазой. Авторы предложили использовать для этого фермента обозначение MtgB. Кроме того, было обнаружено, что белок, кодирующийся смежным геном DSY3157, является метилкобаламин-тетрагидрофолат метилтрансферазой, обозначенной авторами как MtgA. Гомологи белка MtgB широко распространены, особенно среди морского бактериопланктона и симбионтов азотофиксирующих растений. Они также обнаружены в микрофлоре человека и могут играть значительную роль в гомеостазе триметиламинов, который в последние годы непосредственно связывается с работой сердечно-сосудистой системы человека.

Л. А. Шустикова

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

### Концентрация кислорода в атмосфере в среднем протерозое и отсроченная эволюция животных

Low Mid-Proterozoic atmospheric oxygen levels and the delayed rise of animals. Noah J. Planavsky, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6209. P. 635–638.

Обогащение земной поверхности кислородом фундаментально изменило глобальные геохимические циклы и создало условия для роста разнообразия многоклеточных животных в конце протерозойской эры. При этом существующие оценки концентрации кислорода в атмосфере в разные моменты истории Земли до сих пор значительно различаются. Группа американских, канадских и австралийских геохимиков сумела получить данные по этому вопросу, изучив протерозойские осадочные породы Китая, Австралии и Северной Америки, в которых измерялось содержание изотопов хрома (Cr). Хром существует на поверхности Земли в двух окислительно-восстановительных состояниях: окисленный Cr(VI) и восстановленный Cr(III). В самой земной коре хром представлен преимущественно восстановленной формой. При этом окисление хрома приводит к заметному разделению его изотопов: окисленная форма обогащается тяжелым изотопом  $^{53}\text{Cr}$ . Сопоставляя результаты с данными по фанерозойским отложениям (о которых, конечно, известно больше), исследователи смогли оценить степень окисленности хрома на земной поверхности в интервале 1,8–0,8 миллиарда лет назад, то есть на протяжении значительной части протерозоя. Исследование охватило весь средний протерозой, и особенно важно, что этот отрезок времени в миллиард лет предшествует началу активной эволюции животных. Согласно полученным данным, концентрация кислорода ( $\text{O}_2$ ) в земной атмосфере в этот период составляла, самое большое, 0,1% от современной. Это значительно (на один-два порядка) меньше прежних оценок, сделанных для того же периода по другим данным. Причем специальные седиментологические исследования показали, что такой результат, скорее всего, связан не с иным характером геохимии хрома в рассматриваемое время (тогда он был бы артефактом), а именно с низким окислительным потенциалом атмосферы, главной причиной которого могло быть только низкое парциальное давление кислорода. Прямое свидетельство, что содержание кислорода на протяжении большей части протерозоя было настолько низким, дает объяснение тому обстоятельству, что диверсификация многоклеточных животных наступила так поздно. Полученная модель предполагает, что рост концентрации кислорода в земной атмосфере в конце протерозоя был достаточно резким. Вероятно, как раз тогда она и превзошла естественный порог, после которого стало возможно возникновение сложных многоклеточных организмов, в дальнейшем приведшее к так называемому кембрийскому взрыву.

С.А. Ястребов

### Изменение уровня моря и мирового объема льда от последнего ледникового периода до Голоцена

Sea level and global ice volumes from the Last Glacial Maximum to the Holocene. Kurt Lambeck, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15296–15303.

Понимание причин колебания уровня мирового океана имеет большое значение для прогнозирования глобальных процессов. Оценка количества воды в мировом океане в разные геологические эпохи проводится, главным образом, с помощью кислородного изотопного анализа океанических отложений. Колебания уровня океана возможны по той причине, что вода из жидкой фазы может переходить в твердую путем образования ледников. Возможен и обратный процесс, вследствие которого некоторые участки суши освобождаются и становятся пригодными для формирования экосистем, а другие затопляются, образуя водные экосистемы. Путем измерения возраста различных биогенных отложений, например, уцелевшей древесины, костей животных и раковин моллюсков, становится возможным определение возраста произошедших изменений. При исследовании колебаний ледовых щитов в разных частях планеты выяснилось, что за прошедшие 35 тыс. лет произошло существенное изменение ледяного покрова Земли. Например, зафиксировано быстрое падение уровня мирового океана на 40 метров в течение 2 тыс. лет. Интересно, что при этом максимум глобального похолодания во время последнего ледникового периода происходил около 30 тыс. лет назад. Оказалось, что в промежуток между 29 и 21 тыс. лет назад наблюдалось замедленное снижение уровня моря. Параллельно наблюдалось увеличение примерно на  $52 \times 10^6 \text{ км}^3$ , по сравнению с аналогичными показателями на сегодняшний день, объема ледового панциря Земли. После данного периода наблюдался короткий интервал быстрого роста уровня мирового океана, после чего данное значение и мировой объем льда оставались постоянными. Основной период таяния ледников занимал время от 16,5 до 8,2 тыс. лет назад, со средней скоростью в 12 м толщины ледового покрова в год. Однако в период от 14,5 до 14 тыс. лет назад скорость таяния замедлилась до 40 мм в год (эти данные согласуются с предыдущими исследованиями, проведенными на островах Барбадос и Таити, по результатам которых данный период был назван периодом Боллинга-Аллера). Причины данного феномена до сих пор неизвестны, поэтому до настоящего исследования полученные данные подвергались сомнению со стороны других исследователей. Настоящая работа имеет большое значение для палеонтологических исследований, поскольку позволяет калибровать временную шкалу изотопных данных по морским отложениям, которые находятся на больших глубинах океана, а потому не были напрямую затронуты изменениями уровня мирового океана. Полученные данные позволят составить достоверные палеоклиматические модели, что важно для предсказания геоклиматических циклов Земли.

А.Ю. Ольховик

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

### Современное распределение свинца в водах Индийского океана отражает влияние региональных выбросов

Recent distribution of lead in the Indian Ocean reflects the impact of regional emissions. Yolanda Echegoyen, Edward A. Boyle, Jong-Mi Lee, Toshitaka Gamo, Hajime Obata, and Kazuhiro Norisuye. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15328–15331.

Свинец (Pb) антропогенного происхождения массово проникает в экосистемы планеты и становится опасен, когда скапливается в непосредственной близости от людей: в водопроводе, красках внутри помещений, почве. В открытом океане концентрации свинца низкие, не опасные для морских обитателей и человека и эти процессы можно рассматривать как естественный эксперимент, демонстрирующий миграцию атомов металла в морской среде. Первые данные о распределении свинца в океанах были получены в 1976–1977 гг. для северных частей Атлантики и Тихого океана. Настоящая работа является первым исследованием распределения свинца в Индийском океане. Работа проводилась в 2009–2010 гг. в рамках международной программы GEOTRACES, цель которой — изучение глобальных масштабов распределения редких химических элементов и их изотопов в морской среде. Пробы воды на содержание свинца отбирались от поверхности до глубины 5 тыс. м на разрезе из 11 станций, проходящем с севера на юг (от 18° с. ш. до 65° ю. ш.). Наиболее высокое содержание свинца — до 82 пмоль/кг (пикомоль —  $10^{-12}$  моль) — отмечено в поверхностных водах северной и центральной части Индийского океана, что можно объяснить быстрой индустриализацией стран Юго-Восточной Азии и поздним запретом этилированного бензина в этих странах. Концентрация свинца на исследуемом разрезе распределялась по градиенту в вертикальном и горизонтальном направлениях. Так, к северу от 20° ю. ш. эта величина снизилась от 42–82 пмоль/кг у поверхности до 1,5–3,3 пмоль/кг на глубине. К югу от 20° ю. ш. концентрация свинца в поверхностных водах сократилась от 21 пмоль/кг на 31° ю. ш. до 7 пмоль/кг на 62° ю. ш., что отражает снижение величины антропогенных выбросов в южном направлении. Концентрация Pb в глубинных водах Индийского океана сравнима с таковой в других океанах на тех же широтах, а глубинные воды в центральной его части имеют самые низкие показатели. Свинец антропогенного происхождения в Индийском океане не достигает больших глубин, как в Атлантике, где загрязненные им воды выносятся на север, охлаждаются, опускаются на глубину и с глубинными течениями перемещаются в Южную Атлантику и Антарктику. В Индийском океане перенос вод с севера на юг с последующим охлаждением и погружением незначителен, а непосредственному проникновению свинца с поверхности в слой термоклина в северных районах акватории мешает слабая вертикальная циркуляция. В антарктическом секторе Индийского океана концентрация свинца на всех глубинах оставалась в пределах 4–7 пмоль/кг, что объясняется низкой антропогенной нагрузкой и высокой интенсивностью вертикальной циркуляции вод. Изотопные исследования показали, что свинец удаляется из глубинных океанических вод в течение десятилетий или даже столетий, включаясь в донные отложения.

О.В. Герасимова

### Длительное воздействие повышенных концентраций CO<sub>2</sub> стабилизирует разнотравные растительные сообщества путем подавления доминирующих видов

Long-term exposure to elevated CO<sub>2</sub> enhances plant community stability by suppressing dominant plant species in a mixed-grass prairie. Tamara Jane Zelikova, Dana M. Blumenthal, David G. Williams, Lara Souza, Daniel R. LeCain, Jack Morgan, Elise Pendall. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15456–15461.

Климат определяет распределение растительности по всему миру; при его изменениях некоторые типы растительности проявляют большую уязвимость, тогда как другие остаются более устойчивыми. Поскольку сопротивление и устойчивость растений влияют на стабильность экосистем, необходимо оценить потенциал сопротивления для прогноза состояния экосистем в будущем. Многофакторный полевой эксперимент «Состояние экосистем и CO<sub>2</sub>» (PHASE) проводился в 2005–2013 гг. в разнотравных прериях юго-востока штата Вайоминг. В ходе эксперимента оценивалось влияние повышенных концентраций CO<sub>2</sub>, потепления и летней ирригации на стабильность и продуктивность растительных сообществ. Изменения, отмеченные в растительных сообществах за 8-летний период, касались, в основном, пяти видов: доминантов *Bouteloua gracilis* и *Pascopyrum smithii*; субдоминантов *Hesperostipa comata*, *Koeleria macrantha* и *Artemisia frigida*. Прослежено увеличение биомассы *A. frigida* и *K. cristata* и снижение биомассы остальных видов, при этом общая биомасса сообщества в течение 8 лет практически не изменялась. Установлено, что влияние повышенных концентраций CO<sub>2</sub> на состав растительных сообществ было значительным в засушливые годы, а влияние потепления — в средние и влажные годы. Летняя ирригация отразилась на составе сообществ только в годы с низким количеством весенних и летних осадков. Прирост в экосистеме разнотравных прерий оказался сравнительно устойчивым в отношении межгодовых колебаний количества осадков и более стабильным в условиях повышенной концентрации CO<sub>2</sub>. Это повышение продуктивности стабильности есть результат изменения структуры сообщества — в условиях повышенных концентраций CO<sub>2</sub> растет равномерность сообщества за счет увеличения доли субдоминантных видов и снижения доли видов-доминантов в общей биомассе сообщества. Можно допустить, что смена структуры растительного сообщества под влиянием изменения климата не скажется на его продуктивности, так как снижение продуктивности доминантных видов компенсируется повышением продуктивности субдоминантов. Поскольку климат становится все более изменчивым, с более частыми и продолжительными засухами, можно ожидать, что повышение концентрации CO<sub>2</sub> будет способствовать стабилизации прироста биомассы разнотравных сообществ прерий, несмотря на снижение количества осадков. При этом основной прирост будет получен за счет субдоминантных видов. Такое изменение в видовом составе сообществ может иметь важное значение для качества пастбищ и должно учитываться в прогнозах состояния разнотравных экосистем прерий в контексте ожидаемых изменений климата.

О.В. Герасимова



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

### Изменения глобального цикла углерода в масштабе столетий после последнего ледникового периода

Centennial-scale changes in the global carbon cycle during the last deglaciation. Shaun A. Marcott, Thomas K. Bauska, Christo Buizert, Eric J. Steig, Julia L. Rosen, Kurt M. Cuffey, T. J. Fudge, Jeffery P. Severinghaus, Jinho Ahn, Michael L. Kalk, Joseph R. McConnell, Todd Sowers, Kendrick C. Taylor, James W. C. White, Edward J. Brook. NATURE. 2014. Vol. 514. P. 616–619.

Глобальные изменения климата коррелируют с концентрацией  $\text{CO}_2$  в атмосфере в течение последних ледниковых циклов. Однако, совокупность процессов, вызывающих рост содержания углекислого газа ( $\text{CO}_2$ ) в атмосфере во время последнего наступления ледника (23 тыс.–9 тыс. лет назад), остается неясной. Выяснение сроков и темпов изменения концентрации  $\text{CO}_2$  в прошлом поможет понять механизмы, влияющие на углеродный цикл, и предвидеть последствия антропогенных выбросов. В данной работе дан анализ содержания  $\text{CO}_2$  и метана ( $\text{CH}_4$ ) в новом ледяном керне из западной Антарктики, выполненный с высоким временным разрешением и точной хронологией. Толщина проанализированного ледяного слоя — 2800 м, время его формирования — около 30 тыс. лет. Включение в анализ метана наряду с углекислым газом связано с тем, что метан является индикатором процессов, проходящих в наземных экосистемах, так как образуется, в основном, в болотах тропического и умеренного пояса. Установлено, что в изменениях содержания  $\text{CO}_2$  в атмосфере за последние 30 тыс. лет можно выделить колебания с длинным (тысячи лет) и коротким (сотни лет)

периодами. Первые идут параллельно изменениям температуры в Антарктике и определяются процессами в океане, в то время как вторые имеют четкую связь с резкими изменениями климата в Северном полушарии и идут параллельно изменениям концентрации метана в атмосфере. В течение исследованного периода выявлено три резких скачка концентрации  $\text{CO}_2$  и  $\text{CH}_4$  в атмосфере: 16,3; 14,8 и 11,7 тыс. лет назад. Каждый скачок продолжался менее двух веков, после чего шел период длительностью 1000–1500 лет, без заметных изменений содержания исследуемых газов. Увеличение концентрации  $\text{CO}_2$  в процессе перехода от Ледникового к Межледниковому периоду обычно объясняется совокупностью изменений циркуляции глубинных вод океана, Антарктического ледяного покрова, океанической солености и температуры и биологических процессов на поверхности океана. Для этих процессов характерна тысячелетняя временная шкала. Однако в данном исследовании показано, что изменения концентрации  $\text{CO}_2$  в атмосфере могут быть быстрыми, в течение столетий. Возможно, решающую роль в таких изменениях играет Атлантическая меридиональная циркуляция (АМОС), определяющая время и амплитуду этих скачков. Влияние АМОС может быть прямым, путем изменения океанической циркуляции, или косвенным, за счет перераспределения тепла, влекущего за собой изменение климата в Северном полушарии. Процессы, проходящие под влиянием АМОС, определяющей глобальную динамику углеродного цикла, недостаточно учитываются в настоящее время в системных моделях Земли. Моделирование и изотопные исследования должны сфокусироваться на уточнении причин резкого роста содержания  $\text{CO}_2$  в атмосфере для дальнейшей оценки чувствительности углеродного цикла к внешним воздействиям.

*О.В. Герасимова*

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Вклад мезенхимально-эндотелиального превращения в новообразование сосудов миокарда

Mesenchymal–endothelial transition contributes to cardiac neovascularization. E. Ubil, et al. Nature. 2014. Vol. 514. No 7524. P. 585–590.

Репарация при остром повреждении миокарда у млекопитающих происходит, главным образом, посредством фиброза. В месте травмы фибробласты миокарда активно пролиферируют, что сопровождается привлечением эндотелиальных клеток, способствующих неоваскуляризации поврежденной области и, тем самым, ускорению процесса репарации. Предполагается, что взаимодействие между обоими типами клеток регулирует процесс регенерации. Субпопуляция эндотелиальных клеток путем эндотелиально-мезенхимального превращения образует в области повреждения фибробласты, которые экспрессируют стимулирующие ангиогенез проангиогенные молекулы. Тем не менее, считается, что фибробласты миокарда — терминально дифференцированные клетки. Не ясно, могут ли они принимать эндотелиальный фенотип и непосредственно способствовать новообразованию сосудов после повреждения миокарда. В исследовании на трансгенных мышцах с применением флуоресцентной метки *tdTomato* показано, что через 3 дня после острого ишемического повреждения сердца фибробласты в области повреждения быстро принимали фенотип эндотелиальноподобных клеток, экспрессируя ряд маркеров: сосудистый эндотелиальный кадгериновый комплекс *VECAD*, синтазу оксида азота *eNOS*, белки плотных межклеточных контактов *клаудин 5* и *окклюдин*. Ряд клеток экспрессировал маркер миофибробластов — гладкомышечный  $\alpha$ -актин ( $\alpha$ -SMA). Эндотелиальные клетки, образованные из фибробластов, обладали структурными и функциональными характеристиками нормальных эндотелиальных клеток. При этом фибробласты, экспрессировавшие *tdTomato* и расположенные в непосредственной близости к эндотелиальным перicyтам, не имели характерных для них основных маркеров *NG2* и *CD146*. Фиксировалось мезенхимально-эндотелиальное превращение, наиболее выраженное в пограничной области повреждения. Превращение регулируется транскрипционным фактором *p53*: через 3 дня после травмы клетки *tdTomato+* экспрессировали *p53* с максимумом на 7 день; большая часть клеток также экспрессировала *VECAD*. На модели *ex vivo* показано, что создание стрессовых условий увеличивает у клеток экспрессию *p53*, более того, в среде с пониженным содержанием сыворотки культивированные на матрикеле фибробласты образовывали капиллярноподобные трубчатые структуры и экспрессировали *VECAD*, а добавление *TGF- $\beta$*  предотвращало их формирование и экспрессию маркера эндотелиоцитов. Дезактивация *p53* в фибробластах миокарда резко уменьшала образование полученных из них эндотелиальных клеток, снижала постинфарктную плотность сосудов и ухудшала функционирование сердечной ткани. И наоборот — стимуляция сигнального пути *p53* улучшала кровоснабжение и работу сердца. Эти наблюдения показывают, что мезенхимально-эндотелиальное превращение способствует новообразованию сосудов в поврежденном миокарде и представляет собой потенциальную точку приложения терапевтических воздействий, направленных на улучшение регенерации.

П.А. Суязова

## *In vivo* для IRES-зависимой инициации трансляции необходимо спаривание оснований РНК вируса гепатита С и 18S рРНК

Base pairing between hepatitis C virus RNA and 18S rRNA is required for IRES-dependent translation initiation in vivo. Daiki Matsuda, Vincent P. Mauro. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15385–15389.

Геномная РНК вируса гепатита С (HCV) кодирует единственный длинный полипептид, в результате процессинга которого образуются зрелые вирусные белки. Геномная РНК HCV не является экпированной, и ее трансляция не требует участия эукариотического фактора инициации трансляции 4F. Инициация трансляции РНК HCV обеспечивается наличием в ее 5'-нетранслируемой области участка внутренней посадки рибосомы (IRES). IRES связывается с малой (40S) рибосомной субчастицей (MPC) за счет взаимодействия с 18S рРНК и рибосомными белками. В частности, ранее при помощи криоэлектронной микроскопии было показано, что нуклеотиды <sup>266</sup>ГГГ<sup>268</sup> РНК HCV могут спариваться с нуклеотидами <sup>1118</sup>ЦЦЦ<sup>1120</sup> 18S рРНК. Мутации мРНК HCV в позициях 266–268 также приводили к ослаблению связывания IRES с MPC. Работа посвящена изучению роли данного взаимодействия IRES и 18S рРНК в клетках. С этой целью клетки мыши N2a трансфицировали плазмидой, несущей ген 18S рРНК с заменой G963A, которая обеспечивает устойчивость к пактамицину. Через 48 часов клетки трансфицировали бичесетронными репортерными конструкциями: люциферазой *Renilla* (*Rluc*) и люциферазой *Phototinus* (*Pluc*). В межцетронной области находились либо контрольная последовательность для клонирования (MCS), либо разные варианты IRES HCV. Для определения активности IRES-зависимой трансляции активность *Pluc* в экспериментах нормализовали к активности *Rluc*. Инкубация с пактамицином снижала активность рибосом дикого типа приблизительно до 3% от активности рекомбинантных пактамицин-устойчивых рибосом. Используя данный подход, авторы установили, что точечные замены Г на Ц в позициях 266–268 IRES HCV, которые, предположительно, нарушают связывание с 18S рРНК, приводят к падению экспрессии *Pluc* в 3,9–4,6 раза в клетках, экспрессирующих рекомбинантную 18S рРНК «дикого типа». Похожим образом точечные замены Ц на Г в позициях 1118–1120 18S рРНК приводили к падению экспрессии *Pluc*, опосредованной IRES дикого типа. В то же время эти мутации не влияли на активность IRES полиовируса и вируса энцефаломиокардита. Не изменялась также экспрессия экп-зависимых мРНК. Моно-ди- и тринуклеотидные замены в позициях 266–268 IRES HCV, приводящие к падению его активности, могли быть скомпенсированы соответствующими мутациями в 18S рРНК, которые восстанавливали комплементарность. Данные мутации в 18S рРНК, в свою очередь, снижали активность IRES дикого типа. Таким образом, Уотсон-Криковское спаривание нуклеотидов 266–268 HCV IRES и 1118–1120 18S рРНК важно для IRES-зависимой инициации трансляции *in vivo*.

А.П. Корепанов

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Прямая активация RIP3/MLKL-зависимого некроза белком ICP6 вируса простого герпеса (ВПГ-1) запускает антивирусную защиту хозяина

Direct activation of RIP3/MLKL-dependent necrosis by herpes simplex virus 1 (ВПГ-1) protein ICP6 triggers host antiviral defense. Xing Wang, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15438–15443.

Некроз является важным механизмом защиты от распространения возбудителей в организме. Цитокины семейства TNF являются классическими активаторами программируемого клеточного некроза. В регуляции некротического процесса также принимают участие рецептор-взаимодействующие киназы: RIP1 и RIP3. RHIM домен этих киназ необходим для образования RIP1-RIP3 комплекса, называемого также некросома. Белок MLKL представляет собой функциональный субстрат RIP3. При фосфорилировании MLKL образует олигомеры, которые перемещаются в межклеточное пространство и вызывают некроз. В свою очередь, лиганды Toll-подобных рецепторов (TLR) 3 и 4 также способны активировать RIP3 и тем самым вызвать программируемый некроз. Вирус простого герпеса является распространенным заболеванием, и с ним сталкиваются приблизительно 80% взрослых людей. Вирус использует различные клеточные рецепторы для успешной инвазии и распространения. В опубликованной работе авторы сообщают, что вирус простого герпеса человека 1-го типа (ВПГ-1) запускает RIP3/MLKL-зависимый некроз посредством вирусной RHIM-содержащей большой субъединицы рибонуклеотид редуктазы. Дабы показать, что RIP3 необходим для воздействия вируса на клетки, были получены мутантные клеточные линии, у которых отсутствовал ген RIP3. У таких клеток количество случаев некроза при заражении ВПГ-1 значительно снижалось. Однако инактивация RIP3 несущественно влияла на способность вируса проникать в клетки, реплицироваться и запускать активацию транскрипционного фактора NF-κB. Оказалось, ВПГ-1 индуцировал некроз благодаря наличию MLKL в клетке, но активность вируса не зависела от TNFR (TNF receptor) или TLR3. Для изучения механизма, благодаря которому ВПГ-1 индуцирует некроз, авторы решили идентифицировать белки, которые связываются с RIP3 после вирусного заражения. Методом иммунопреципитации и масс-спектрометрического анализа было продемонстрировано, что с RIP3 взаимодействует большая субъединица вирусной рибонуклеотид редуктазы (называемая ICP6). Как выяснилось далее, ICP6 содержит RHIM-подобный домен, связывающийся с аналогичным доменом белка RIP3. Путем ретровирусной экспрессии ICP6 было установлено, что активность ICP6 достаточна, чтобы вызвать RIP3/MLKL-зависимый некроз. Важно отметить, что в группе трансгенных мышей с инактивированным геном RIP3 выживаемость при заражении ВПГ-1 резко снижалась, по сравнению с контрольной группой, и как показало иммуногистохимическое исследование, у трансгенных животных повышалась экспрессия вирусных маркеров. Таким образом, в опубликованной работе продемонстрирована важная роль RIP3-зависимого некроза в контроле распространения ВПГ-1. В работе приведены явные доказательства того, что программируемый некроз обладает важными физиологическими функциями в защите организма от патогенного воздействия.

И.Н. Шандарин

## Генетический анализ фенотипической гетерогенности и антиципации при синдроме предрасположенности к развитию злокачественных опухолей Ли–Фраумени

Whole-genome sequencing analysis of phenotypic heterogeneity and anticipation in Li–Fraumeni cancer predisposition syndrome. Hany Ariffin, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15497–15501.

Синдром Ли–Фраумени — генетическое заболевание, проявляющееся в семейной предрасположенности к злокачественным опухолям, возникающим в детском, подростковом возрасте или у взрослых. Синдром вызывает мутация по гену *TP53*, продуктом которого является опухолевый супрессор. Фенотипические проявления синдрома Ли–Фраумени очень разнородны, особенно в случаях, когда он охватывает несколько поколений. В частности, было отмечено, что развитие опухоли при этом синдроме от поколения к поколению ускоряется, и была высказана гипотеза, что это связано с накоплением в клетках зародышевой линии вариаций числа копий генов (CNV). Группа ученых решили исследовать реальную генетическую основу этих изменений. Для этого были секвенированы и изучены полные геномы 13 человек, принадлежащих к двум поколениям пораженной синдромом Ли–Фраумени семьи из Малайзии. Показано, что причиной заболевания у них была вставка в гене *TP53* размером в шесть пар нуклеотидов. Никаких возникших *de novo* вариаций числа копий генов во втором поколении, по сравнению с первым, обнаружено не было. Эти данные согласуются с результатами изучения синдрома на экспериментальной модели, а именно на мышах; при этом было показано, что передача из поколения в поколение дефектного гена, гомологичного человеческому *TP53*, не приводит к появлению новых вариаций числа копий генов у потомства. С другой стороны, анализ родословных 1771 человека, каждый из которых являлся заведомым носителем мутантного гена *TP53*, не подтвердил гипотезу, согласно которой в ряду поколений усиливается эффект мутации. И даже наоборот — в семьях, где синдромом Ли–Фраумени поражено несколько поколений, людям более поздних поколений свойственно в среднем скорее запаздывающее начало злокачественных новообразований, нежели более раннее. Случаи же более раннего дебюта злокачественных новообразований в следующем поколении, по сравнению с предшествующим, связаны, скорее всего, с тем, что на переходе между этими поколениями родитель, не являющийся носителем мутации *TP53*, мог внести в геном аллели других генов, которые в сочетании с мутантным *TP53* усиливают восприимчивость к злокачественным опухолям. Так что причиной усиления эффекта является не дальнейшее изменение мутировавшего гена *TP53*, а смешение с другими генами, приводящее к разрушению устойчивого к злокачественным опухолям генотипа. Эти «другие» гены (пока еще не идентифицированные) можно считать генами-модификаторами.

С.А. Ястребов

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Расщепление центрального домена ИЛ-33 протеазами тучных клеток приводит к усилению активации врожденных лимфоидных клеток группы 2

Central domain of IL-33 is cleaved by mast cell proteases for potent activation of group-2 innate lymphoid cells. Emma Lefrançois, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15502–15507.

Интерлейкин 33 (ИЛ-33) — цитокин семейства ИЛ-1, опосредующий свое действие через белок ST2 (известный также как «интерлейкин 1 рецептор-подобный 1») и индуцирующий экспрессию цитокинов и хемокинов различными иммунными клетками, включая тучные клетки, базофилы, врожденные лимфоидные клетки группы 2 (ILC2) и др. В исследованиях показано, что ИЛ-33 играет важную роль во врожденных иммунных реакциях 2-го типа и врожденном аллергическом воспалении дыхательных путей, а также атопическом поражении кожи, глистных инвазиях и поражении легких вирусом гриппа. Несмотря на продвижение в вопросе функций, о механизмах регуляции активности ИЛ-33 известно немного. Данный интерлейкин состоит из 270 аминокислотных остатков, он локализуется в эндотелии и в эпителиальных клетках барьерных структур. ИЛ-33 может высвобождаться во внеклеточное пространство при повреждении или некрозе клеток, а поэтому предполагают, что его функцией является предупреждение иммунной системы об опасности повреждения тканей при травме или инфекции. В ходе данного исследования установлено, что активированные тучные клетки подвергают обработке молекулу ИЛ-33 с образованием соединений с молекулярной массой 18–21 кДа. Затем эти соединения были идентифицированы как пять зрелых форм ИЛ-33, образуемых с помощью протеаз тучных клеток: образуемые химазой тучных клеток ИЛ-33<sub>109–270</sub> и ИЛ-33<sub>95–270</sub>; образуемые триптазой тучных клеток ИЛ-33<sub>107–270</sub>, ИЛ-33<sub>79–270</sub> и ИЛ-33<sub>72–270</sub>. Более подробное их изучение показало, что зрелые формы ИЛ-33, образуемые протеазами тучных клеток, более активны, чем полная последовательность ИЛ-33; зрелые формы ИЛ-33<sub>109–270</sub>, ИЛ-33<sub>107–270</sub> и ИЛ-33<sub>95–270</sub> являются мощными активаторами ILC2; зрелые формы *in vivo* являются мощными индукторами врожденного иммунного ответа 2-го типа. Данный интерлейкин индуцирует массивную экспансию ILC2 и эозинофилов в легких, а также повышение секреции ИЛ-5 и ИЛ-31 в легких и жидкости, получаемой при бронхо-альвеолярном лаваже. При экспериментальном аллергическом воспалении верхних дыхательных путей добавление ингибитора триптазы приводит к уменьшению эозинофильного поражения верхних дыхательных путей. Совокупно эти результаты показывают, что расщепление полной последовательности ИЛ-33 протеазами тучных клеток может представлять собой важный этап активации врожденного иммунного ответа 2-го типа *in vivo*. Таким образом, влияние на расщепление/активацию ИЛ-33 протеазами тучных клеток может уменьшать опосредованные ИЛ-33 реакции 2-го типа при аллергической бронхиальной астме и других типах аллергического воспаления (аллергическом рините, атопическом дерматите). Ингибиторы, мишенью для которых является центральный домен активации ИЛ-33, могут быть эффективны при других воспалительных заболеваниях.

В.В. Пожарский

## Образование трубочек фагосомами в дендритных клетках, опосредованное TLR-рецепторами, способствует взаимодействию фагосом для улучшения презентации антигенов МНС-II

TLR-dependent phagosome tubulation in dendritic cells promotes phagosome cross-talk to optimize MHC-II antigen presentation. Adriana R. Mantegazza, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15508–15513.

Дендритные клетки фагоцитируют крупные частицы в очагах инфекции и разрушают их внутри созревающих фагосом. Фагосомы дендритных клеток составляют также основу распознавания сигнала рядом рецепторов, например Toll-подобными (TLR-рецепторы), и представляют собой сайты образования комплексов молекул МНС-II с презентруемыми пептидами. Известно, что сигнальные пути с участием TLR-рецепторов и фагосом способствуют презентации фагоцитированного антигена, однако остаются неизвестными механизмы этой стимуляции и доставки на поверхность клетки комплексов антигена и МНС-II из фагосом. Авторы данного исследования показали, что в дендритных клетках фагосомы на поздних стадиях созревания выпячивают многочисленные длинные трубочки: процесс начинается через час после фагоцитоза, и через 2–3 часа число трубочек и их длина достигают максимума. От каждой фагосомы отходят 2–6 трубочек длиной 6–8 мкм. Через 6 часов процесс замедляется. Сходные результаты были получены при фагоцитозе *Escherichia coli*, экспрессирующей EGFP. Для исследования связи формирования фагосомальных трубочек и протеолиза дендритные клетки обрабатывали ингибитором протеолиза 3-метиладенином. Это воздействие ингибировало образование трубочек, но в меньшей степени, чем обработка IRAK-1/4 (ингибитор MyD88-зависимого сигнального пути) или непосредственное подавление экспрессии гена MyD88 (белок, участвующий в стимуляции TLR-рецепторов и секреции цитокинов). Обработка клеток нокодазолом, деполимеризующим микротрубочки, или латрункулином В, дестабилизирующим актин, блокировала образование фагосомальных трубочек и препятствовала деградации фагоцитируемых частиц. Таким образом, фагосомальные трубочки формируются за счет интактных микротрубочек и актинового цитоскелета, а также MyD88-зависимой передачи сигнала от фагосом к TLR-рецепторам, причем их формирование не зависит от образования фаголизосом и обширного протеолиза. Нокаут гена Myd88 и обработка ингибитором IRAK-1/4, нокодазолом и латрункулином В не оказали заметного влияния на транспорт презентированного антигена. Показано, что фагосомальные трубочки не образуют контактов с мембраной клетки. Таким образом, они не являются необходимыми для доставки комплексов МНС-II и пептидов на мембрану. Однако обработка клеток ингибиторами формирования фагосомальных трубочек нарушает обмен молекулами между фагосомами, что говорит об участии трубочек в этом процессе. Так, они улучшают презентацию антигена молекулами МНС-II, что проявляется в усилении пролиферации Т-лимфоцитов, экспрессии ими CD69 и секреции ИЛ-2. Полученные результаты позволяют охарактеризовать фагосомальные трубочки как уникальный адаптивный механизм системы фагоцитоза, связывающий врожденный и приобретенный иммунитет.

А.Л. Братцева

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Активация инфламмасом приводит к опосредованному каспазой-1 повреждению митохондрий и блокированию аутофагии

Inflammasome activation leads to Caspase-1–dependent mitochondrial damage and block of mitophagy. Jiujiu Yu, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15514–15519.

Инфламмосомы — внутриклеточные сенсоры, связывающие распознавание возбудителей и клеточного стресса с активацией каспазы 1, с последующим созреванием интерлейкинов 18 и ИЛ-1 $\beta$ , и в конечном итоге, характерной для воспаления пироптотической гибелью клетки. Авторы данной работы показали, что инфламмосомы, содержащие белки AIM2 и NLRP3, запускают повреждение митохондрий, опосредованное каспазой 1. В исследовании использовали костномозговые макрофаги, активированные липополисахаридами. Непосредственно после обработки АТФ выработка активных форм кислорода (АФК) усилилась в макрофагах дикого типа и мутантах с нокаутами генов NLRP3 или каспаз 1 и 11, однако через некоторое время выработка АФК в мутантных клетках замедлилась, что говорит о частичной зависимости этого процесса от NLRP3. Обработка клеток красителями митохондрий показала, что гиперполяризация мембраны происходит независимо от NLRP3 (так как наблюдается при всех генотипах), тогда как последующая деполяризация напрямую зависит от инфламмосом и наблюдается только у дикого типа. Обработка АТФ в отсутствие активации инфламмосом лишь ненамного усилила выработку АФК и не вызвала деполяризацию мембраны митохондрий, что подтверждает необходимость активации инфламмосом для этих процессов. Активация AIM2-инфламмосом введением ДНК также способствовала выработке АФК и набуханию митохондрий у дикого типа. Активация инфламмосом индуцировала выход цитохрома с в цитозоль, что говорит об увеличении проницаемости внешних мембран митохондрий. Окрашивание TMRM выявило зависимость деполяризации мембран митохондрий от каспазы 1. Иммунофлуоресцентная микроскопия показала, что при активации AIM2-инфламмосом каспаза 1 запускает различные пути, приводящие к распаду митохондриальной сети. Только в клетках, экспрессирующих каспазу 1, активация инфламмосом индуцировала пироптоз. При криопирин-ассоциированном периодическом синдроме (аутоиммунные заболевания, характеризующиеся пониженным порогом активации инфламмосом вследствие мутаций гена Nlrp3) в активированных макрофагах и моноцитах наблюдалось набухание митохондрий и выработка интерлейкина 1L1- $\beta$ , однако при добавлении ингибитора каспазы 1 VX765 эти эффекты устранялись, что говорит о роли каспазы 1 в развитии этого заболевания. Мутационный анализ показал, что каспаза 1 ингибирует митофагию — деградацию поврежденных митохондрий. Отчасти это явление обусловлено расщеплением основного регулятора митофагии Parkin AIM2-инфламмосомами с участием каспазы 1. В отсутствие этого фактора усиленный процесс повреждения митохондрий способствует пироптозу, что выражается в повышении проницаемости мембран и секреции молекул-образов опасности DAMP.

А.Л. Братцева

## XAF1 направляет апоптотическое переключение белка p53 посредством активации HIPK2 и ZNF313

XAF1 directs apoptotic switch of p53 signaling through activation of HIPK2 and ZNF313. Min-Goo Lee, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15532–15537.

Связанный с X-связанным ингибитором апоптоза (XIAP) фактор 1 (XAF1) — опухолевый супрессор, который часто инактивируется во многих случаях злокачественных новообразований у человека. Опухолевый супрессор p53 вызывает широкий ряд цитостатических и цитотоксических реакций в ответ на внутреннюю и внешнюю стимуляцию, приводящих к остановке клеточного цикла, репарации ДНК, апоптозу или старению. Выбор p53 между жизнью и смертью зависит от его способности переключаться на определенную подгруппу генов, что, в свою очередь, зависит от множества молекулярных механизмов. Авторы изучили активатор XAF1, действующий по механизму обратной связи и являющийся ключевым в определении направленности эффектов p53. В результате исследования было установлено: петля p53–XAF1 опосредует переключение на апоптоз белка p53; XAF1 стабилизирует p53 путем прямого связывания с N-концевым доменом, насыщенным пролином; XAF1 оказывает влияние на связывание с MDM2 и убиквитинирование p53; XAF1 стимулирует фосфорилирование серина в положении 46 белка p53 посредством активации HIPK2; XAF1 защищает убиквитинирование HIPK2 путем антагонистического действия на активность Siah 2 E3 лигазы. XAF1 стимулирует деградацию p21<sup>WAF1</sup> через активацию ZNF313; переход между изоформами XAF1 разрывает петлю обратной связи между p53 и XAF1 в злокачественных клетках; регуляция с помощью петли обратной связи p53–XAF1 часто бывает разорвана в злокачественных клетках у человека. В условиях цитостатической нагрузки MDM2 посредством отрицательной обратной связи ограничивает активность p53 в отношении остановки роста, тогда как в ответ на апоптотическую нагрузку выходит из этой петли обратной связи, быстро накапливаясь. XAF1 конкурирует с MDM2 за N-концевой регион p53, создавая физическое препятствие для взаимодействия между MDM2 и p53. Петля обратной связи p53–XAF1 играет ключевую роль в апоптотическом переключении сигнального белка p53. Таким образом, XAF1 контролирует опосредованную p53 судьбу клетки путем ускорения опосредованного p53 апоптоза, а также препятствуя опосредованной p53 остановке клеточного цикла. XAF1 связывается с p53 через домен ZF5, но регуляция p53 с помощью XAF1 опосредована совместным действием доменов ZF5, ZF6 и ZF7. При злокачественных опухолях полная последовательность последовательности транскрипта XAF1A инактивируется, тогда как содержание укороченной последовательности, напротив, повышается. Эта последовательность ZFA1C лишена доменов ZF6 и ZF7 и не способна действовать через оси обратной связи Siah2–HIPK2 и ZNF313–p21<sup>WAF1</sup>. Поэтому XAF1 не способен образовать регуляторную петлю с p53, что приводит, по сравнению с XAF1A, к ослаблению подавляющей рост активности. Переход между изоформами ZAF1 обеспечивает избирательное выживание и преимущественный рост опухолевых клеток и, таким образом, вносит вклад в прогрессирование злокачественных опухолей.

В.В. Пожарский

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Ожирение ускоряет эпигенетическое старение печени человека

Obesity accelerates epigenetic aging of human liver. Steve Horvath, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15538–15543.

В данном исследовании для изучения связи между индексом массы тела и метилированием ДНК в 1215 образцах крови, печени, мышц и жировой ткани был использован эпигенетический маркер старения (так называемые эпигенетические часы). Этот метод основан на определении уровня метилирования ДНК. Вычисляемый по статусу метилирования возраст во всех образцах находился в прямой линейной зависимости от хронологического возраста, что позволяло рассчитать эпигенетический возраст в годах. Таким образом, удалось выявить значительную корреляцию индекса массы тела и эпигенетического возраста, причем исключительно в образцах печени. В среднем, эпигенетический возраст увеличивался на 3,3 года с увеличением индекса массы тела на 10 кг/м<sup>2</sup>. Скорее всего, наблюдаемое старение печени связано не с патологией печени (неалкогольный жировой гепатоз или неалкогольный стеатогепатит), а с иными факторами. Во-первых, корреляция индекса массы тела с эпигенетическим старением наблюдалась как в присутствии, так и в отсутствие в выборке больных. Во-вторых, не было обнаружено корреляции между старением и патологическими эффектами патологии печени (жировым перерождением, фиброзом и др.). В-третьих, ковариация индекса массы тела и эпигенетического возраста сохраняется даже с учетом хронологического возраста и патологических процессов. Другие факторы риска заболеваний печени также, вероятно, не вносят вклад в соотношение индекса массы тела и эпигенетического старения, так как больные вирусным гепатитом и гемохроматозом, а также лица с алкогольной зависимостью в исследовании не участвовали. Курение и сахарный диабет 2 типа также не вносили вклад в эпигенетическое старение. Оценка уровня мРНК различных генов в стареющей печени показала, что 378 генов (регулирующие обмен нуклеозилтрифосфатазы, клеточную адгезию, активность ГТФаз и заживление ран) экспрессируются избыточно, а 279 генов недостаточно. Многие из них участвуют в окислительном фосфорилировании и транспорте электронов, что свидетельствует в пользу гипотезы о молекулярном механизме старения, затрагивающем эти гены. Для точного определения причинно-следственных связей наблюдаемых закономерностей потребуются дальнейшие исследования. В течение 9 месяцев после резкой потери веса при бариатрических операциях метилирование ДНК сохранялось, что говорит о необратимости эпигенетического старения в этом периоде. Полученные данные согласуются с гипотезой о связи ожирения и ускоренного старения и говорят о возможной связи эпигенетического старения печени и патологических процессов, сопутствующих ожирению, таких как инсулинорезистентность или рак печени.

А.Л. Братцева

## Описание взаимодействия между вирусом папилломы человека и геномом человека при первичных злокачественных опухолях головы и шеи

Characterization of HPV and host genome interactions in primary head and neck cancers. Michael Parfenov, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15544–15549.

Опухоли головы и шеи (ОГШ) — гетерогенная группа опухолей, характеризующая общим анатомическим источником. Большинство этих опухолей развиваются из слизистых оболочек и классифицируются как плоскоклеточный рак головы и шеи (ПКСРГШ), который находится на шестом месте в мире среди причин смерти от злокачественных опухолей и наиболее часто связан с инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ). В предшествующих исследованиях показано, что подгруппа опухолей головы и шеи содержит последовательности ВПЧ и демонстрирует отличительные биологические и клинические признаки. Критическим этапом на пути прогрессирования от инфицирования до злокачественного перерождения клетки является интеграция вирусной ДНК в геном клетки-хозяина. В рамках данного исследования изучена группа из 279 случаев злокачественных опухолей головы и шеи. Исследование интеграции ВПЧ в геном показало, что в 25 из 35 случаев интеграция произошла в регионах 1–16 генома человека; при этом всего наблюдалось 103 точки прорыва. Из более чем половины интеграционных точек прорыва 60% возникли в микрогомологичных регионах (1–10 пар оснований) вирусного и человеческого геномов, и неслучайно, что во всех случаях, кроме одного, при интеграции оставались интактными, как минимум, гены E6 и E7 ВПЧ, кодирующие главные одноименные онкопротеины, действующие на множество клеточных процессов, включая инактивацию p53 и белка ретинобластомы (Rb). В ходе исследования также было установлено, что интеграция ВПЧ сопровождается соматическими изменениями в ключевых опухолевых генах и обладает специфической характеристикой метилирования. Авторы продемонстрировали, что дополнительно к экспрессии вирусных белков E6 и E7 ВПЧ, вероятно, опосредует туморогенез путем изменения генома хозяина в местах интеграции с помощью таких механизмов, как генерация измененных транскриптов, разрушение опухоль-супрессорных генов, высокий уровень амплификации ДНК и межхромосомные перестройки. Особо следует отметить, что не все опухоли с интегрированным ВПЧ демонстрировали усиленную экспрессию вирусных онкопротеинов E6 и E7. Фактически, как минимум, семь образцов, в которых обнаруживалась вирусная интеграция, продемонстрировали характеристики экспрессии ВПЧ, аналогичные интеграционно-негативным опухолям. Хотя повышенные уровни белков E6 и E7 считаются обязательными для развития ВПЧ-злокачественного фенотипа, в некоторых случаях ВПЧ-инфекция и последующая интеграция могут запускать туморогенез с помощью других механизмов. Дальнейшее изучение отличительного характера метилирования генома, возможно, будет способствовать открытию независимых от интеграции механизмов туморогенеза.

В.В. Пожарский

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Противоположность сигналов меланопсин-опосредованных фоторецепторных клеток и S-колбочек в реакции зрачков человека на свет

Opponent melanopsin and S-cone signals in the human pupillary light response. Manuel Spitschan, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15568–15572.

Наши глаза воспринимают яркий свет посредством трех типов колбочек: L-колбочек, M-колбочек и S-колбочек. Также в этом восприятии участвуют недавно открытые меланопсин-содержащие фоточувствительные ганглиозные клетки. Эти клетки активны при интенсивности света, соответствующей интенсивности дневного. Сигналы от колбочек комбинируются как аддитивно, так и оппозиционно, что создает восприятие общей освещенности и цвета. Похожие механизмы, по-видимому, работают при осуществлении контроля за реакцией зрачков на свет. Однако неизвестно, каков относительный вклад меланопсин-опосредованных клеток и S-колбочек, учитывая их перекрывающуюся коротко-волновую спектральную чувствительность; как S-колбочки, так и меланопсин-опосредованные клетки реагируют на голубой (коротковолновый) свет; как меланопсин взаимодействует с колбочками в достижении зрительной функции. В данной работе измеряли согласованный зрачковый рефлекс у испытуемых (n=16), которые наблюдали синусоидальные модуляции светового спектра на двух частотах мерцания: 0,05 и 0,5 Гц. Модуляции стимулов были подобраны таким образом, чтобы воздействовать на специфические фоторецепторы. Колбочки и меланопсин-опосредованные клетки имеют разную, но вместе с тем перекрывающуюся спектральную чувствительность. Таким образом, несмотря на перекрытие можно так подобрать состав светового спектра, что поглощение фотонов будет одинаковым для всех классов фоторецепторов, за исключением одного. Независимые модуляции были подобраны для меланопсин-опосредованных клеток, S-колбочек, M- и L-колбочек вместе (M+L). Оценка средней реакции зрачков на свет для всех циклов модуляции на частоте стимула показала как на уровне отдельных испытуемых, так и на уровне групповых данных, что L+M-направляемые и меланопсин-направляемые модуляции вызывают реакцию зрачка одинаковой фазы. Модуляция S-колбочек вызвала реакции с другой фазой. На высокой частоте (0,5 Гц) меланопсин-вызванные и L+M-вызванные реакции зрачка совпадали по фазе. На низкой частоте (0,05 Гц) L+M-вызванные и меланопсин-вызванные реакции становились десинхронизованными по фазе. Проверка фазовых отношений вызываемых реакций показала, что меланопсин-опосредованные сигналы суммируются с L+M-опосредованными сигналами, но являются противодействующими с сигналами, опосредованными S-колбочками при контроле реакции зрачков на свет. Оппозиционная направленность S-колбочек обнаруживается в кажущемся парадоксальным расширении зрачка при увеличении количества поглощенных фотонов S-колбочками. Этот неожиданный результат объясняется нейрофизиологическими свойствами фоторецепторных клеток. Полученные результаты могут иметь значение для клинической практики, поскольку известно, что поглощение голубого света имеет значение при депрессии и нарушениях сна.

О.Е. Сварник

## Роль пируваткиназы и аспартат-глутаматного переносчика в метаболических связях между нейронами и глиальными клетками сетчатки

Pyruvate kinase and aspartate-glutamate carrier distributions reveal key metabolic links between neurons and glia in retina. Ken J. et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15579–15584.

Симбиотические (как их часто называют) отношения нейронов с глиальными клетками могут предполагать глубокую физиологическую взаимозависимость. Биохимики показали, что мюллеровские клетки сетчатки человека (самые многочисленные представители ретиальной глии) обладают специфической недостаточностью ряда белков. Этим клеткам свойственна нехватка фермента пируваткиназы и глутамат-аспартатного переносчика (AGC1). Первое означает, что в мюллеровских клетках нарушен гликолиз, и это ведет к недостатку лактата; второе означает недостаток в мюллеровских клетках аспартата и, соответственно, глутамата, который из него синтезируется. Однако эти недостатки метаболизма глиальных клеток могут компенсироваться благодаря взаимодействию с нейронами, от которых мюллеровские клетки способны получать метаболиты. Фоторецепторные нейроны сетчатки, в противоположность мюллеровским клеткам, активно экспрессируют и ген AGC1, и ген одной из изоформ пируваткиназы. Причем эта изоформа (она называется M2) обычно используется при аэробном гликолизе в пролиферирующих клетках, а также в клетках опухолей. Энергетический метаболизм сетчатки позвоночных ближе к метаболизму опухолей, чем к метаболизму мозга. Мюллеровские клетки компенсируют свои метаболические особенности, получая лактат и аспартат из нейронов, с которыми они тесно взаимодействуют (мюллеровские клетки — это, по сути, специализированные астроциты). Функция белка AGC1 в нейронах заключается в переносе аспартата из матрикса митохондрий в цитоплазму. Затем этот аспартат транспортируется в мюллеровскую клетку, там превращается в глутамат, а потом и в глутамин, который переносится обратно в нейрон. А в нейроне из глутамин может, в частности, вновь синтезироваться глутамат, который служит в фоторецепторных клетках нейромедиатором. Но вот синтез глутамин — это биохимическая «специализация» именно мюллеровских клеток. Что касается лактата, то он передается мюллеровским клеткам, во-первых, в качестве источника энергии (при неполноценном гликолизе это им необходимо) и, во-вторых, в качестве одного из субстратов реакции синтеза того же глутамата. Сама же недостаточность ферментов гликолиза в мюллеровских клетках, видимо, тоже имеет адаптивный смысл: это позволяет использовать промежуточные продукты гликолиза в реакциях анаболизма; последнее важно, потому что мюллеровские клетки играют в сетчатке важную структурную роль, но это и делает их энергетически зависимыми от соседних нервных клеток.

С.А. Ястребов

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Мутации в «горячей точке» супероксиддисмутазы G93 способствуют агрегации, воспроизводя клинический фенотип бокового амиотрофического склероза

Aggregation propensities of superoxide dismutase G93 hotspot mutants mirror ALS clinical phenotypes. Ashley J. Pratt, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. E4568–E4576.

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — смертельное нейродегенеративное заболевание человека. В пораженных клетках наблюдаются изменения белковой структуры фермента Cu,Zn-супероксиддисмутазы (СОД). Этот фермент-антиоксидант представляет собой димер, в каждой субъединице которого присутствует ион меди и ион цинка. Известно, что мутантные СОД нейронов и нервной ткани больных формируют агрегаты. Предполагается, что мутации, снижающие стабильность структуры фермента, могут нарушать сборку и приводить к агрегации, способствуя развитию БАС. Одной из «горячих точек» (часто встречающихся) мутаций фермента при БАС является глицин в положении 93 (G93). Продемонстрировано, что кинетика агрегации G93-мутантов СОД в условиях, приближающихся к физиологическим и способствующих агрегации, через 30 ч значительно отличалась от кинетики фермента дикого типа. Показано, что структура мутантных ферментов менее компактна и отличается большей гибкостью по сравнению с диким типом. Кроме того, наблюдали зависимость: чем тяжелее степень заболевания (что зависит от типа G93-мутации), тем выше склонность фермента к агрегации. Используя масс-спектрометрию с индуктивно связанной плазмой, а также ЭПР-спектроскопию, исследователи установили факторы, определяющие G93-фенотип. Обнаружено, что недостаток ионов меди в мутантных СОД способствовал их агрегации пропорционально степени тяжести БАС, с которой ассоциировалась G93-мутация. При этом в физиологических условиях G93-мутации не препятствовали включению или удержанию в структуре фермента ионов меди. Но в дестабилизирующих условиях высвобождение меди мутантами происходило легче, чем у фермента дикого типа. Кроме того, наблюдали более широкое распределение по расстояниям между ионами меди из каждой субъединицы мутантных СОД по сравнению с этой величиной для дикого типа. Это указывает на повышенную гибкость димера и/или доступность динамических конформаций мутантов в отсутствие агрегации. Таким образом, полученные результаты соотносятся с гипотезой о дестабилизации структуры супероксиддисмутазы как причине агрегации и прогрессирования бокового амиотрофического склероза. Это, в свою очередь, может быть использовано для оценки тяжести заболевания и выбора терапевтической стратегии.

Н.С. Петрова

## Расположение складок Sup35p прионного домена инфекционного амилоида в виде параллельной $\beta$ -структуры

Locating folds of the in-register parallel  $\beta$ -sheet of the Sup35p prion domain infectious amyloid. Anton Gorkovskiy, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. E4615–E4622.

Прионы — инфекционные белки, образующие амилоидные нитевидные полимерные структуры, преимущественно содержащие  $\beta$ -складчатую структуру и способные к самораспространению. Образование амилоидных фибрилл является причиной возникновения многих тяжелых заболеваний у человека: амилоид A $\beta$ 40 (болезнь Альцгеймера), амилин/IAPP (сахарный диабет 2 типа), альфа-синуклеин (болезнь Паркинсона),  $\beta$ 2-микроглобулин (амилоидоз) и др. Одна из отличительных черт прионов — существование множества вариантов одного и того же белка. При этом каждый вариант представляет собой определенную конформацию прионного белка и способен относительно стабильно размножаться с помощью особого механизма копирования этой конформации. В настоящей работе авторы исследовали прион [PSI<sup>+</sup>], являющийся амилоидом фактора терминации трансляции Sup35p из *Saccharomyces cerevisiae*. Этот прион характеризуется существованием множественных вариантов белка *in vivo* и формированием гетерогенных полиморфных амилоидов в условиях *in vitro*. Белок Sup35p состоит из обогащенного остатками глутамина и аспарагина N-концевого домена (1–123), среднего M-домена (124–253) и C-концевого домена, включающего в себя аминокислотные остатки 254–685 и ответственного за терминацию трансляции. Прионовый домен (Sup35NM) включает в себя N-концевой домен и часть M-домена. Авторы путем точечных замен аминокислотных остатков в N-доме на остатки изолейцина получили набор вариантов амилоида, содержащих меченый <sup>13</sup>C-атом карбонильной группы в остатке изолейцина. Показано, что архитектура амилоида прионного домена дрожжевого белка Sup35p представляет собой свернутую, строго выстроенную параллельную  $\beta$ -складчатую структуру. На основании полученных результатов авторы предложили молекулярный механизм, лежащий в основе наследования конформации и существования множественных наследуемых вариантов прионов. Они полагают, что только нахождение в строго выстроенной друг под другом параллельной  $\beta$ -складчатой структуре обеспечивает возникновение взаимодействий между боковыми цепями идентичных аминокислотных остатков: водородных связей между боковыми цепями остатков глутамина, аспарагина, серина или треонина или гидрофобных взаимодействий между боковыми цепями фенилаланина, тирозина, триптофана, изолейцина, лейцина или валина. По мнению авторов, эти взаимодействия благоприятствуют дальнейшему распространению уже существующей конформации. Благодаря этим взаимодействиям, прионный домен молекулы, присоединяющейся к концу филамента, приобретает такую же конформацию, какую имеет предыдущая молекула. Вследствие этого вновь присоединившаяся молекула имеет складки и петли в тех же позициях, что и другие молекулы в этом филаменте. Предложенный в настоящей работе механизм является первой попыткой объяснения феномена копирования белковой конформации.

И.М. Мохосоев



# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Селезенка поддерживает пул подобных врожденным В-лимфоцитов в белой жировой ткани, защищающих от резистентности к инсулину, обусловленной ожирением

Spleen supports a pool of innate-like B cells in white adipose tissue that protects against obesity-associated insulin resistance. Lan Wu, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. E4638–E4647.

Накопление жира в организме приводит к воспалительному процессу низкой интенсивности и ряду заболеваний, главным образом, инсулинорезистентности и сахарному диабету 2 типа. В висцеральной белой жировой ткани присутствует особый тип В-лимфоцитов, отвечающих на сигналы компонентов врожденного иммунитета и регулирующих воспалительный ответ путем выработки медиаторов, например, противовоспалительного цитокина интерлейкина 10. В данном исследовании изучено взаимодействие этих В-лимфоцитов с их аналогами в брюшной полости и селезенке при экспериментальном ожирении у мышей. Значительное число таких В-лимфоцитов, экспрессирующих CD5 и обладающих профилем экспрессии маркеров, нетипичным для недавно обнаруженных естественных регуляторных В-лимфоцитов жировой ткани, обнаруживается в белой жировой ткани здоровых животных. Как и их аналоги в брюшной полости и селезенке, CD5<sup>+</sup> В-лимфоциты в белой жировой ткани вырабатывали ИЛ-10 при активации липополисахаридами. У них отмечалось высокое содержание IgM, секретируемого *in vitro* даже в отсутствие внешних стимулов. При стимуляции липополисахаридами они вырабатывали колониестимулирующий фактор макрофагов GM-CSF. Источником этих CD5<sup>+</sup> В-лимфоцитов при ожирении, вероятно, является селезенка. У мышей с ожирением содержание CD5<sup>+</sup> В-лимфоцитов на грамм в селезенке и на единицу объема крови было выше, чем у контрольных животных. После 12-недельной диеты они вырабатывали ИЛ-10 так же эффективно, как и здоровые мыши, а после 4-недельной более эффективно. Было показано, что при ожирении потребность увеличивающейся жировой ткани в CD5<sup>+</sup> В-лимфоцитах превышает их поступление, а среда жировой ткани нарушает их функции. Так, при 12-недельной диете с высоким содержанием жиров снизилась частота раннего апоптоза CD5<sup>+</sup> В-лимфоцитов, но среди них наблюдалось много клеток, погибших в результате повреждений мембраны. Отмечалось подавление синтеза ИЛ-10 *in vitro*. Удаление пула CD5<sup>+</sup> В-лимфоцитов при спленэктомии усугубило сопутствующую ожирению инсулинорезистентность. После 10-недельной жировой диеты в белом жире мышей без селезенки было обнаружено повышенное содержание провоспалительных макрофагов, снизился уровень транскрипции гена адипонектина. Пересадка CD5<sup>+</sup> В-лимфоцитов от нормально питавшихся мышей, напротив, улучшила чувствительность к инсулину уже через 15 минут. При пересадке CD5<sup>+</sup> В-лимфоциты мигрировали преимущественно в белую жировую ткань. Дополнительные эксперименты с пересадкой клеток продемонстрировали определяющую роль ИЛ-10 в отношении защиты от инсулинорезистентности, так как введение IgM мышам с ожирением не оказало протекторного действия и не повлияло на их чувствительность к инсулину, в отличие от пересадки клеток.

А.Л. Братцева

## Молекулярные основы антиген-презентирования микобактериальных жировых антигенов с помощью CD1c и их распознавания $\alpha\beta$ Т-лимфоцитами

Molecular basis of mycobacterial lipid antigen presentation by CD1c and its recognition by  $\alpha\beta$  T cells. Sobhan Roy, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. E4648–E4657.

Молекулы CD1 человека — антиген-презентирующие белки, захватывающие и показывающие Т-лимфоцитам жировые антигены. Эти белки разделяют в зависимости от их геномной организации, голомогичности и функций на три группы: в первую входят CD1 a,b и c; во вторую — d, работа которых известна лучше всего; в третью — e. Эти группы молекул отличаются друг от друга по структуре их антиген-связывающих карманов, которые и опосредуют высокоточную направленность узнавания агентов. Более того, каждый белок CD1 показывает свой профиль экспрессии генов и соответствующих внеклеточных конструкторов, а также распространение в организме, что еще больше повышает специфичность работы иммунитета. В частности, CD1c имеют максимальную плотность расположения на миелоидных дендритных клетках и в маргинальных зонах В-клеток. Они презентуют некоторые микобактериальные или синтетические жировые антигены, имеющие ключевой структурный мотив — метилированные алкильные цепи. В числе этих антигенов есть синтетические маннозил-фосфодоликолы, родственные по структуре микобактериальному маннозил- $\beta$ 1-фосфомикокетиду (МФМ) и описанному недавно фосфомикокетиду (ФМ). МФМ связывается с A<sup>1</sup>-карманом CD1c, а головная группа маннозы становится доступной для антиген-распознающего рецептора Т-лимфоцита (ТКР). Предполагается, что антиген-презентирующие клетки (АПК) подвергают процессингу гликозилированные антигены, такие как МФМ, а презентуют Т-лимфоцитам — дегликозилированные, такие как ФМ. Кроме того, человеческие CD1c презентуют еще и липопептидные антигены и сульфатиды человеческого  $\alpha\beta$  Т-лимфоцитам. Необычные метильные ответвления, связанные с микокетидными антигенами, синтезируются поликетид-синтазой 12 (пкс12), служащей молекулярным маркером *Mycobacterium tuberculosis* и необходимой для их вставки в антиген-связывающий карман CD1c. CD1c-реактивные клетки были обнаружены в крови здоровых людей, а в значительно больших концентрациях — в крови больных туберкулезом. Несмотря на многочисленные данные об участии этого белка в иммунном ответе, связывание ТКР с CD1c и молекулярные основы распознавания ТКРми микобактериальных антигенов еще не изучены. Исследования на линии клеток человека показали, что CD1c взаимодействует с обоими типами Т-лимфоцитов ( $\alpha\beta$  и  $\gamma\delta$ ), а тетрамеры CD1c-ФМ детектируют популяции Т-клеток в крови больных туберкулезом, исходя из чего предположили, что рост популяций Т-лимфоцитов в ответ на узнавание CD1c служит показателем иммунного ответа *in vivo*. Ранее считалось, что CD1c-реактивные ТКР абсолютно специфичны либо к МФМ, либо к ФМ, но авторы работы выяснили, что они могут связывать оба типа антигенов. На силу связывания влияют определенные аминокислотные остатки в участках CD1c, взаимодействующие с ТКР.

А.И. Ташкеев

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Специфический для фибробластов сигнальный путь Trl2-Cox-2-PGE2 связывает врожденную чувствительность с гомеостазом эпителия кишечника

Intestinal myofibroblast-specific Trl2-Cox-2-PGE2 pathway links innate sensing to epithelial homeostasis. M. Rouilis, C. et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. E4658–E4667

Воспалительные болезни кишечника (ВБК) включают болезнь Крона и хронический неспецифический язвенный колит. Последние исследования этих заболеваний, связанные с изучением генома, обнаружили, что ген MAP3K8 кодирует киназу локуса прогрессии опухоли 2 (Trl2), которая является одним из основных медиаторов воспаления в иммунных клетках. На молекулярном уровне Trl2, как известно, связывается с NF-κB1-p105 в стабилизированной неактивной форме, а при активации высвобождается и фосфорилирует свою основную цель MEK1/2, активируя сигнальный путь ERK и, в свою очередь, воспалительные медиаторы. Ген NFκB1 также связан с ВБК. Trl2 считается привлекательной фармакологической мишенью для лечения ВБК и других воспалительных заболеваний. Генетические связи MAP3K8 с ВБК могут указывать на неизвестные гомеостатические функции Trl2 в кишечнике. Наряду с NFκB1 существует еще 25 генов, функционально связанных с Trl2 и генетически с ВБК. Функции Trl2 в различных типах клеток опосредуются разными рецепторами, такими как CD40, CD3/CD28, TNFRI, IL-1R, NOD2 и TLR4. Эти сигнальные пути при поддержании кишечного гомеостаза и развитии могут иметь противоположные

функции ВБК. Например, для TLR4 и TNFRI соответственно известны такие противоположные роли, как поддержание гомеостаза и опосредование гибели эпителиальных клеток. В исследовании показано, что Trl2 в кишечнике выполняет в основном гомеостатическую, а не провоспалительную функцию, и в этом принимают участие субэпителиальные кишечные миофибробласты (IMF) — тип клеток, поддерживающий стволовые клетки в криптах. Trl2 в миофибробластах имеет важное значение для компенсаторной пролиферативной ответной реакции клеток эпителия посредством стимулирования метаболизма арахидоновой кислоты и активации сигнального пути циклооксигеназы-2 (COX-2)/простагландина E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). Мыши с полной или IMF-специфичной потерей Trl2 были сильно подвержены вызванному повреждениями эпителия колиту, тем самым демонстрируя нарушение компенсаторной пролиферации в криптах и появление обширных язв без существенных изменений воспалительных реакций. После повреждения эпителия IMF распознают врожденные или воспалительные сигналы и активируют сигнальный путь Trl2/COX-2/PGE<sub>2</sub>. Введение экзогенного PGE<sub>2</sub> восстанавливало дефекты функций крипт у мышей с потерей Trl2 и снижало восприимчивость к колиту. Экспрессия Trl2 была снижена в IMF, выделенных из воспаленной подвздошной кишки пациентов с ВБК. IMF-опосредованный механизм, предположительно, включает также связанные с ВБК гены IL1R1, MAPK1, PGE2 и кодирующий рецептор PGE<sub>2</sub> ген PTGER4. Результаты исследования показали существование ранее неизвестного миофибробласт-специфического врожденного сигнального пути, который регулирует кишечный гомеостаз и может лежать в основе восприимчивости к ВБК у людей.

П.А. Суязова

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ ·

## Клиническая медицина

### Лечение расстройств аутистического спектра сульфорафаном

Sulforaphane treatment of autism spectrum disorder (ASD). Kanwaljit Singh, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15550–15555.

Расстройства аутистического спектра связаны с аномалиями развития нервной системы и характеризуются сниженными коммуникативными способностями и неполноценным социальным взаимодействием, а также ограниченными и повторяющимися паттернами поведения, интересов и видов деятельности. Такого рода расстройства подвержено приблизительно 1–2% населения. Расстройства данного типа — огромная медицинская и экономическая проблема, однако для нее не существует официального протокола лечения, основанного на знании о механизме заболевания. Применение сульфорафана в данной работе для лечения расстройств аутистического спектра было основано на нескольких предпосылках. Сульфорафан является изотиоцианатом, получаемым из брокколи. Его терапевтический потенциал основан на его транскрипционной активности, индуцирующей экспрессию генов, которые контролируют механизмы, защищающие клетки от окислительного стресса, воспаления, ДНК-повреждающих электрофилов и радиации. Существует большое количество убедительных данных, демонстрирующих, что сульфорафан противодействует многим биохимическим и молекулярным аномалиям, связанным с расстройствами аутистического спектра, включая окислительный стресс, снижение антиоксидантного потенциала, дефекты синтеза глутатиона, митохондриальную дисфункцию, сниженную окисли-

тельную фосфорилиацию, усиленное перекисное окисление липидов и нейровоспаление. Хотя неясно, являются ли эти аномалии этиологическими или вторичными, их коррекция часто улучшает поведение при расстройствах аутистического спектра. В данном исследовании пациенты (молодые мужчины в возрасте от 13 до 27 лет,  $n=29$ ) с расстройствами аутистического спектра средней или сильной выраженности получали сульфорафан (экстракты побегов брокколи). Аналогичная группа получала плацебо ( $n=15$ ). Пациенты принимали сульфорафан ежедневно по 50–150 мкмоль в течение 18 недель. Эффекты были оценены с использованием трех широко распространенных шкал оценки поведения: шкала аберрантного поведения (ABC), шкала социальной адаптации (SRS) и шкала субъективного общего клинического улучшения (CGI-I). Начальные оценки по первой и второй шкале практически не отличались для участников, получающих сульфорафан, и участников, получающих плацебо. Через 18 недель пациенты, получавшие плацебо, демонстрировали минимальные изменения в поведении ( $<3,3\%$ ), в то время как пациенты, получавшие сульфорафан, показали существенное снижение выраженности симптомов: 34% по шкале ABC ( $p<0,001$ ) и 17% по шкале SRS ( $p=0,017$ ). По шкале CGI-I достоверно большее число пациентов продемонстрировало улучшение социального взаимодействия, уменьшение девиантного поведения и улучшение вербальной коммуникации ( $p=0,015–0,007$ ). После прекращения лечения сульфорафаном общие оценки по всем шкалам изменились в сторону того уровня, который наблюдался до начала лечения. Таким образом, сульфорафан может быть использован для лечения аутизма.

О.Е. Сварник

## ГУМАНИТАРНЫЕ НАУКИ · История и археология

### Найдены три вида истинных харамиид юрского периода, способствовавших ранней дивергенции млекопитающих

Threenew Jurassic euharamiyidan species reinforce early divergence of mammals. Shundong Bi, et al. Nature. 2014. Vol. 514. No 13671. P. 579–594.

Филогенез аллотерий, включающих многобугорчатых и харамиид, содержит ряд нерешенных вопросов, затрагивающих происхождение и раннюю эволюцию млекопитающих. В данном исследовании было изучено шесть обнаруженных в Китае хорошо сохранившихся ископаемых юрского периода. На основании их анализа удалось определить 3 новых вида истинных харамиид — *Shenshou lui*, *Xianshou linglong* и *Xianshou songae* — и охарактеризовать устройство скелета этой клады. Строение черепа этих животных сходно с млекопитающими: широкое основание и конические выпячивания (вид с дорсальной и вентральной сторон). Челюстная дуга тонкая, но хорошо развита. Как и у многобугорчатых, у истинных харамиид в зубном аппарате четко просматриваются диастема между резцом и малым коренным зубом, небольшой венечный отросток и жевательная ямка. Строение нижней челюсти и суставной впадины, а также двухрядный выступ у коренных зубов позволяют предположить движение челюсти кзади при жевании. Осевой скелет обнаруженных истинных харамиид состоит из 7 шейных, 13 грудных и 6 поясничных позвонков. Эти животные обладали полноценными поясничными позвонками. Прослеживается четкая граница между грудным и поясничным отделом позвоночника, наличие развитой

грудной клетки позволяет предположить существование развитой диафрагмы — уникального признака, позволившего млекопитающим достичь эффективной вентиляции при быстром движении. Лопатки лишены надостных ямок; к ним присоединяется редуцированный коракоид. В запястье крючковатая кость гипертрофирована, ладьевидная и трехгранная кости увеличены до размеров, характерных для некоторых современных древесных животных. Сумчатые кости, характерные для некоторых животных мезозоя, отсутствуют. Шейка бедра у истинных харамиид короткая, а большая берцовая кость симметрична, в отличие от многобугорчатых. Таким образом, удалось установить сходство строения скелета истинных харамиид, многобугорчатых и других млекопитающих. Морфология зубов и прикуса истинных харамиид позволяет предположить, что зубной аппарат аллотерий происходит от аппарата триконодентов, однако для проверки этой гипотезы требуются дальнейшие исследования с более качественным материалом. Проведенный филогенетический анализ позволил определить истинных харамиид как сестринскую группу многобугорчатых и отнести аллотерий к млекопитающим. Предположительно, аллотерии произошли от сходного с *Haramiyavia* предка, существовавшего в позднем триасе, и разделились на истинных харамиид и многобугорчатых по принципу космополитизма, что обусловило приобретение гомологичных черт строения черепа обеими группами. Полученные результаты свидетельствуют в пользу гипотез о происхождении млекопитающих в позднем триасе в Лавразии и о формировании отдельных средних ушных костей в два независимых этапа в процессе эволюции.

А.Л. Братцева

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

### Обнаружение топологических токов в графеновых сверхрешетках

Detecting topological currents in graphene superlattices. R.V. Gorbachev, J.C.W. Song, G.L. Yu, A.V. Kretinin, F. Withers, Y. Cao, A. Mishchenko, I.V. Grigorieva, K.S. Novoselov, L.S. Levitov, A.K. Geim. Science. Vol. 346. No 6208. P. 448–451.

Кривизна Берри представляет собой физическое поле, присущее некоторым кристаллическим решеткам и способное повлиять на транспортные свойства материалов. Возникающие при этом топологические эффекты переживают новый подъем в связи с недавним открытием топологических изоляторов — материалов, способных к поверхностному топологически защищенному транспорту в нулевом магнитном поле. Существенное воздействие кривизна Берри оказывает на транспортные свойства материалов, приводя к образованию топологических токов, протекающих перпендикулярно к приложенному электрическому полю  $\mathbf{E}$ . По своей недиссипативной природе они похожи на токи Холла. Однако топологические токи могут возникать в отсутствие магнитного поля  $\mathbf{B}$ , не нарушая при этом симметрии обращения времени. В отличие от циклотронных орбит, дрейфующих перпендикулярно  $\mathbf{E}$  в магнитном поле, топологические токи обладают совершенно прямолинейными траекториями, отклоняющимися вправо и влево от  $\mathbf{E}$ . В графеновых сверхрешетках, электронная структура которых имеет более одной долины, топологические токи текут в противоположных направлениях и объединяются в дальнедействующий топологический нейтрально-заряженный поток. В рамках исследования были получены сверхрешетки на основе графена и гексагонального нитрида бора. Испытания проводились на 15 сверхрешеточных устройствах. Размещение графена в верхней части гексагонального нитрида бора по ряду причин позволяет манипулировать топологическими объемными токами в нулевом магнитном поле. Во-первых, зонная структура графена обладает ненулевой фазой Берри, что является необходимым условием для существования кривизны Берри. Во-вторых, совмещение кристаллографических осей графена и нитрида бора приводит к нарушению инверсионной симметрии и конечной кривизне Берри. В-третьих, высокие электронные свойства графена защищают топологические токи от междолинного рассеяния, что позволяет им распространяться вдали от пути приложенного тока. Долинный эффект Холла создает электрический отклик в отдаленных областях, что, предположительно, может быть использовано для экспериментального обнаружения присутствия топологических токов. Эффект образования дальнедействующего топологического нейтрально-заряженного потока наблюдался в виде нелокального напряжения в нулевом магнитном поле в узком энергетическом диапазоне около дираковских точек на расстоянии нескольких микрон от номинального пути тока. Авторами также установлена ключевая роль кривизны Берри — нелокальный отклик отсутствовал в системах графен — гексагональный нитрид бора, полученных без выравнивания и, соответственно, без каких-либо эффектов сверхрешетки. Наблюдаемые особенности нелокальности согласуются с объемными топологическими токами, ожидаемыми для щелевого спектра Дирака. Механизм, с помощью которого кривизна Берри генерирует топологические токи, может быть объяснен полуклассическими уравнениями движения. Дальнедействующий характер топологических токов, а также возможность управлять ими посредством изменения напряжения на затворе, могут быть использованы для обработки информации с помощью долинных степеней свободы.

А.В. Моисеев

### Универсальность в численных алгоритмах со случайными данными

Universality in numerical computations with random data. Percy Deift, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 14873–1478.

В активно развивающейся теории случайных матриц имеется ряд строгих результатов относительно универсальности некоторых предельных распределений вероятностей. Статистические закономерности при выполнении численных алгоритмов на случайных ансамблях данных, напротив, еще слабо изучены. Тем не менее, уже имеются вероятностные оценки чисел обусловленности и времен сходимости (или чисел итераций) с заданным допуском для численных алгоритмов. В представленной работе демонстрируется сочетание следующих научных тем: явления универсальности в теории случайных матриц и статистической физике и использование случайных ансамблей в научных вычислениях. Авторами обнаружена эмпирическая очевидность двухкомпонентной универсальности для флуктуаций времени сходимости (halting time) как в итеративных алгоритмах вычислительной линейной алгебры на ансамблях случайных матриц, так и в двух других типах алгоритмов со случайными данными. Универсальность означает, что гистограммы для времени сходимости, центрированного на выборочное среднее и масштабированного выборочной дисперсией, стягиваются к универсальной кривой, которая не зависит от распределения входных данных, если размерность неограниченно увеличивается. Следовательно, с точностью до двух параметров — выборочной средней и выборочной дисперсии — статистика времени сходимости во всех шести рассмотренных в работе алгоритмах оказывается универсально предписанной. С другой стороны, процесс вычислений в этих алгоритмах со случайными матрицами можно трактовать как эволюцию случайного ансамбля под действием детерминированной динамической системы. Аналогичным образом генетические алгоритмы и модель Кюри-Вейса можно рассматривать как стохастическую динамическую систему, связанную с моделью нейронных вычислений. Сделанные авторами эмпирические наблюдения указывают на новое универсальное явление в неравновесной статистической механике. С той же тщательностью авторы анализируют вероятностные вопросы и при решении задачи Дирихле. Здесь результаты показывают, что численные алгоритмы со структурированным ансамблем, имеющим некоторые случайные компоненты, могут обладать такими же статистиками, как и вычисления с неструктурированным ансамблем. Отмечена аналогия между этим фактом и ситуацией, возникшей после введения Е. Вигнером модели случайных матриц для нейтронно-ядерной системы, у которой, тем не менее, есть корректно-определенный и структурированный гамилтониан. Кроме анализа алгоритмов, в работе с вероятностной точки зрения указана их имплементация в пакет Mathematica, где имеется свободный доступ к пакету программ, содержащему все нужные данные и код для генерации этих данных. Пакет поддерживает параллельные вычисления для большинства алгоритмов и легко реализуется на персональных компьютерах при наличии пакета Mathematica. Это позволяет заинтересованному лицу самому построить портреты предельных универсальных кривых. Разумеется, эти портреты приведены в тексте работы, которая представляет важный шаг в точном понимании явлений универсальности при вероятностном анализе трех типов алгоритмов со случайными данными. Авторами формулируется вопрос о наличии явлений универсальности во всех или почти всех вычислениях со случайными данными.

М.В. Мещеряков

## ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ ·

## Энергетика и рациональное природопользование

**Фуллеропирролидиновые прослойки: обработка электродов для повышения эффективности органических солнечных батарей**

Fulleropyrrolidine interlayers: Tailoring electrodes to raise organic solar cell efficiency. Zachariah A. Page, Yao Liu, Volodymyr V. Duzhko, Thomas P. Russell, Todd Emrick. Science. Vol. 346. No 6208. P. 441–444.

Последние достижения в области разработки и изготовления объемно-гетеропереходных полимерных солнечных батарей позволили изготовить устройства с КПД преобразования, превышающим 9%. Однако достижение столь высокого КПД часто связано с усложнением полимерного синтеза и архитектуры устройства. Одной из основных задач в области конструкции органических солнечных батарей является нахождение компромисса между окислительной стабильностью и работой выхода металлического катода. Наиболее часто в качестве материала для катода используют Al, склонный к быстрому окислению. Более стабильные металлы, такие как Ag, Cu и Au, обладают высокой работой выхода, что ограничивает напряжение разомкнутой цепи, плотность тока короткого замыкания и коэффициент заполнения. Для обхода данного ограничения ученые использовали тонкий буферный слой, помещаемый между активным слоем и катодом. Это позволило максимизировать напряжение разомкнутой цепи и свести к минимуму сопротивление контакта. Авторы сообщают о синтезе, характеристиках и применении двух тризамещенных полярных фуллеропирролидинов в качестве высокоэффективных материалов прослойки в солнечных батареях на полимерной основе. Доказано, что полученные функционализированные фуллерены, несущие третичные аминные ( $C_{60}$ -N) или сульфобетаиновые ( $C_{60}$ -SB) группы, легко поддаются нанесению из раствора и обладают отличной адгезией к светочувствительному слою, что позволяет создавать органические солнечные батареи с выдающимися значениями КПД преобразования, даже при использовании в качестве катодов металлов с высокой работой выхода. Идеальная конструкция катода для органических солнечных батарей может состоять из металла с высокой работой выхода, для обеспечения стабильности, и поверхностью, приспособленной для снижения эффективной работы выхода. В частности, тонкий слой  $C_{60}$ -N уменьшает эффективную работу выхода электродов на основе Ag, Au и Cu до 3,65 эВ. В существующих эталонных одноразрядных солнечных элементах используются серебряные катоды с батокупроиновой (2,9-диметил-4,7-дифенил-1,10-фенантролин) прослойкой, что позволяет достичь значений КПД преобразования в диапазоне 7,7–8,1%. При этом необходима прослойка точно определенной толщины. Значения КПД преобразования, полученные в данной работе, превышают 8,5%, в зависимости от материала катода (Al, Ag, Au или Cu). Достижение такой высокой эффективности не требует точного контроля толщины прослойки; толщина слоев  $C_{60}$ -N и  $C_{60}$ -SB может находиться в пределах от 5 до 55 нм. При этом оптимальные значения КПД преобразования соответствуют толщине прослойки в 15 нм. Доступность  $C_{60}$ -N и  $C_{60}$ -SB и их способность изменять электронные свойства металлических подложек, а также высокая результирующая эффективность устройств с их использованием в качестве прослоек представляют собой отличную платформу для модификации электродов фуллеропирролидинами в органических солнечных батареях и дальнейшего развития органических электронных устройств в целом.

Е.В. Ветрова

**Нефтяные платформы у берегов Калифорнии являются одной из самых продуктивных морских сред обитания в мире**

Oil platforms off California are among the most productive marine fish habitats globally. Jeremy T. Claisse, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15462–15467.

Функционирование любой экосистемы зависит от распределения потоков энергии, поступающих в нее. В связи с этим выделяют два вида продукции, на которые тратится энергия — первичная и вторичная. Под *первичной продукцией сообщества* понимают синтез биомассы продуцентами (автотрофами), главным образом, за счет энергии солнца, а под *вторичной продукцией сообщества* — скорость накопления энергии на уровне консументов (гетеротрофами, поглощающими первичную продукцию). Вторичная продукция является основным направлением превращения первичной. Например, при фотосинтезе водорослями улавливается солнечная энергия, которая посредством химических модификаций может использоваться водными животными для физиологических процессов. Изучение потоков энергии в экосистемах играет важную роль для понимания взаимосвязи между ее составными элементами. Было обнаружено, что нефтяные и газовые платформы у берегов Калифорнии содержат большое количество рыб, в иерархической пирамиде экосистемы занимающих место производителей вторичной продукции. Показатель количества рыб на единицу объема воды у таких платформ значительно выше, чем в любых других естественных средах обитания. Данные значения опережают даже показатели в устьях рек, которые на протяжении многих лет считались самыми продуктивными в большинстве климатических зон, поскольку количество и разнообразие форм консументов в устьях в разы выше, чем в водоемах, куда впадают реки. Данный феномен экосистем, образованных у шельфовых буровых платформ, объясняется высокой скоростью размножения популяций морского окуня (*Sebastes sp.*). Именно личинки и молодые пелагические особи этого вида рыб составляют основную часть всех вторичных продуцентов в данной среде обитания. Такой скачок численности связан с тем, что система колонн и балок, которые несут опорную функцию для буровой установки, оказывается пригодным местом для прикрепления личинок. Более того, многочисленные переплетения несущих конструкций помогают прятаться от крупных хищников. Такие факторы способствуют повышению численности рыб данного рода в пределах буровых установок шельфа, что определяет высокие значения показателя численности особей на единицу водной поверхности в сравнении с любым другим местом океана. До появления буровых платформ личинки данных видов рыб прикреплялись к подводным камням и большим водорослям, что делало их уязвимыми для хищников и, тем самым, существенно ограничивало численность популяций *Sebastes sp.* Данное исследование расширяет представление о функционировании экосистем и имеет большое значение для гидробиологии и специалистов по эксплуатации буровых платформ, поскольку до настоящего времени по истечении срока эксплуатации такие установки разбирались и утилизировались. В будущем планируется оставлять конструкции в океане для промысла морского окуня.

А.Ю. Ольховик

## ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Медицинские технологии

### Нелинейная микроскопия в диагностике заболеваний молочной железы

Assessment of breast pathologies using nonlinear microscopy. Yuan kai K. Tao, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15304–15309.

Для эффективной профилактики важно своевременное определение риска злокачественного перерождения. Из-за неточной диагностики около 40% пациенток, перенесших удаление молочной железы, вынуждены подвергаться повторной операции. Метод нелинейной микроскопии позволяет быстро оценить характер новообразований, и в случае, если они окажутся злокачественными, пациентка может быть прооперирована в кратчайшие сроки. Данным методом были исследованы 179 образцов, полученных с помощью биопсии у 50 пациенток. Отличительной особенностью данного метода является окрашивание оранжевым акридиновым ядром клеток и коллагеновых волокон, что помогает максимально контрастировать изображение. Данная процедура проводится с интактной тканью. Важно, что при этом не требуется фиксации препарата и нет необходимости получать тонкие срезы для проведения классической микроскопии. Визуализация данных в подобных условиях возможна за счет двухфотонной флуоресценции, что позволяет выявлять патологические изменения тканей с точностью, сопоставимой с микроскопией окрашенных гематоксилин-эозином препаратов. Кроме того, в отличие от классической микроскопии, на получение результатов тратится значительно меньше времени. Метод нелинейной микроскопии хорошо зарекомендовал себя, поскольку обладает высокой четкостью разрешения и большой областью максимального разрешения, составляющей чуть более 1-го квадратного сантиметра, и это при условии, что в образце может присутствовать несколько слоев клеток. Для подтверждения эффективности метода проводилось сравнение результатов, полученных при использовании нелинейной микроскопии, с классической микроскопией. Для этого препараты фиксировали в парафине, подготавливали тонкие срезы толщиной 30 микрометров и окрашивали гематоксилином-эозином. Было показано, что метод нелинейной микроскопии обладает 95,4% чувствительностью и 93,3% специфичностью. Показатели классического метода составляли 88% и 89%, соответственно. Таким образом, нелинейная микроскопия достигает высокой точности при диагностике как злокачественных, так и доброкачественных опухолей, опережая классические методики как по времени, которое тратится на исследование, так и по достоверности результатов. Кроме того, проведение исследований по новой методике более выгодно в финансовом отношении. Данная разработка имеет большое значение для клинической диагностики злокачественных новообразований.

А.Ю. Ольховик

### Закон морфофункционального подобия животных и человека как инструмент для оценки тяжести повреждения тканей мозга при воздействии взрывной волны

An animal-to-human scaling law for blast-induced traumatic brain injury risk assessment. Aur lie Jeana, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15310–15315.

Военные конфликты последних лет спровоцировали рост числа пациентов с механическими повреждениями мозга. Причины подобного рода повреждений лежат не только в контактных воздействиях на ткани черепа. Зачастую их провоцирует взрывная волна. Данный феномен дал начало поиску критерия, описывающего риск получения травмы мозга, для создания на его основе защитной экипировки. Система защиты головного мозга от механических воздействий окружающей среды включает несколько уровней: кости черепа, три мозговые оболочки и субарахноидальная жидкость. Функционируя вместе, они образуют прочный каркас, снижающий механические воздействия на ткани мозга. Однако изучение травм мозгового вещества на людях затруднено, поэтому исследования вклада различных компонентов в защиту от воздействий разного генеза проводятся на животных. Накопленные эмпирические данные обрабатываются при помощи компьютерного моделирования и переносятся на человеческий организм благодаря закону морфофункционального подобия. В данной работе изучалось влияние взрывных волн высокой интенсивности на механический ответ тканей мозга среди млекопитающих разных видов. Во время компьютерного моделирования детально воссоздавалось строение костей черепа, оболочек головного мозга и распределение субарахноидальной жидкости. Интенсивность волны, достигающей тканей мозга, вычислялась отдельно для различных видов животных с последующим сравнением между собой. Для ее вычисления использовалась модель девиаторной вязкости, данные по которой уравнивались с последующим ответом на давление в соответствии с законом Ми — Грюнайзена. Было продемонстрировано, что усилие, способное повредить органы грудной клетки, не в состоянии нанести механическое повреждение мозгу среди любых видов млекопитающих. Также было выявлено, что для адекватного вычисления индекса защищенности клеток мозга необходимо учитывать массу защитных тканей не только саму по себе, но и по отношению к массе мозга. Также существенным фактором оказалось акустическое сопротивление защитных тканей. Пиковое значение механического воздействия, проникшего в ткани мозга, описывается степенной функцией зарегистрированного внешнего усилия к диапазону релевантных переменных травматического повреждения структур мозга. Таким образом, уязвимость человеческого мозга к механическим ударам выше, чем у остальных видов млекопитающих, поскольку соотношение массы тканей головного мозга как к массе тела, так и к массе защитных тканей у людей больше. Данное исследование имеет существенное значение в разработке защитных экипировок, что, в свою очередь, позволит значительно снизить вероятность получения травмы для организма.

А.Ю. Ольховик

## ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Медицинские технологии

### Компьютерное проектирование красной флуорофор-лигазы для сайт-специфической маркировки белков в живых клетках

Computational design of a red fluorophore ligase for site-specific protein labeling in living cells. Daniel S. Liu, Lucas G. Niv n, Florian Richter, Peter J. Goldman, Thomas J. Deerinck, Jennifer Z. Yao, Douglas Richardson, William S. Phipps, Anne Z. Ye, Mark H. Ellisman, Catherine L. Drennan, David Baker, Alice Y. Ting. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 45551–45559.

Флуоресцентные белки широко используются для маркировки внутриклеточных белков и визуализации происходящих в клетке процессов. Однако слабая флуоресценция, быстрое фотообесцвечивание и достаточно большие размеры молекул флуоресцентных белков существенно ограничивают возможности их применения. Синтетические флуорофоры характеризуются относительно небольшими размерами, большей по сравнению с флуоресцентными белками интенсивностью свечения, а также более высокой фотостабильностью, что позволяет успешно применять их в таких новейших методах, как отслеживание одиночных молекул и микроскопия со сверхразрешением. Маркировка клеточных белков синтетическими флуорофорами представляет собой довольно сложную задачу, поскольку такие флуорофоры прикрепляются к белку-мишени в клетке уже после его синтеза. Для обеспечения избирательности маркировки авторами разработан метод PPRIME (введение маркера при содействии энзимов), с помощью которого небольшую молекулу присоединяют к пептидной метке, содержащей 13 аминокислот. С использованием программного обеспечения Rosetta производилось проектирование молекул флуорофор-лигазы, содержащей красный флуорофор резорурфин. Преимущества использования резорурфина заключаются в том, что его молекулы не связываются с клеточными структурами, имеют достаточно маленькие размеры и характеризуются большей, по сравнению с другими потенциально пригодными флуорофорами, яркостью. Методом рентгеновской кристаллографии продемонстрировано, что структуры модельной и экспериментально полученной флуорофор-лигазы находятся в достаточно хорошем соответствии. Резорурфин-лигаза катализирует сайт-специфичное ковалентное присоединение резорурфина к различным белкам в линиях клеток млекопитающих и первичной культуры нейронов. Авторы применили резорурфин-лигазу в микроскопии со сверхразрешением для изучения виментина — белка нитевидных структур соединительной ткани, — используя метод подавления спонтанного испускания и электронную микроскопию. Полученные в работе результаты демонстрируют возможности использования программного обеспечения Rosetta в конструировании ферментов, используемых для визуализации клеточных белков при помощи различных видов микроскопии.

*Т.В. Панова*

### Упрощение подсчета и сборки последовательностей с помощью шаблонного мутагенеза

Facilitated sequence counting and assembly by template mutagenesis. Dan Levy and Michael Wigler. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. E4632–E4637.

Современные методы секвенирования нуклеотидных последовательностей, называемые также секвенированием нового поколения (NGS), позволяют «прочитать» сразу несколько участков нуклеотидной последовательности мишени, что значительно увеличивает скорость процесса. Метод NGS позволяет «прочитать» геном отдельного человека за несколько дней. Несмотря на высокую производительность, недостатком данного метода является невозможность различения и подсчета одинаковых или похожих последовательностей мишени, что приводит к искажению результатов секвенирования. Недостатком также является невозможность корректной сборки коротких участков мишени, разделенных длинными одинаковыми участками, что затрудняет идентификацию вариантов матричной РНК (мРНК), а также сборку похожих фрагментов генома. При помощи компьютерной симуляции авторами была исследована возможность коррекции недостатков метода NGS путем внедрения случайных мутаций в нуклеотидную последовательность перед амплификацией мишени для последующего секвенирования. Симуляционная модель предполагала частичный мутагенез мишени при помощи обработки бисульфитом, что приводит к деаминации нуклеозида цитидина и в результате — к превращению оснований цитозина в основания урацила. Случайные превращения приводят к образованию уникальной последовательности для каждой молекулы мишени, что после амплификации и секвенирования позволяет выровнять и сгруппировать молекулы в соответствии с уникальной последовательностью. Мощность предложенного метода была проиллюстрирована на примере определения экспрессии генов единичной клетки млекопитающих, содержащей примерно 350 000 молекул мРНК со средней длиной 1500 нуклеотидов. В результате амплификации путем полимеразной цепной реакции (ПЦР) возможно получить 9 миллионов «прочтенных» участков длиной в 100 нуклеотидных пар, что дает четырехкратное перекрытие последовательности мишени. С применением случайного мутагенеза одноцепочечной комплементарной ДНК (кДНК) бисульфитным методом возможен точный и надежный подсчет молекул мРНК генов с чрезвычайно низким уровнем экспрессии (менее 1000 копий мРНК на клетку). Авторами были исследованы два возможных приложения разработанного алгоритма: 1) подсчет количества молекул мишени и 2) сборка участков мишени в единую последовательность. Разработанный метод может найти применение в определении количества копий генов при секвенировании целого генома, при исследовании уровня экспрессии генов путем определения количества копий мРНК и при определении соотношения аллелей одного и того же гена. Описанный алгоритм может быть полезен также при определении и дискриминации гаплотипов отдельного человека и для определения генных полиморфизмов.

*Д.А. Лим*



## ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Медицинские технологии

### Низкочастотные кальциевые осцилляции нейронов сопровождают осцилляции дезоксигемоглобина крови в соматосенсорной коре крыс

Low-frequency calcium oscillations accompany deoxyhemoglobin oscillations in rat somatosensory cortex. Congwu Du, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. E4677–E4686.

Спонтанные низкочастотные осцилляции сигналов оксигенации крови (BOLD) используют для картирования функциональных связей отделов головного мозга методом функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ). Измерения функциональных связей головного мозга в состоянии покоя основаны на этих сигналах. Предполагается, что отделы головного мозга с коррелирующими осцилляциями являются функционально связанными. В данной работе использовалась оптическая визуализация для оценки связанности спонтанных низкочастотных осцилляций BOLD-сигналов с осцилляциями внутриклеточного кальция и с локальными полевыми потенциалами в соматосенсорной коре крыс. У крыс, находящихся под наркозом, было сделано краниальное окно диаметром 6 мм над соматосенсорной корой. Обнаружено, что частота кальциевых осцилляций в ткани (приблизительно 0,07 Гц) была сходна с частотой низкочастотных осцилляций дезоксигемоглобина и оксигемоглобина как в больших кровеносных сосудах, так и в капиллярах. Колебания дезоксигемоглобина и оксигемоглобина в ткани коррелировали с кальциевыми осцилляциями, однако кальциевые осцилляции опережали показатели оксигена-

ции крови на 5–6 секунд. Кальциевые осцилляции и осцилляции гемоглобина оказались нечувствительными к гиперкапнии, повышенному содержанию диоксида углерода в крови. В противоположность этому скорость мозгового кровотока (СМК) в артериях и венах имела колебания более высокой частоты (приблизительно 0,12 Гц). Скорость мозгового кровотока оказалась чувствительна к гиперкапнии. Однако в паренхиматозной ткани скорость мозгового кровотока колебалась с пиками как на 0,06 Гц, так и на 0,12 Гц. Хотя высокочастотные осцилляции скорости мозгового кровотока (0,12 Гц) уменьшались при гиперкапнии, низкочастотный компонент этих осцилляций (0,06 Гц) не изменялся. Чувствительность высокочастотного компонента осцилляций скорости мозгового кровотока к гиперкапнии (которая, в свою очередь, вызывает расширение кровеносных сосудов) позволяет предположить, что скорость мозгового кровотока зависит от сосудистых эффектов. Такая зависимость не выражена для низкочастотных осцилляций, обнаруженных для колебаний дезоксигемоглобина, оксигемоглобина, внутриклеточного кальция и низкочастотных колебаний скорости мозгового кровотока в ткани; данные показатели не чувствительны к гиперкапнии. Гемодинамические низкочастотные осцилляции коррелировали как с внутриклеточным кальцием, так и с нейронной активностью (локальными потенциалами полей); это свидетельствует в пользу того, что они напрямую отражают активность мембран нейронов (а также, возможно, глиальных клеток). Полученные данные показывают, что колебания дезоксигемоглобина (основа осцилляций BOLD-сигналов), обнаруживаемые во всех сосудах (артериях, капиллярах и венах), связаны с осцилляциями клеточной активности.

О.Е. Сварник

## ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Нанотехнологии

### Стохастический транспорт ионов и молекул через углеродные нанотрубки, проходящие через липидные бислои и клеточные мембраны

Stochastic transport through carbon nanotubes in lipid bilayers and live cell membranes. Jia Geng, et al. Nature. 2014. Vol. 514. No 7524. P. 612–615.

Биологические мембраны обладают избирательной проницаемостью и регулируют обмен материалом между клеткой и внешней средой. Живые клетки снабжены специальными белками, которые, будучи встроенными в клеточную мембрану, отвечают за транспорт через нее молекул и ионов. В настоящее время большой интерес вызывает разработка синтетических аналогов биологических мембранных каналов, обладающих столь же высокой эффективностью и селективностью. Современные методы позволяют производить нанопоры, размеры которых сопоставимы с эндогенными белковыми каналами, но воссоздание транспортных свойств остается пока недоступным. Авторы представленной работы предлагают использовать для этих целей одностенные углеродные нанотрубки (УНТ), способные превосходно осуществлять молекулярный транспорт и обладающие гидрофобными структурными элементами, которые должны обеспечить их простое и надежное встраивание в клеточную мембрану или липосому. В представленных экспериментах были использованы УНТ с внутренним диаметром  $1,51 \pm 0,21$  нм, которые затем с помощью ультразвука были разрезаны на короткие фрагменты длиной 5–15 нм и покрыты липидными молекулами. В работе показано, что такие короткие УНТ способны самостоятельно встраиваться в клеточную мембрану и обеспечивать электропроводность 70–100 пСм при физиологических условиях. Более того, такие искусственные нанопоры не только служат «мостиками» для молекул воды, ионов и ДНК, но также способны переключаться между несколькими метастабильными состояниями с разной электропроводностью и блокировать под действием определенных макромолекул ионный транспорт через канал. В представленных экспериментах осмотический транспорт протонов и водных растворов солей NaCl и  $K_2SO_4$  через внедрения в липосомы УНТ-каналы изучался наблюдением за уменьшением объема липосом в течение времени методом динамического светорассеяния. Изменение размера липосом происходило до некоторой конечной величины, которая зависела от ионной силы раствора. Авторы объясняют это явление наличием отрицательно заряженных карбоксильных групп на входе в УНТ-каналы, создающих электростатический барьер при малой ионной силе раствора. Кроме того, были произведены измерения ионной проводимости методом локальной фиксации потенциала для УНТ-каналов, внедренных в планарный липидный бислой и в мембрану живой клетки. Оказалось, что около 30% УНТ-каналов, использованных в экспериментах с планарным участком мембраны, демонстрировали спонтанные осцилляции электропроводности. Природу этого феномена еще предстоит выяснить. Кроме того, было показано, что проводимость УНТ-каналов зависит от заряда липидов мембраны. Таким образом, распределение электрических зарядов на поверхности мембраны и внутри канала может управлять электропроводностью и селективностью УНТ-каналов. Результаты исследования показывают, что нанопоры из углеродных нанотрубок являются перспективной платформой для различных биомиметических приложений, в частности, для разработки клеточных интерфейсов, изучения транспорта в биологических каналах и создания высокочувствительных биосенсоров.

А.В. Беляев

### Поиск оптимального размера нанолечений для борьбы с раком

Investigating the optimal size of anticancer nanomedicine. Li Tang, Xujuan Yang, Qian Yin, Kaimin Cai, Hua Wang, Isthier Chaudhury, Catherine Yao, Qin Zhou, Mincheol Kwon, James A. Hartman, Iwona T. Dobrucki, Lawrence W. Dobrucki, Luke B. Borst, Stéphane Lezmi, William G. Hefnerich, Andrew L. Ferguson, Timothy M. Fan, and Jianjun Cheng. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15344–15349.

Использование нанолечений открывает дорогу к реализации новых решений для диагностики и лечения рака. Но достигнутые на сегодняшний день с их помощью увеличения интервала ремиссии и срока дожития остаются небольшими. Чтобы разработать следующее поколение более эффективных лекарств, важно исследовать и установить соотношение между физико-химическими свойствами нанолечений (особенно размером частиц) и характером их взаимодействия с биологическими системами. С помощью эксперимента и математического моделирования была получена зависимость биологической активности наночастиц от их размера для кварц-лекарственных монодисперсных нано-конъюгатов диаметром 20, 50 и 200 нм. Все измерения проводились на бестимусных мышах, несущих клетки рака молочной железы человека. Для эксперимента использовались кварцевые наночастицы с конъюгированным на поверхности камптотецином и покрытые полиэтиленгликолем. Частицы всех трех размеров были сформированы так, чтобы содержание активного вещества, кинетика его выделения, поверхностная плотность полиэтиленгликоля,  $\zeta$ -потенциал и фармакокинетические профили были единичными. Таким образом, единственным переменным параметром был размер наночастицы. Исследовалась связь между способностью наночастиц к проникновению в раковые ткани и их размером. Для этого наночастицы были помечены радиоактивными маркерами ( $^{64}\text{Cu}$ ). Частицы размером 50 нм показали максимальную среди частиц трех размеров концентрацию через 24 часа после инъекции. Исследовалась также кинетика аккумуляции частиц в опухолях в течение 48 часов после инъекции. Глубина и скорость проникновения в ткань по результатам измерений с родаминовыми маркерами выше для частиц размером 20 нм, но (50нм)-частицы лучше накапливаются в ткани опухоли на периодах более 6 часов, что, при несколько худшей скорости проникновения, обусловлено лучшим их удержанием в ткани. Также было проведено математическое моделирование пространственно-временного распределения наночастиц в сферической опухоли. Показано, что структура распределения обусловлена балансом кинетики усвоения частиц клетками и их диффузного переноса. Также была прямо измерена эффективность нанолечения в подавлении роста раковых клеток. По экспериментальным и расчетным данным из трех исследованных размеров для наночастиц диаметром 50 нм установлены наилучшие параметры накопления в тканях раковых опухолей, интернализации в раковые клетки, удержания в ткани опухоли. Полученный результат показывает, что существует оптимальный размер противораковых нанолечений, обеспечивающий наилучшее накопление в тканях опухолей, и это открывает возможности для дальнейшей оптимизации нанолечений.

А.В. Якименко

## ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Технологии материалов

### Фотоиндуцированная металлоподобная моноклинная фаза в $\text{VO}_2$ , выявленная сверхбыстрой дифракцией электронов

A photoinduced metal-like phase of monoclinic  $\text{VO}_2$  revealed by ultrafast electron diffraction. Vance R. Morrison, Robert. P. Chatelain, Kunal L. Tiwari, Ali Hendaoui, Andrew Bruhcs, Mohamed Chaker, Bradley J. Siwick. Science. 2014. Vol. 346. No 6208. P. 445–448.

Основная задача физики конденсированных сред заключается в определении путей возникновения свойств материалов через микроскопические взаимодействия. Изучение смешанных фаз под действием конкурирующих взаимодействий дало хороший толчок в этом направлении. Понимание свойств таких фаз зависит от развития методов управления несколькими активными взаимодействиями и их разделением. Исследуя природу перехода полупроводник — металл в поликристаллическом  $\text{VO}_2$  (двуокись ванадия), выращенном с помощью импульсного лазерного осаждения, авторы работы демонстрируют, что недавние улучшения приборов сверхбыстрой дифракции электронов обеспечивают такую возможность. Благодаря сочетанию сверхбыстрой дифракции электронов и пропусканию инфракрасного излучения ученые смогли непосредственно управлять взаимодействиями и разделять их между внутренними степенями свободы, которые связаны с оптически индуцированным переходом полупроводник — металл в  $\text{VO}_2$ . Комбинированный подход дает возможность отображать реорганизацию элементарной ячейки  $\text{VO}_2$  в течение оптически индуцированного перехода и одно-

временно позволяет определить электронные свойства материала. Изменения структуры в зависимости от времени и электронные свойства после оптического возбуждения материала определялись исследователями при помощи сканирующего зонда для сверхбыстрой дифракции электронов. Особый интерес представляет переход первого рода при  $T \sim 343\text{K}$  между двумя кристаллическими фазами. Этот структурный фазовый переход (SPT — structural phase transition) сопровождается изменением проводимости на целых пять порядков. Высокотемпературная металлическая фаза представляет кристаллическую решетку рутила, а низкотемпературная полупроводниковая фаза характеризуется моноклинной структурой. Данный SPT можно понимать как формирование волны зарядовой плотности вдоль оси рутила, что приводит к удвоению элементарной ячейки по этому направлению. Фотовозбуждением моноклинной полупроводниковой фазы ученым удавалось индуцировать переход в метастабильное состояние, что позволило решетке не только сохранить периодическое искажение (PLD — periodic lattice distortion), но и приобрести металлоподобные оптические свойства. PLD также приводит к димеризации атомов ванадия, расположенных в высокотемпературной фазе. Проведенное исследование, показывает, что сверхбыстрая дифракция электронов способна обеспечить глубокое понимание природы других сильно коррелированных материалов, наблюдать детали как электрон-дырочной, так и электрон-электронной динамики на ультрабыстром временном масштабе. Кроме того, данное исследование имеет непосредственное отношение к изучению взаимосвязи между валентностью заряда и структурой решетки в молекулярной химии и химии материалов.

*Е.В. Ветрова*

## ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Химические технологии

### Ультразффективный гомогенный катализатор электрохимического превращения CO<sub>2</sub> в CO

Ultraefficient homogeneous catalyst for the CO<sub>2</sub>-to-CO electrochemical conversion. Cyrille Costentin, Guillaume Passard, Marc Robert, Jean-Michel Savéant. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 14990–14994.

Восстановительное превращение CO<sub>2</sub> в CO с целью получения из него жидкого топлива является важным аспектом современной энергетики и экологических проблем. Несколько комплексов переходных металлов с низкой степенью окисления были предложены в качестве гомогенных катализаторов этой реакции в водных растворителях, таких как N, N'-диметилформамид (DMFA) или ацетонитрил. Задачей настоящего исследования является проверка идеи относительно возможности улучшить эффективность катализа конверсии CO<sub>2</sub> введением различных заместителей на периферию порфиринового кольца. Очень эффективный электрогенерированный каталитический комплекс железа с порфирином был получен путем замещения противоположных фенильных колец в тетрафенилпорфирине — в одном случае всех четырех орто-, орто'-фенольными группами (CAT), в другом случае только двух — фторидными заместителями (FCAT). Данные замены стабилизируют промежуточные соединения процесса превращения CO<sub>2</sub> через водородные связи, тем самым обеспечивая высокую локальную концентрацию протонов, за счет чего снижается энергия, необходимая для управления катализом. Такой комплекс оказался отличным катализатором для превращения CO<sub>2</sub> в CO по селективности (фарадеевский выход CO почти количественный), перенапряжению и частоте оборотов. Электрохимически генерированные комплексы Fe<sup>0</sup> проявляют себя как хорошие катализаторы только при условии, что они используются в присутствии кислот Льюиса или Бренстеда. Сравнительный анализ молекулы FCAT с другими имеющимися катализаторами для данного процесса показывает, что в настоящее время она является наиболее эффективным гомогенным молекулярным катализатором превращения CO<sub>2</sub> в CO, прежде всего, с точки зрения селективности. Авторы статьи пришли к выводу, что электрохимически генерируемый комплекс Fe<sup>0</sup> в форме FCAT в присутствии 3 M раствора фенола в DMFA, на сегодняшний день является лучшим гомогенным катализатором процесса конверсии CO<sub>2</sub>, позволяющим оптимизировать процесс обеспечением компромисса между скоростью реакции и энергетическими затратами. Еще одним преимуществом и особенностью FCAT является то, что он получается на основе одного из самых дешевых и распространенных в земной коре металлов. Введение фтора в молекулу CAT способствует катализу с точки зрения перенапряжения благодаря индуктивному эффекту фторидных заместителей. Эта модификация молекулы производит глобальный положительный эффект, открывая путь к разработке и тестированию замещенных молекул, которые могли бы стать еще более эффективными катализаторами конверсии диоксида углерода.

*К.С. Дотолева*

### Энантиоселективное C–H-йодирование при комнатной температуре путем кинетического оптического расщепления

Room-temperature enantioselective C–H iodination via kinetic resolution. Ling Chu, Kai-Jiong Xiao, Jin-Quan Yu. Science. 2014. Vol. 346. No 6208. P. 451–455.

Молекулы аминов, обладающие хиральностью, являются ключевым звеном строения биоактивных природных продуктов, лекарственных соединений, а также хиральных катализаторов. Как правило, такие амины получают путем асимметрического синтеза, однако исследователей интересуют новые, более эффективные и селективные способы их получения. За последние два десятилетия было разработано значительное количество реакций активации связи асимметрического атома углерода и водорода (C–H), признающихся довольно перспективными инструментами органического синтеза. Реакции активации связи асимметричного углерода и водорода часто основываются на десимметризации прохиральных связей C–H в той же самой молекуле с использованием хирального катализатора. В данной статье авторы предлагают кинетический подход: через катализируемое палладием энантиоселективное C–H-йодирование, в котором один из энантиомеров рацемата бензиламинного субстрата подвергается более быстрому, чем другой изомер, арильному C–H-присоединению. Конечные продукты, обогащенные C–H-функциональными группами энантиомеров, недоступны для десимметризации прохиральных связей C–H. Чрезвычайно высокий коэффициент относительной скорости ( $K_{\text{быстр}}/K_{\text{медл}}$  порядка 224) в сочетании с последующим йодированием оставшегося исходного вещества, обогащенного одним энантиомером, позволяет превращать оба энантиомера-субстрата в стереоизомерно чистые йодированные продукты, используя хиральный лиганд с противоположной конфигурацией. Авторы добились энантиоселективного C–H-йодирования трифлил-защищенных бензиламинов путем десимметризации. Эта схема недавно была модифицирована с целью достичь атропоселективного C–H-йодирования через кинетическое разделение. Энантиоселективное внедрение карбенов в прохиральные метиленовые C–H-связи, смежные с гетероатомами, позволило достичь синтетически полезной энантиоселективности. Асимметричное внедрение нитренов также было проведено в диастереоселективной и энантиоселективной манере. Разработка асимметрических реакций активации C–H, включающих стадию внедрения металла, показала, несмотря на некоторые ограничения, довольно ободряющие результаты. Комбинирование C–H-активации с последующим асимметричным карбометаллированием двойной связи позволяет элегантно соединить эти реакции функционализации с асимметрическим катализом. Авторы обнаружили, что энантиоселективный метод активации C–H применим и для получения орто-йодированных хиральных аминоспиртов. Чтобы показать универсальность процесса кинетического разделения, они разработали схему превращения обоих энантиомеров рацемического субстрата амина в хирально-йодированные амины с высокой энантиомерической чистотой. На практике подобный процесс может не только привести к разделению рацемических аминов, но и ввести новый функциональный инструмент для дальнейших разработок в данном направлении.

*К.С. Дотолева*

## ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Экологические технологии

### Наблюдаемое вторжение патогенных хитридиевых грибов представляет опасность для западнопалеарктических саламандр

Recent introduction of a chytrid fungus endangers Western Palearctic salamanders. A. Martel et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6209. P. 630–631.

Недавнее появление в Европе возбудителя новой формы хитридиевого микоза *Batrachochytrium salamandrivorans* привело к резкому снижению численности огненных саламандр. В данном исследовании на амфибиях с четырех континентов была изучена опасность, которую может представлять эта инфекция для биоразнообразия амфибий. Представителей 35 видов из 3 отрядов амфибий инфицировали 5000 зооспор гриба. Наблюдения вели, как минимум, в течение четырех недель после инфицирования. Распространение инфекции в организме оценивали методами количественной ПЦР мазков, взятых с кожи, и гистопатологического анализа тканей погибших животных. Так, авторы работы установили, что инфекция *B. salamandrivorans* высокопатогенна и специфична для отряда хвостатых. Сорок одна из сорока четырех западнопалеарктических саламандр погибла в короткие сроки. Специфичность инфекции хвостатых подтвердилась иммуногистохимическим исследованием кожи амфибий после суточного инфицирования 10 000 зооспор, а также количественной ПЦР кожи 5391-й дикой амфибии с разных континентов. При этом ДНК *B. salamandrivorans* была обнаружена в коже только европейских и восточноазиатских амфибий. У последних симптомов заболевания не наблюдалось,

тогда как среди европейских хвостатых амфибий возбудитель поражал многих особей. Вероятно, возбудитель возник в Азии и существовал там миллионы лет с кладой саламандр-хозяев. Возможно, этими хозяевами являются *Cynops pyrrhogaster*, *Cynops cyanurus* и *Paramesotriton deloustali*: они проявили повышенную сопротивляемость инфекции, некоторые продолжали жить до 5 мес после заражения с периодическим улучшением и ухудшением состояния. Отдельные особи выздоровели. Согласно произведенным расчетам, *B. salamandrivorans* дивергировал от основного возбудителя микоза *Batrachochytrium dendrobatidis* около 67,3 млн лет назад. Реконструкции филогении позволила предположить, что устойчивость к возбудителю некоторых азиатских тритонов развилась в палеогене, вскоре после его возникновения. Полученные данные позволяют предположить, что в результате глобализации и облегчения распространения инфекций заболевание было занесено в незараженные популяции амфибий в Европе, что снизило их биоразнообразие. Вероятно, возбудитель был занесен в Европу с участием человека в процессе международной торговли амфибиями. Возбудитель летален для некоторых видов широко распространенных родов *Taricha* и *Notophthalmus*. Результаты исследования показывают, что процесс глобализации, заключающийся в более свободном перемещении людей и животных, нарушает устоявшиеся барьеры передачи возбудителей, что позволяет им инфицировать хозяев, не имевших возможности развить устойчивость к возбудителям. Таким образом, подобные возбудители могут представлять угрозу вымирания для некоторых видов.

А.Л. Братцева

## СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ · Психологические науки

### Связанные нейронные системы лежат в основе генерации и понимания естественной повествовательной речи

Coupled neural systems underlie the production and comprehension of naturalistic narrative speech. Lauren J. Silbert, Christopher J. Honey, Erez Simony, David Poeppel, Uri Hasson. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. E4687–E4696.

Предыдущие МРТ-исследования языка фокусировались на исследовании понимания или генерации отдельных элементов речи (слов, отдельных слов или фраз), показав активацию лобных и височно-теменных зон мозга левого полушария во время данных процессов. Настоящее исследование посвящено изучению речи, использующейся в естественных условиях. В экспериментах приняли участие 13 испытуемых (возраст 21–40 лет), из них 11 были слушателями и 3 произносящими речь (двое из них — профессиональные актеры). С помощью метода функциональной МРТ регистрировалась активность мозга во время рассказа истории из жизни и во время ее прослушивания. Говорящие точно заучивали историю и повторяли ее (12 проб по 15 минут), их речь была записана и предъявлялась испытуемым-слушателям. Понимание рассказа проверялось с помощью опросника. Для анализа речи использовался анализ с замедленным воспроизведением, для выявления достоверности ответа между зонами мозга использовался интрасубъектный анализ (и его аналог для оценки достоверности при сравнении активности мозга говорящего и слушателя). Области

мозга, активные во время восприятия и генерации речи по большей части общие для этих двух процессов. Они включают в себя как структуры, которые ранее связывались только с пониманием речи (правая и левая задняя медиальная височная извилина, правая и левая верхняя височная борозда, височно-теменная связка обоих полушарий), так и те зоны, активность которых рассматривалась в связи с системой генерации речи (левая верхняя передняя извилина и островок обоих полушарий). Также было обнаружено широкое перекрытие в зонах, не связанных с речью (предклинье и медиальная префронтальная кора); предположительно, активация данных структур связана с правильным пониманием речи в социальном контексте. При восприятии отрепетированной и спонтанной речи активируются большие широко перекрывающиеся зоны мозга, однако исследовать различия зон активности предложенным методом не удалось. Были получены результаты, идущие вразрез с моторной теорией восприятия речи: левая и правая вентральные прецентральные борозды (моторные зоны, вовлеченные в артикуляцию речи) активны только во время генерации речи, а для ее понимания их вовлечение не требуется. Таким образом, настоящее исследование показало, что за генерацию и понимание речи в реальной жизни ответственно не только левое полушарие — вовлекается широкая билатеральная область. Было проведено сравнение произнесения и восприятия набора бессмысленных слогов (8 проб по 5 мин): достоверная активация наблюдалась только в слуховой и моторной коре, что можно рассматривать как доказательство того, что широкая область мозга, активирующаяся во время восприятия речи, связана с пониманием ее семантики и грамматики.

*М.В. Константинова*

## СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ · Социологические науки

### Репутация и ее влияние на академическую карьеру

Reputation and impact in academic careers. Alexander Michael Petersen, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15316–15321.

Репутация является крайне важным социальным понятием в науке. Она позволяет оценить качество как публикаций, так и карьеры ученого в отсутствие полной систематизированной информации. Однако связь между репутацией и карьерным ростом отдельных ученых остается плохо изученной, несмотря на разработку множества количественных методов исследования. Число цитирований широко используется для оценки влияния как самих ученых, так и их публикаций. Авторы разработали и предложили оригинальную схему для оценки того, как частота цитирования публикаций зависит от репутации ее основного автора вместе с совокупной цитируемостью. Путем анализа карьеры 450 высокоцитируемых ученых авторы оценили сигнальную роль репутации, варианты роста последовательных оценок репутации, вариабельность жизненного цикла цитирования, исходную модель цитирования и количественную роль репутационного эффекта. Социальные связи в науке характеризуются гетерогенной структурой, которая обеспечивает возможности для вложения интеллектуального и социального капитала. Авторы разработали стохастическую репутационную мо-

дель Монте-Карло (MC) для сопоставления микроскопической и макроскопической динамики цитирования. При анализе публикаций выше и ниже порога цитируемости исследователи выявили преимущество, которое может дать репутация автора в динамике цитирования новых публикаций: будущие публикации могут приобрести примерно 66% увеличение цитируемости для каждого десятикратного увеличения математического выражения репутации. Было обнаружено, что в динамике цитирования также принимает участие членство в различных научных организациях и репутация журнала, в котором размещена публикация. Также следует учитывать роль репутации в свете того, что наука сегодня ориентируется на командный подход, а при таком подходе трудно оценить личный вклад каждого члена научной команды. Кроме того, репутация имеет большое значение для некоторых других характеристик научной работы (финансирование, предложения о работе и т.п.), которые неизменно оказывают влияние на качество и количество научных публикаций. Предложенная авторами модель продемонстрировала возможность отрицательного влияния на карьеру молодых ученых социальной стратификации в науке. Репутационный эффект может оказать отрицательное влияние на качество научной работы, если ученый попытается сыграть на репутационной системе. В целом можно сказать, что репутационный подход к поиску научной информации в условиях информационного потока последних десятилетий приводит к получению неполных и асимметричных результатов.

*В.В. Пожарский*

## СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ · Экономика и бизнес

### Как сгладить эффект неприятия накладных расходов в благотворительности

Avoiding overhead aversion in charity. Uri Gneezy, Elizabeth A. Keenan, Ayelet Gneezy. Science. 2014. Vol. 346. No 6209. P. 632–635.

Люди, жертвующие деньги на благотворительность, стараются избегать благотворительных фондов (БФ) с высокими накладными расходами (НР), что ограничивает эффективность таких фондов. Обычно БФ используют пожертвования для привлечения новых средств по двум схемам: 1) объявляют такое первичное пожертвование стартовым капиталом или 2) прибегают к модели «полной отчетности», когда несут ответственность за каждый новый доллар. Авторы утверждают, что если для БФ в большинстве случаев нет разницы, как будут использованы первоначальные пожертвования, то для дарителей это имеет решающее значение, поскольку они хотят, чтобы их деньги использовались именно на объявленные при сборе цели, и предпочитают БФ с низкими НР вне зависимости от их эффективности. Авторы предлагают решение: использовать деньги из первых крупных пожертвований для покрытия всех НР. Исследование было нацелено на подтверждение эмпирических данных о снижении сборов при увеличении НР, выявление причины этого и проверку предложенного решения в контролируемом эксперименте. Эксперименты подтверждают, что при увеличении НР сборы пропорционально уменьшаются, но только в том случае, когда дарители оплачивают их сами. В эксперименте с 40 тыс. потенциальных меценатов сравнили модель пожертвований без НР с другими распространенными моделями использования первоначальных взносов. В соответствии с предварительными исследованиями, информация о том, что стартовый капитал уже собран, увеличивала количество вносимых денег, как и стратегия полной отчетности. Однако главным результатом исследования явилось то, что информирование потенциальных жертвователей о покрытии всех НР из первоначальных взносов увеличивало, по сравнению со стратегиями стартового капитала и кратных сумм, на 80–94% количество желающих пожертвовать и на 75–89% внесенные суммы. Были выявлены две основные причины неприятия НР: 1) высокие НР могут быть показателем, что БФ работает неэффективно или даже коррумпирован; 2) дарители хотят иметь наиболее полное влияние на возможность достижения заявленной БФ цели, т. е. чтобы 100% их взноса было потрачено именно на нее, а не на административные или рекламные расходы. Таким образом, авторы рекомендуют БФ сосредоточить усилия на разъяснении первым крупным донаторам значимости их вклада для развития БФ, а не пытаться изменить общественное мнение по поводу НР в благотворительности. Однако остается открытым вопрос, как отсутствие НР влияет в целом на уровень пожертвований: предоставление такой возможности «перетягивает» потенциальных жертвователей со стороны других БФ или же увеличивает их объективное количество. Неясно также, что эффективнее: заострить внимание на отсутствии НР или не упоминать про них вообще. Это задачи будущих исследований.

*Н.В. Лупачева*

### Теория справедливости и справедливое неравенство: нейроэкономическое исследование

Equity theory and fair inequality: a neuroeconomic study. Alexander W. Cappelen, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15368–15372.

Изучение общественных предпочтений при распределении доходов, причины неравенства и его последствия являются основной проблемой социальной психологии, экономики и теории справедливости. Важные экономические исследования показали, что для человека доход (выход) должен быть пропорционален рабочим усилиям (вход), а любые отклонения от такого распределения считаются несправедливыми и должны приводить к компромиссу между литературными данными о предпочтении тех или иных способов распределения доходов, нет прямых нейрональных свидетельств реакций мозга на данный процесс при различном вкладе людей в трудовые усилия. По результатам исследования 47 студентов мужского пола из Норвежской школы экономики с использованием метода функциональной МРТ авторы оценили гемодинамику структур головного мозга при различных вариантах распределения доходов за определенный вклад в общую работу и его корреляцию с субъективными оценками испытуемых. Было проведено две экспериментальные серии: предварительное сканирование, в ходе которого проводилась почасовая оплата труда (500 норвежских крон) для каждого испытуемого из 3 групп (работали 30, 60 и 90 мин, соответственно), и нейрональное сканирование, в котором оценивалась реакция на оплату труда в паре исследуемых, внесших различный вклад в работу по времени (25%, 50% и 75%), при фиксированной оплате 1000 крон за 120 мин общей работы. Однако оговоренный размер оплаты мог отличаться от реальной выплаты случайно — как в большую, так и в меньшую сторону. Относительный вклад трудовых усилий оказал наибольшее изменение гемодинамики мозга при неравномерном распределении оплаты труда. При отклонении от пропорционального распределения доходов за вклад в работу был обнаружен значительный ответ в полосатом теле, отсутствовавший в ходе предварительного исследования. Полосатое тело является одной из структур мозга, отвечающей за эмоции, и играет важную роль в мотивации и регуляции поведения. Наблюдалась отрицательная корреляция гемодинамики в полосатом теле с субъективными оценками распределения доходов испытуемых — уменьшение тока крови в данной структуре было связано с повышением субъективной оценки. Были идентифицированы ответы в нескольких областях префронтальной коры, в частности отклонения от пропорциональности распределения в левой нижней лобной извилине, что также свидетельствует о вкладе данных структур в процессы оценки «справедливых» и «несправедливых» отношений. Таким образом, по данным авторов исследования, настоящая работа является первой попыткой создания нейронной основы теории справедливости, что потенциально имеет большое практическое значение для социальной психологии и экономики.

*А.Ю. Ольховик*



## СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ · Экономика и бизнес

### Значение и рентабельность новых вакцин против туберкулеза в странах с низким и средним доходом

Impact and cost-effectiveness of new tuberculosis vaccines in low- and middle-income countries. Gwenan M. Knight, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15520–15525.

Для ликвидации туберкулеза к 2050 году уже сейчас необходима разработка эффективной вакцины. В данном исследовании рентабельность потенциальных вакцин в странах с низким и средним доходом была оценена с помощью модели заражения, учитывающей критерий возраста. При этом вводились следующие допущения: потенциальные вакцины будут доступны к 2024 году, они предотвратят заражение туберкулезом у всех лиц, будут действовать в течение 5 лет с эффективностью 40–80% и ориентацией на две группы — новорожденные (первая группа), подростки и взрослые (вторая группа). Стоимость рассматриваемых вакцин составляла 1,5–10 долларов США за одну дозу. Соотношение цены и качества оценивали, сравнивая национальный доход на душу населения и предельные издержки на экономленный год жизни с поправкой по нетрудоспособности. Затем с помощью регрессионной модели рассчитывали максимальную цену дозы, при которой вакцина могла бы считаться рентабельной. По прогнозам авторов работы, до 2020 года заболеваемость туберкулезом и смертность от него значительно снизятся при условии совершенствования существующих методов профилактики. Ожидается, что дети составят 2–7% больных. Из прогноза следует, что вспышки туберкулеза будут про-

исходить волнами: по истечении срока действия вакцины, использованной при массовой вакцинации, будет резко возрастать число предрасположенных к туберкулезу и латентных больных. В 2024–2050 гг. вакцина, рассчитанная на подростков и взрослых, внесет больший вклад в поддержание здоровья населения, чем вакцина, ориентированная на новорожденных, несмотря на меньшую цену дозы последней. В странах с низким доходом вакцина для подростков и взрослых, действующая в течение 10 лет с эффективностью 60%, вероятно, предотвратит 17 млн (до 70%) случаев туберкулеза к 2050 году. Эта вакцина может считаться рентабельной: ее цена составляет 149 долларов на экономленный год жизни с поправкой по нетрудоспособности (экономия 387 долларов). Аналогичная вакцина для новорожденных могла бы предотвратить лишь 890 тыс. (12%) случаев при средней цене 1 692 доллара за скорректированный год, исходя из предположения о том, что к 2050 г. при вакцинации дети не достигнут возраста, в котором повышен риск заболевания. Вакцина для подростков и взрослых может быть эффективно использована при цене 4,59 и 20 долларов за 1 дозу. Эта вакцина, согласно модели, будет рентабельна и при эффективности 20% со сроком действия 10 лет. Ее эффект будет распространяться и на новорожденных вследствие снижения частоты заражения новорожденных от подростков и взрослых. Усиленное инвестирование в разработку вакцины, предназначенной именно для взрослых, оправдано даже в случае применения низкокэффективной вакцины с коротким сроком действия. Результаты исследования говорят о необходимости испытаний противотуберкулезных вакцин, в первую очередь, рассчитанных на взрослое население.

А.Л. Братцева

## МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Вклад различных собственников в снижение темпов исчезновения лесов бразильской Амазонии

Actor-specific contributions to the deforestation slowdown in the Brazilian Amazon. Javier Godar, Toby A. Gardner, E. Jorge Tizado, Pablo Pacheco. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15328–15331.

Скорость исчезновения лесов в бассейне Амазонки в последние годы выше, чем в любом другом тропическом регионе. К 2012 году уничтожено около 20% первоначальной площади лесов Бразильской Амазонии. Значительные участки лесов деградировали и оказались раздробленными в результате пожаров и рубок. Большая часть земель, очищенных от лесов под сельскохозяйственные угодья, используется слабо, ожидаемый экономический рост отсутствует, большинство местного населения по-прежнему пребывает в бедности. В 2004 г. в Бразилии был разработан правительственный межведомственный план по защите лесов Амазонки, имеющий три основных направления: (1) регулирование землепользования, создание новых резервов; (2) усиление мониторинга; (3) поощрение устойчивого земледелия. В итоге годовые темпы исчезновения лесов снизились в 2004–2011 гг. на 77%; с 2009 года они стабилизировались на уровне 5000–7000 км<sup>2</sup>. В настоящей работе на основе данных последней сельскохозяйственной переписи и дистанционного зондирования деградации лесов дается сравнительная оценка вклада различных хозяйств в процесс снижения темпов лесных потерь. Все включенные в анализ земле-

пользователи были разделены на очень крупные (>2500 га), крупные (>500 га), средние и мелкие (<100 га). Крупные землевладения преобладают на юге и юго-востоке, составляют 0,9% от общего числа землевладений и занимают 43,9% площади частных земель. Мелкие доминируют в западных, северных и северо-восточных регионах и занимают 12,9% площади частных земель. Почти половина (36 158 км<sup>2</sup>) вырубленных лесов в 2004–2011 гг. относилась к районам, где господствуют крупные собственники, и только 12% (9720 км<sup>2</sup>) — к районам с преобладанием мелких хозяйств. Кроме того, в районах с преобладанием мелких хозяйств леса, как правило, менее фрагментированы и степень деградации их ниже. Однако при снижении средних годовых темпов вырубки лесов на 68–85% вклад в этот процесс крупнейших землевладельцев был на том же уровне, в то время как мелкие хозяйства увеличили свою производительность за этот период на 69%. Эти наблюдения верны для всей бразильской Амазонии вне зависимости от географических и социально-экологических различий. Результаты проведенного анализа показывают, что современная политика борьбы с исчезновением лесов, которая по большей части была сфокусирована на мерах по контролю крупных собственников, не особенно эффективна, так как не учитывает в равной степени всех собственников. Дальнейшие меры по охране лесов, вероятно, будут более дорогостоящими, потребуют совершенствования мониторинга вырубок малых масштабов и природоохранной политики. Необходимы дополнительные меры по восстановлению нарушенных территорий и охране от пожаров, риск которых возрос как в лесах Амазонки, так и в глобальном масштабе в связи с участвующими засухами.

*О.В. Герасимова*

Еженедельный журнал Российской ассоциации содействия науке

# НАУКА В мире

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