

# НАУКА **В мире**

Обзор журналов  
Nature, PNAS, Science

Номер 11 (1)  
2 декабря 2014 г.

Дмитрий Аверин:  
«Принцип Ландауэра накладывает  
серьезные ограничения на работу  
демона Максвелла»

стр. 6

Как консистенция капель влияет  
на скорость естественной очистки воздуха.  
Комментарий Сергея Низкородова

стр. 7

«Зеленая революция»  
стала причиной роста  
амплитуды сезонных  
колебаний CO<sub>2</sub>  
в атмосфере

стр. 28

Как насекомые  
сворачивают крылья,  
чтобы те оставались  
пригодными для полета

стр. 58

Изучена структура  
и динамика  
расплавленного  
оксида урана

стр. 50



**ЖУРНАЛ «НАУКА В МИРЕ» №11 (1)**

2 декабря 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 наукоемким технологиям

**Лев Яковлевич БОРКИН**,  
почетный председатель Правления  
Санкт-Петербургского союза ученых

**Максим Валерьевич ВИКТОРОВ**,  
первый заместитель председателя  
Президиума Российской ассоциации  
содействия науке, председатель  
Совета Фонда инвестиционных программ

**Олег Васильевич ИНШАКОВ**,  
президент Волгоградского государственного  
университета

**Александр Николаевич КАНЬШИН**,  
председатель Совета Национальной ассоциации  
объединений офицеров запаса  
Вооруженных Сил РФ

**Михаил Валентинович КОВАЛЬЧУК**,  
член-корреспондент РАН, директор  
НИЦ «Курчатовский институт»

**Николай Александрович КОЛЧАНОВ**,  
академик РАН, директор Института  
цитологии и генетики СО РАН

**Юрий Николаевич КУЛЬЧИН**,  
академик РАН, директор Института автоматики  
и процессов управления ДВО РАН

**Андрей Викторович ЛОГИНОВ**,  
заместитель руководителя Аппарата  
Правительства РФ

**Георгий Владимирович МАЙЕР**,  
Президент Национального исследовательского  
Томского государственного университета,  
член Совета Российского союза ректоров

**Вера Александровна МЫСИНА**,  
старший научный сотрудник  
Института общей генетики РАН

**Валерий Александрович ТИШКОВ**,  
академик РАН, директор Института этнологии  
и антропологии им. Н.Н. Миклухо-Маклая РАН

**Валерий Александрович ЧЕРЕШНЕВ**,  
академик РАН, академик РАН,  
председатель Комитета Государственной Думы  
по науке и наукоемким технологиям,  
член Консультативного совета Фонда «Сколково»

**ИЗДАТЕЛЬ ЖУРНАЛА**

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

**Генеральный директор**

Сергей Валерьевич КАЛМЫКОВ,  
руководитель Комиссии по информационной  
политике RASCH

**Административный директор**

Светлана Александровна ХОЗИНСКАЯ

**РЕДАКЦИЯ****Главный редактор**

Денис Сергеевич АНДРЕЮК,  
руководитель Аналитической группы RASCH

**Заместитель главного редактора**

Евгения Борисовна МАХИЯНОВА

**Старшие научные редакторы реферативной части:**

Вацлав Владимирович ПОЖАРСКИЙ

Николай Викторович КЛЕНОВ

Александр Станиславович ЕЛСАКОВ

**Редакторы-референты**

Барыкин Е.П., Беляев А.В., Братцева А.Л.,  
Дедков Г.В., Дотолева К.С., Жармухамедов С.К.,  
Корепанов А.П., Кутукова Е.А., Лим Д.А., Лупачева Н.В.,  
Марыгин Р.А., Моисеев А.В., Мохосоев И.М.,  
Ольховик А.Ю., Петрова Н.С., Петухов С.П., Раков В.Н.,  
Ружицкий В.И., Сварник О.Е., Сидоров Р.П., Суязова П.А.,  
Ташкеев А.И., Шандарин И.Н., Шустикова Л.А.,  
Ястребов С.А.

**Выпускающий редактор**

Александр Станиславович ЕЛСАКОВ

**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

#### Мышиная энциклопедия

Международный проект по «картографированию» генома мыши представил результаты своей работы: мы разделяем с мышами ключевые механизмы генной регуляции, базовые «принципы» и «язык»; но их реализация в конкретных тканях и органах может у нас заметно отличаться

#### Испаряющаяся планета

Российские астрономы изучили процесс потери вещества далекой горячей планетой

### 6 Комментарий эксперта

#### Демон из электрона

Чтобы «демон Максвелла» работал, ему нужно всего лишь обладать бесконечной памятью — рассказывает профессор Университета Стони Брук Дмитрий Аверин

### 7 Что носится в воздухе?

Органические аэрозоли в атмосфере существенно отличаются от обычных жидкостей: «густая» консистенция каплей меняет кинетику реакций естественного фотоокисления — комментарий профессора Калифорнийского университета Сергея Низкородова

## Nature · PNAS · Science: рефераты статей

### 9 Естественные и точные науки

### 31 Медицинские науки и общественное здравоохранение

### 45 Техника и технологии

### 52 Социальные науки

### 56 Сельскохозяйственные науки

# Самое интересное в рефератах

## Топ-10 статей текущего номера

- 1. CO<sub>2</sub> и земледелие.** Сразу в двух статьях исследовали феномен роста амплитуды сезонных колебаний углекислого газа в атмосфере за последние полвека. В обеих работах эффект связывают с интенсификацией земледелия в Северном полушарии. На шкале времени 1960–2010 гг. сопоставили большое количество различных данных, которые подтверждают эту гипотезу. *Реферат на с. 28.*
- 2. Синтетический сигналинг.** Работа живой клетки регулируется многими десятками сигнальных путей, в которых определенные белки выступают приёмниками сигнала, усиливают его и передают на другие белковые молекулы. Сконструирован белковый сигнальный каскад, который можно использовать в сложных искусственных системах или встраивать в существующие живые. *С. 46.*
- 3. Мозг на всю жизнь.** В работе исследованы возрастные изменения активности функциональных систем мозга. У пожилых людей существует меньше связей внутри систем и больше связей между системами. Для сенсорно-моторных систем эффект более выражен, чем для ассоциативных систем. Вне зависимости от возраста, бóльшая локализация связей внутри ассоциативных систем отмечена у людей с лучшими показателями в тестах на долговременную память. *С. 43.*
- 4. Слишком много людей.** В работе смоделировали рост человеческой популяции до 2100 года в связи с очевидной проблемой растущего антропогенного воздействия на природные экосистемы. При сохранении существующих тенденций население Земли к концу века составит 10,3 млрд человек. Интересно, что глобальные катастрофы (войны, эпидемии и т. д.), если они произойдут в середине века и унесут жизни 2–3 млрд человек, не изменят общий тренд — вредное воздействие на природу будет усиливаться. *С. 54.*
- 5. Пограничная фаза.** Теоретически предсказаны уникальные свойства некоторых материалов, возникающие вследствие внутренних напряжений на границах кристаллических доменов. В работе получен двумерный материал с высоким — до 25% — содержанием новой фазы с необычными магнитными свойствами. *С. 48.*
- 6. Как свернуть крыло.** Некоторые насекомые умеют быстро разворачивать крылья, летать, а потом также быстро компактно их сворачивать. Исследовали стадии сворачивания и асимметрию между правым и левым крылом. Оказалось, что есть несколько эффективных способов быстро свернуть и развернуть крыло, но при этом сохранить его жесткость, необходимую для полета. *С. 58.*
- 7. Топология дефектов.** Предполагается, что топологические эффекты могут иметь большое значение в организации самых различных физических систем — от завихрений жидкости до ранних этапов формирования Вселенной. В работе предложили модель для исследования топологии — жидкие кристаллы, заключенные в пространстве определенной формы. *С. 10.*
- 8. Микротрубочки и полярность.** Поляризация клетки является ключевым этапом для многих фундаментальных биологических процессов, включая локомоцию, рост нейронов, неравные деления и др. В работе обоснована гипотеза, согласно которой микротрубочки участвуют в поддержании вектора поляризации, обеспечивая направленный отток ингибирующего сигнала. *С. 17.*
- 9. Недоступные связи.** При синтезе многих препаратов возникает задача активировать строго определенную связь в гетероциклическом соединении. Предложен эффективный подход к функционализации «сложных» (в технологическом смысле) C–H-связей в гетероциклах с использованием палладий-органических интермедиатов. *С. 11.*
- 10. Здоровоохранение и смысл жизни.** Авторы показали положительную корреляцию между успешностью респондентов (которую в работе связывают с наличием цели и смысла жизни в субъективном восприятии) и их готовностью пользоваться профилактическими медицинскими услугами. *С. 44.*

## Мышиная энциклопедия

Международный проект по картированию генома мыши представил результаты своей работы

Подавляющее большинство кодирующих белки генов у мыши и человека почти одинаковы. Именно это сделало грызунов одними из самых популярных модельных организмов в биологических и медицинских исследованиях. Однако различий между нами, все-таки, немало: хотя число общих кодирующих генов у нас достигает 70%, все они составляют лишь около 1,5% генома. Для систематизации данных в этой области крупный международный консорциум ученых реализует масштабный проект Mouse ENCODE (ENCyclopedia Of DNA Elements — «Энциклопедия элементов ДНК»). Результаты его работы стали ключевой темой одного из ноябрьских номеров журнала Nature, которой посвящены сразу четыре публикации.

В этих работах проводятся исследования генетических и биохимических «программ», связанных с синтезом белков и с регуляцией этого процесса в различных тканях и клетках. Авторы показывают, что в целом эти системы в организмах человека и мыши весьма схожи и демонстрируют высокую эволюционную консервативность. В некоторых случаях им даже удалось идентифицировать «мышинные» аналоги элементов ДНК, связанных с развитием определенных, свойственных именно человеку, заболеваний. Например, сравнение более чем 1,3 млн локусов гиперчувствительности к ДНКазе I (участков, связанных именно с регуляцией генома) в 45 типах клеток и тканей мыши и человека показало, что около 35% из них у нас общие.

С другой стороны, найдено и немало различий, которые могут ограничивать использование грызунов в качестве лабораторных моделей человеческого организма. Это касается множества генов, вовлеченных в работу иммунитета, метаболизм и развитие стрессовых реакций. Описывая картину в целом, можно сказать, что мы разделяем с мышами



Памятник мыши, вяжущей нить ДНК в Академгородке г. Новосибирска. Фотография: Wikimedia.

ключевые механизмы генной регуляции, ее базовые «принципы» и «язык». Но их реализация в конкретных тканях и органах может у нас заметно отличаться. Так, регуляторный элемент, активный в мышинных гепатоцитах (клетках печени) может быть активен в человеческих нейронах.

Больше 10 других публикаций, подготовленных участниками проекта Mouse ENCODE, появится в ближайшее время — или уже появились — и в других авторитетных журналах, включая Blood, Genome Research, Genome Biology и др. Данные, полученные в рамках программы, предоставляются сторонним исследователям бесплатно и уже использованы в нескольких десятках работ.

A comparative encyclopedia of DNA elements in the mouse genome. F. Yue, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7527. P. 355–364.

Conservation of trans-acting circuitry during mammalian regulatory evolution. A. Stergachis, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7527. P. 365–370.

Principles of regulatory information conservation between mouse and human. Y. Cheng, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7527. P. 371–375.

Topologically associating domains are stable units of replication-timing regulation. B. Pope, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7527. P. 402–405.

Авторы рассмотрели результаты наблюдений «Лайман-альфа леса» Осириса — многократно повторенной линии Лайман-альфа, которая возникает в спектре при прохождении излучения сквозь облака водорода, находящиеся между нами и источником излучения. Для планеты HD 209458 b весьма заметно поглощение в синем и красном «краях» Ly $\alpha$  — этот эффект, действительно, может вызываться интенсивным испарением Осириса и быстрым истечением водорода из его атмосферы. Рассмотрев различные механизмы возникновения процесса, ученые провели моделирование для каждого из этих сценариев.

Полученные результаты свидетельствуют в пользу гипотезы о быстрой потере планетой водорода под давлением звездного ветра, — Осирис действительно интенсивно испаряется. Впрочем, при его колоссальных размерах это не страшно: такому массивному объекту понадобятся сотни миллиардов лет, чтобы испариться полностью.

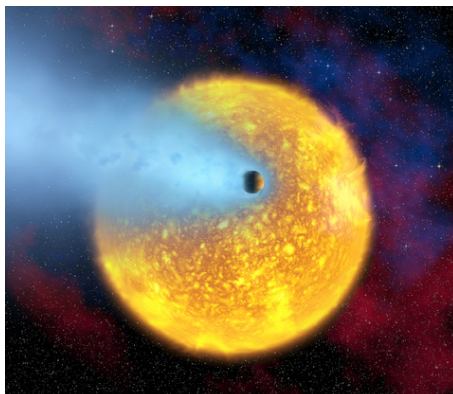
Magnetic moment and plasma environment of HD 209458 b as determined from Ly $\alpha$  observations. K. Kislyakova, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6212. P. 981–984.

## Испаряющаяся планета

Российские астрономы изучили процесс потери вещества далекой горячей планетой

Экзопланета HD 209458 b в созвездии Пегаса находится в 153 световых годах от Солнца. На сегодня это одна из наиболее изученных экзопланет, имеющая даже полуофициальное название «Осирис». Известно, что вращается она чрезвычайно близко к своей материнской звезде (0,047 а. е.) и относится к классу горячих юпитеров, имея массу около 70% от массы Юпитера в нашей Солнечной системе и при этом примерно на 35% крупнее него.

Предполагается, что под действием потока частиц и излучения близкой звезды Осирис интенсивно теряет вещество, испаряясь. В 2010 году было показано, что планета даже имеет нечто вроде кометного хвоста — из нее исходит мощный и быстрый поток газов. О результатах нового исследования этого интересного объекта группа российских и европейских астрономов рассказала в новом номере журнала Science.



Образное представление планеты HD 209458 b, теряющей газ. Иллюстрация: Wikimedia.

# Демон из электрона

## Чтобы демон Максвелла работал, ему нужно всего лишь обладать бесконечной памятью

**Физики создали демона Максвелла, оперирующего, по сути, всего одним электроном, и показали, что существо это достаточно прозорливое. В полном соответствии с законами термодинамики, он способен вырабатывать энергию из случайных тепловых флуктуаций — но только обладая бесконечным запасом памяти. О подробностях работы нам рассказал кандидат физико-математических наук, профессор Университета Стони Брук Дмитрий Аверин.**

— Еще на заре статистической физики и понятия энтропии Максвелл предложил мысленный эксперимент, который подчеркивал существовавшую в те годы проблему в понимании этих вопросов. Действительно, казалось, что если у нас имеется система с тепловыми флуктуациями, то почему бы не извлечь из нее энергию? Если мы будем постоянно следить за ее состоянием и сможем отмечать моменты, когда она случайно перейдет в состояние с большей энергией, этот скачок можно использовать. Законы классической статистической физики при этом не нарушаются.

Первый выход, предложенный для проблемы, состоял в том, что для работы «демона» требуется дополнительный подвод энергии — за счет этого в системе и возможно падение энтропии. Соответственно, чтобы извлечь энергию случайных тепловых флуктуаций, нам придется потратить по крайней мере столько же энергии. Однако позднее было показано, что измерение в таком режиме эквивалентно копированию информации и теоретически может проходить без энергозатрат. Новый ответ на парадокс пришел неожиданно в результате работ сотрудника IBM Рольфа Ландауэра.

В 1960-х он сформулировал принцип, состоящий в том, что в любой вычислительной системе, независимо от того, на каких физических принципах она будет работать, потеря 1 бита информации приводит к выделению определенного количества тепла (*см. Irreversibility and heat generation in the computing process. Rolf Landauer. IBM Journal of Research and Development. 1961. Vol. 5. P. 183–191. — Ped.*). На первый взгляд, к проблеме демона Максвелла это не имеет отношения. Однако из принципа Ландауэра можно сделать весьма важный для нашей истории вывод: вычисления, теоретически, можно проводить, не расходуя энергию, а вот чтобы стереть, уничтожить информацию, энергия понадобится принципиально.

Иначе говоря, если в процессе вычисления какая-то часть информации стирается, вы будете увеличивать энтропию, переводя часть энергии в тепло. Поэтому принцип Ландауэра накладывает серьезные ограничения на работу

демона Максвелла. Проводя измерения молекул, он будет получать, а следом и стирать информацию — и этот процесс накладывает термодинамические ограничения на реализацию подобной системы. Каждый этап стирания будет увеличивать энтропию, и в целом получить энергетический выигрыш от таких измерений невозможно.

Принцип Ландауэра ограничивает демона Максвелла, не позволяя ему извлекать энергию тепловых флуктуаций в замкнутом цикле.

Суть нашей работы состояла в том, чтобы наглядно и количественно продемонстрировать ограничения, которые связаны с демоном Максвелла и накоплением информации в результате проводимых им измерений. Для этого была создана небольшая электронная схема «демона», в которой генерировались отдельные биты информации. Это процесс, обратный стиранию, поэтому он не выделяет, а, наоборот, забирает определенное количество энергии из нашего теплового резервуара. Измерения показали, что необходимая для создания каждого бита энергия строго равна величине, которую предсказывает формула Ландауэра ( $W = k_B \times T \times \ln 2$ , где  $k_B$  — постоянная Больцмана,  $T$  — абсолютная температура. — *Ред.*).

Однако у нашей работы есть и другая сторона, связанная с реализацией самого эксперимента. Дело в том, что еще в конце 1980-х мы занялись проблемой, которая в то время была исключительно актуальной. Вопрос состоял в том, чтобы на фоне быстрого уменьшения микроструктур научиться

**СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»:**

Демон Максвелла — воображаемое существо, в мысленном эксперименте посаженное на границу двух сообщающихся сосудов. Демон пропускает из первого сосуда во второй только быстрые (горячие) молекулы газа, а из второго в первый — только медленные, холодные. Это, по мнению Максвелла, приводит бы нас к парадоксу: один сосуд нагревается, а другой охлаждается, и энтропия в конечном состоянии будет меньше, чем в начальном.

**СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»:**

Эффект туннелирования состоит в преодолении частицей энергетического барьера, притом что ее собственная энергия ниже этого барьера. Это явление чисто квантовой природы и в рамках классической физики невозможно, однако оно надежно продемонстрировано и лежит в основе многих явлений природы, а сегодня ведется разработка ряда технологий, использующих этот эффект.

контролировать туннелирование отдельных электронов в них: для таких крошечных конденсаторов с их маленькими электрическими емкостями каждый туннелировавший электрон — заметное явление.

После нашего предсказания одноэлектронных эффектов этой задачей занимались многие исследователи, и в целом ее удалось решить. Сегодня одноэлектронное туннелирование — понятный и хорошо изученный процесс, который мы можем контролировать. Поэтому одноэлектронные системы стали очень удобной моделью для различных исследований, в том числе и для наших исследований основ термодинамики.

Если говорить несколько упрощенно, исследуемая структура состояла из пары металлических проводников, на которые подавалось напряжение и между которыми мог туннелировать электрон. Именно возможность постоянно следить за этими перескоками; фиксировать, при каком напряжении и в какую сторону электрон протуннелировал, позволила нам точно измерить термодинамику процесса.

Мы могли подавать такое напряжение, при котором электрон надежно оставался на одной, известной стороне, так что его положение не содержало никакой информации. Если же мы, медленно изменив напряжение, создадим такую ситуацию, при которой электрон с равной вероятностью может находиться и с той, и с другой стороны, информация в положении электрона уже появится — ведь мы не можем назвать, где именно он находится, не произведя измерения. При этом энтропия теплового резервуара уменьшилась, и мы показали, что создание информации, записанной в положении электрона, позволило извлечь ровно столько энергии, сколько для этого необходимо по формуле Ландауэра. Так мы получили одноэлектронного «демона Максвелла», и показали, сколько «пищи» ему требуется для работы.

# Что носится в воздухе?

## Органические аэрозоли в атмосфере существенно отличаются от обычных жидкостей

**Органических загрязнений в атмосфере не так много, но они играют важную роль во всем, что происходит с воздухом. Собираясь в летучие частицы, они служат центрами конденсации капель облаков и туманов, а также вредят нашему здоровью. О том, как взаимодействуют вещества внутри таких частиц и почему мы до сих пор плохо представляем эти процессы, журналу «Наука в мире» рассказал профессор химии Калифорнийского университета в Ирвайне Сергей Низкородов.**

— Специфика химии атмосферы — в том, что движет ее фотохимия — реакции, происходящие при участии солнечного излучения. По большому счету, атмосфера состоит из не слишком активных кислорода и азота и небольших примесей органических и неорганических веществ. По-настоящему реактивны не сами эти газы, а свободные радикалы. Радикалы же создаются именно излучением. Поэтому фотохимия газофазных процессов исследована, можно сказать, досконально.

Одним из известных эффектов фотохимических процессов в атмосфере является появление смога. Летучие органические соединения, которые выделяются и в ходе естественных процессов и как результат работы человеческой цивилизации, попадают в воздух, где окисляются свободными радикалами. Затем эти продукты окисления конденсируются, образуя взвешенные частицы или аэрозоли.

Если брать по массе, этих частиц в атмосфере очень мало, даже в самом грязном городе — порядка сотых долей процента. Однако воздействие, которое они оказывают на свойства и поведение атмосферы, просто феноменально. На этих частицах начинается конденсация облаков, они сильно влияют на химию воздуха, на здоровье человека. Поэтому мы и занялись фотохимией таких частиц, поставив задачу установить, как они меняются в атмосфере. Мы знаем, что в газовой фазе воздуха все определяет фотохимия. Но насколько работает она внутри таких летучих частиц? И как определяет их свойства?

Проблема состояла в том, что до сих пор толком не известно, как «устроены» эти частицы. Вплоть до недавнего времени их представляли чем-то вроде капелек жидкости, взвешенных в воздухе, со всеми вытекающими из этого выводами о скорости диффузии молекул, о характере их взаимодействия, скорости протекающих здесь реакций и т. д. Лишь в последние пять лет появились данные, свидетельствующие о том, что это не совсем жидкость, а нечто более близкое к твердому состоянию.

Наша гипотеза состояла в том, что если эти частицы не жидкие, а твердые, то и вся химия внутри них должна протекать иначе, замедленно. В вязких, а тем более в твердых средах химические процессы замедляются — хотя бы потому, что молекулы в них не так подвижны, не так легко меняют форму для нужной реакции. К сожалению, было непонятно, с насколько вязким материалом мы имеем дело.

### **i СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»:**

Пинены — терпеновые соединения, важный компонент смолы хвойных деревьев. Они широко используются в химической промышленности, в частности как растворители для красок и лаков.

В лаборатории мы получили искусственные частицы такого аэрозоля, используя  $\alpha$ -пинен, распространенное в атмосфере органическое соединение, которое выделяют леса по всей планете. Как контрольное вещество мы использовали 1-октанол и для

обоих веществ следили за скоростью фотохимических реакций при разных значениях температуры и влажности (при повышении влажности или повышении температуры вязкость частиц должна снижаться, облегчая течение химических реакций).

### **i СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»:**

«Летучие частицы в атмосфере исключительно вязки — пожалуй, по консистенции их можно сравнить с засахарившимся медом».

В итоге оказалось, что для жидкого 1-октанола скорость фотохимических реакций с температурой оставалась почти одинаковой, а вот внутри наших частиц пинена менялась очень сильно. Из этого можно заключить, что частицы обладают высокой вязкостью, которая меняется с температурой. Получается, что окисление органических веществ, находящихся в атмосфере в составе таких аэрозолей, должно протекать намного медленнее, чем внутри жидких капель. Их время жизни в воздухе заметно растет, — и этот фактор требует по-новому взглянуть на круговорот и влияние на наш организм таких частиц.

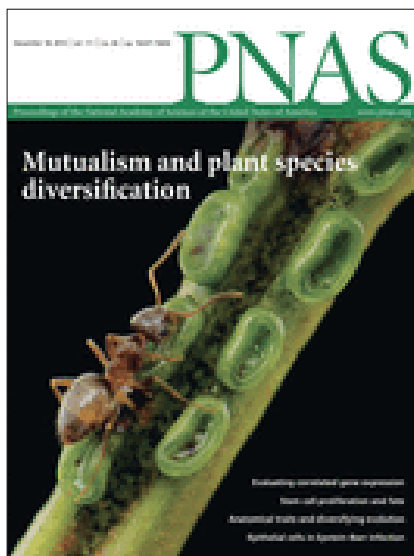
Вспомните, какой смог накрыл Москву в 2010 году. Но ведь на то, чтобы он дошел до города из дальнего Подмосковья, нужны часы, а то и дни. Какие последствия будет иметь дым для здоровья, во многом зависит от того, какие вещества он с собой принес. А состав этих веществ — от того, что происходит с ними в атмосфере. И что летучие частицы аэрозолей, оказывается, вовсе не жидкость и реакции в них протекают очень замедленно — в корне меняет привычную картину.

Публикация: Exploring matrix effects on photochemistry of organic aerosols. Hanna Lignell, Mallory L. Hinks, Sergey A. Nizkorodov. PNAS. 2014. Vol 111. No 38. P. 13780–13785.

Vol. 515. No 7527  
20 ноября 2014 года



Vol. 111. No 46  
18 ноября 2014 года



Vol. 346. No 6212  
21 ноября 2014 года



## Nature · PNAS · Science: рефераты статей

### Естественные и точные науки

- 9** Физика и астрономия
- 11** Химические науки
- 12** Биологические науки
- 25** Математика
- 27** Науки о Земле и смежные экологические науки

### Медицинские науки и общественное здравоохранение

- 31** Фундаментальная медицина
- 44** Науки о здоровье

### Техника и технологии

- 45** Электротехника, электронная техника, информационные технологии

- 47** Медицинские технологии
- 48** Нанотехнологии
- 49** Промышленные биотехнологии

- 50** Технологии материалов

- 51** Химические технологии

### Социальные науки

- 52** Психологические науки
- 54** Социальная и экономическая география

- 55** Прочие социальные науки

### Сельскохозяйственные науки

- 56** Сельское хозяйство, лесное хозяйство, рыбное хозяйство

## Nature · PNAS · Science: рефераты статей



# ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ ·

## Физика и астрономия

### Магнитный момент и плазменная корона экзопланеты HD 209458 b, определенные по наблюдениям излучения в линии $L\alpha$

Magnetic moment and plasma environment of HD 209458 b as determined from  $L\alpha$  observations. Kristina G. Kislyakova, Mats Holmström, Helmut Lammer, Petra Odert, Maxim L. Khodachenko. Science. 2014. Vol. 346. No 6212. P. 981–983.

Транзитные наблюдения за экзопланетой HD 209458 b (тип горячих юпитеров) по поведению электромагнитного излучения в спектральной линии водорода  $L\alpha$  (серия Лаймана), выполненные с помощью космического телескопа Хаббл, выявили сильное поглощение в голубом и красном крыле, которое было интерпретировано как результат «убегания» атомов водорода из ее атмосферы с большими скоростями. В общем случае доплеровское изменение частоты  $\Delta f$  и скорость движения  $v_x$  излучающих атомов вдоль луча зрения связаны между собой соотношением  $\Delta f \sim v_x/\lambda_0$ , где для атомов водорода  $\lambda_0 = 121,565$  нм. Поглощение в крыльях линии  $L\alpha$  является признаком движения атомов с высокой скоростью в направлении к звезде планетной системы (или от нее) в проекции на луч зрения. В литературе обсуждались причины поглощения, вызванные ускорением атомов водорода радиационным ветром звезды, естественным уширением или зарядовым обменом со звездным ветром. В первом случае атомы ускоряются давлением излучения в линии  $L\alpha$  до тех пор, пока ускоряющая сила не уравновесится гравитацией. В рамках второго объяснения расширение линии обусловлено естественным механизмом и дисперсией скоростей частиц по лучу зрения. Наконец, высокоэнергетичные атомы (ВЭА) водорода образуются при столкновениях протонов звездного ветра, имеющими высокие скорости, с нейтральными атомами, движущимися с тепловой скоростью. Благодаря последнему механизму вокруг Земли и других планет образуется водородная корона. Ни в одной из прежних работ все три механизма одновременно не анализировались. В данной работе путем проведения численного моделирования показано, что абсорбция в красном крыле линии  $L\alpha$  может быть объяснена только влиянием спектрального уширения, тогда как абсорбция в синем крыле отражает также влияние радиационного давления и ВЭА. HD 209458 b находится на расстоянии 0,047 а. е. от звезды типа Солнца почти на круговой орбите. Радиус и масса планеты близки соответствующим величинам Юпитера. Моделирование динамики атомов выполнялось прямым методом Монте-Карло, включая нейтральные и ионизованные атомы H. Учитывались следующие факторы: столкновения с УФ-фотонами, оказывающими радиационное давление; зарядовый обмен протонов звездного ветра с атомами H; упругие столкновения с другими атомами H; процессы ионизации протонами и электронами звездного ветра; силы гравитации звезды и планеты, центробежные, кориолисовы и приливные силы. После моделирования водородной короны моделировались профили  $L\alpha$ . В результате расчетов получены оценки скорости звездного ветра ( $\approx 400$  км/с), плотности ( $\approx 5 \times 10^9$  м<sup>-3</sup>) и величины магнитного момента экзопланеты ( $\approx 10\%$  от величины магнитного момента Юпитера).

Г.В. Дедков

### Мощность релятивистских джетов выше, чем светимость их аккреционных дисков

The power of relativistic jets is larger than the luminosity of their accretion disks. G. Ghisellini, F. Tavecchio, L. Maraschi, A. Celotti, and T. Sbarro. Nature. 2014. Vol. 515. No 7527. P. 376–378.

В теоретических моделях образования релятивистских джетов (выбросов газа) из активных ядер галактик предполагается, что источник их энергии связан с вращением и массой сверхмассивных черных дыр, а также с магнитным полем вблизи горизонта событий черных дыр. Физический механизм, лежащий в основе влияния магнитного поля на процесс, обусловлен моментом сил, действующих на вращающуюся черную дыру со стороны этого поля, усиленного аккрецией вещества. Если квадрат величины магнитного поля пропорционален скорости аккреции, то должна наблюдаться корреляция между мощностью джета и светимостью аккреции. Имелись некоторые свидетельства наличия такой корреляции, но до сих пор они не были достаточно убедительны из-за недостатка и неоднородности данных. В работе сообщается об анализе архивных наблюдений выборки блазаров (квазаров, у которых джет направлен в сторону Земли), позволившем решить этот вопрос более определенно. Обнаружена жесткая корреляция между мощностью джета, определенной по излучению в гамма-диапазоне, и светимостью аккреционного диска, измеренной по широким эмиссионным линиям, причем мощность, связанная с выбросом газа, доминирует над мощностью излучения аккреционного диска. Это означает, что магнитное поле, пронизывающее горизонт событий черной дыры, достигает максимальной величины, поддерживаемой аккрецией вещества. В работе использовалась выборка наблюдений блазаров, выполненных на космическом гамма-телескопе Ферми (LAT) в гамма- и оптическом диапазоне спектра. Эти объекты классифицируются как блазары-лацертиды типа BL Lac или же как квазары с плоским спектром радиоизлучения (FSRQ) в зависимости от эффективной ширины эмиссионных линий в системе отсчета, связанной с источником. Если эффективная ширина линий превышает  $5 \text{ \AA}$ , то объект относится к типу FSRQ, если нет — то к типу BL Lac. Всего было выбрано 229 объектов типа FSRQ и 475 объектов типа BL Lac. Корреляционная зависимость между мощностью излучения джета  $P_{\text{rad}}$  и светимостью диска  $L_{\text{disk}}$  имеет вид  $\log(P_{\text{rad}}) = 0,98 \log(L_{\text{disk}}) + 0,39$  (с вероятностью отсутствия такой зависимости менее  $10^{-8}$ ), а зависимость мощности джета  $P_{\text{jet}}$  от мощности аккреции  $(dM/dt)c^2$ , соответственно,  $\log(P_{\text{jet}}) = 0,92 \log((dM/dt)c^2) + 4,09$ , причем  $P_{\text{jet}} \approx 10 P_{\text{rad}}$ . Обнаруженная корреляция согласуется с результатами численного моделирования. По мнению авторов, для изучения возможной зависимости мощности джетов от спина черных дыр и оценки минимально возможного значения спина, при котором они существуют, представляет интерес изучение аналогичных объектов, имеющих более низкую рентгеновскую светимость. В свою очередь, это может пролить свет на давнюю проблему квазаров с интенсивным радиоизлучением и без него.

Г.В. Дедков

# ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ ·

## Физика и астрономия

### Критерий стабильности мод Голдстоуна и поведения Ферми-жидкостей в металле с нарушенной симметрией

Criterion for stability of Goldstone modes and Fermi liquid behavior in a metal with broken symmetry. Haruki Watanabe, Ashvin Vishwanath. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16314–16318.

Существует несколько общих физических принципов, обуславливающих стабильность низкоэнергетических возбуждений квантовой фазы материи. В случае твердых тел, это теорема Голдстоуна и теория Ферми-жидкости Ландау. В соответствии с теоремой Голдстоуна, спонтанное нарушение непрерывной симметрии приводит к появлению бесщелевых бозонов Намбу-Голдстоуна (БНГ). В лоренц-инвариантной теории эти бозоны являются хорошо определенными возбуждениями даже в присутствии других бесщелевых полей, таких как поле безмассовых фермионов Дирака, обуславливая общий механизм существования низкоэнергетических возбуждений. Основной причиной их стабильности является тот факт, что взаимодействия с БНГ сильно ограничены симметрией, приводящей к подавлению взаимодействий с малой передачей импульса. Но к нерелятивистским системам эти общие результаты неприменимы. Особенно важным случаем является спонтанное нарушение симметрии в металлах, например магнитное упорядочение. Существуют ли БНГ как хорошо определенные моды при взаимодействии с электронами в металле? В данной работе установлен общий критерий ответа на этот вопрос, основанный на характере нарушения симметрии. Близким по смыслу является также вопрос о стабильности Ферми-жидкости при взаимодействии с бесщелевыми бозонными модами. Кроме БНГ, калибровочные бозоны могут быть бесщелевыми во всей фазе, подобно фотонам электромагнитного поля, калибровочным бозонам спиновых жидкостей или квантовых холловских состояний. Авторы ассоциируют БНГ с генераторами симметрии  $Q_a$ , которые могут спонтанно нарушаться. Предполагается сохранение импульса (квазиимпульса)  $P$  в случае непрерывной или дискретной трансляционной симметрии. Вводя коммутатор вида  $[Q_a, P_i] = i\Lambda_{ai}$ , авторы доказали, что при условии  $\Lambda_{ai} = 0$  взаимодействие между электронами и БНГ отсутствует, а при  $\Lambda_{ai} \neq 0$  не исчезает даже в пределе малой передачи импульса. В этом случае взаимодействие полностью изменяет характер БНГ, и могут возникать необычные фазы материи, такие как нефермиевские жидкости или сверхпроводники. Рассмотрены примеры не исчезающего взаимодействия при спонтанном нарушении непрерывной вращательной симметрии (нематическая жидкость в  $2 + 1$  измерении, когда поверхность Ферми становится эллипсом в упорядоченной фазе) и непрерывной трансляционной симметрии в однородном магнитном поле (в  $2 + 1$  измерении). Наиболее вероятным сценарием в последнем случае является квантовый эффект Холла, когда нарушение симметрии может приводить к появлению «полосковой» и «пузырьковой» фаз.

Г.В. Дедков

### Разделение, объединение, завязывание и солитоны топологических дефектов в каплях нематических жидких кристаллов

Splitting, linking, knotting, and solitonic escape of topological defects in nematic drops with handles. Mykola Tasinkevych, Michael G. Campbell, Ivan I. Smalyukh. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16268–16273.

Топологически нетривиальные возбуждения поля, в том числе солитонные, связанные, и узловатые структуры, играют важную роль в физических системах от классических жидкостей и жидких кристаллов до электромагнетизма и квантовой теории поля. Эти возбуждения могут появляться спонтанно во время нарушающих симметрию фазовых переходов. В статье представлены экспериментальная реализация и обстоятельный теоретический анализ взаимосвязи между формой капли нематического жидкого кристалла (ЖК) и топологией поля его директора (вектора, характеризующего локальное упорядочение молекул ЖК) как одного из проявлений возбуждений поля со сложной топологией. Для придания капле ЖК сложной формы в виде нескольких колец авторы используют замкнутые каналы в полимерной матрице. Стенки этих каналов являются замкнутыми ориентируемыми поверхностями рода 1 (тор) 2 (крючок) и т. д., ограничивающими ЖК и придающими капле форму, и на них выполняется условие гомеотропного сцепления молекул ЖК. Полимерная матрица изготавливалась методом фотолитографии с последующим копированием методом мягкой литографии. В зависимости от геометрических размеров и топологического рода поверхности капли ЖК, а также от свойств самого ЖК, поле директора принимало различную конфигурацию, а дефекты образовывали пространственные структуры, топологию которых авторы и исследовали в работе. Структуры, образуемые директором, исследовались с помощью оптического поляризационного микроскопа (в скрещенных поляризаторах). Представленная в статье теория основана на анализе свободной энергии Ландау — де Жена в терминах параметра порядка — бесследового симметричного тензора ранга 3 с пятью независимыми компонентами. Наиболее распространенными наблюдаемыми дефектами оказались петли линейных дефектов в нематическом жидком кристалле, получившие название «дисциплинации». Наблюдаемые в экспериментах дисциплинации обладали примечательным структурным многообразием, в частности принимали форму колец, узлов и других структур, в зависимости от рода поверхности капли ЖК и геометрических размеров. Это свойство, по утверждению авторов, в значительной степени проистекает из неполярной природы директора. На основании полученных данных в статье проводится аналогия между топологическими свойствами дисциплинаций в каплях нематического ЖК и другими неполярными полями, распространенными в физических системах. Предложенная в работе физическая система, основанная на ЖК, позволяет не только реализовать большое разнообразие топологически различных полей и конфигураций дефектов, но и точно контролировать и выбирать конкретную конфигурацию из большого набора возможных стабильных и метастабильных конфигураций системы. По словам авторов, капля нематического жидкого кристалла, форма которой задается полимерной матрицей, может служить простой и надежной модельной системой для исследования масштабно-инвариантных взаимодействий между топологиями ограничивающих поверхностей и полей. Такой подход может способствовать развитию ряда областей современной теоретической физики, в том числе космологии, физики элементарных частиц и квантовой теории поля.

А.В. Беляев

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Химические науки

### Преодоление ограничений направленной функционализации связи С–Н в гетероциклических соединениях

Overcoming the limitations of directed C–H functionalizations of heterocycles. Yue-Jin Liu, Hui Xu, Wei-Jun Kong, Ming Shang, Hui-Xiong Dai, Jin-Quan Yu. Nature. 2014. Vol. 515. No 7527. P. 389–393.

Производные гетероциклов часто используются в производстве лекарственных препаратов благодаря их способности повышать растворимость и снижать липофильность молекул. Реакции активации связи С–Н открывают новые возможности для синтеза ряда гетероциклических соединений, используемых в фармацевтической промышленности. Одной из важнейших проблем, связанных с реакциями функционализации связи С–Н в сложных органических молекулах, является обеспечение позиционной селективности. В качестве надежного метода для проведения селективной функционализации связей С–Н недавно была предложена реакция направленного металлирования, при этом возможна активация как соседних, так и удаленных атомов водорода. Использование слабой координирующей функциональной группы для достижения высокой концентрации катализатора вблизи определенной связи С–Н позволяет значительно расширить круг субстратов, используемых в указанной реакции. Однако описанные в литерату-

ре процессы функционализации связи С–Н, как правило, не применимы для большинства гетероциклических соединений так как гетероатом может служить помехой действию катализатора. При поведении реакций направленной активации С–Н-связи любой атом азота или серы, содержащийся в гетероциклическом соединении, координируется с металлическим катализатором, что может приводить к отравлению катализатора или функционализации нежелательной связи. В работе предложен способ, позволяющий преодолеть ограничения, связанные с функционализацией связей С–Н в гетероциклических соединениях. N-метоксиамидная группа используется одновременно в качестве направляющей группы и анионного лиганда, обеспечивая образование *in situ* реакционно-способной группировки Pd(ArCONOMe)<sub>2</sub> из Pd(O), причем в качестве единственного окислителя выступает кислород воздуха. При этом содержащая Pd группировка располагается около искомой С–Н-связи, что исключает нежелательное взаимодействие с атомами N и S, содержащимися в гетероциклическом соединении. В данном случае не наблюдается позиционная селективность, характерная для субстратов, содержащих обладающие сильными координирующими свойствами гетероатомы, такие как N, S или P. Описанная в работе аэробная реакция позволяет решить проблему, связанную с осуществлением реакции направленной активации С–Н-связи, широко используемой для синтеза лекарственных соединений.

Т.В. Панова

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Конвергентная эволюция регуляторных особенностей и плейотропии локуса *Hox*

Convergent evolution of complex regulatory landscapes and pleiotropy at *Hox* loci. Nicolas Lonfat, Thomas Montavon, Fabrice Darbellay, Sandra Gitto, Denis Duboule. *Science*. 2014. Vol. 346. No 6212. P. 1003–1006.

Эволюция позвоночных включает несколько этапов дубликации генов, что способствует появлению у них новых функций и возникновению плейотропии генов, связанных с развитием организмов. Гены семейства *Hox* также обладают свойством приобретения новых функций и способны специфично регулировать развитие целых органов. Например, участие генов *HoxA* и *HoxD* необходимо для развития и организации пальцев и наружных половых органов. В работе исследовали участие генов кластеров *HoxA* и *HoxD*, их окружения и особенностей топологии в развитии пальцев и наружных половых органов. Было выявлено, что ген *Hoxd13* контролируется множеством энхансеров, которые находятся на расстоянии от этого гена, образуя топологически ассоциированный домен и определенный генетический «ландшафт». Авторы выясняли, регулируется ли развитие пальцев и половых бугорков одними и теми же энхансерами и происходит ли оно при одной и той же топологии генов. Было показано, что регуляция генов при развитии этих структур сходна. Изменение генетического «ландшафта» приводило к значительному нарушению транскрипции гена *Hoxd13*. Этот эффект был сходен для развития пальцев и половых органов в случае удаления продолжительного промежутка «ландшафта» с энхансерами (снижение количества мРНК на 80%) и в случае удаления трети регуляторных элементов (снижение количества мРНК на 40%). Однако удаление небольшого дистального участка «ландшафта» не привело к изменению транскрипции *Hoxd13* в развивающихся половых бугорках, но привело к снижению количества мРНК гена на 50% в развивающихся пальцах. Таким образом, существует специфичность регуляции образования конкретной структуры. С помощью использования репортера *LacZ* и элемента *Prox* показано, что в «ландшафте» существуют как энхансеры, специфичные для развития каждой из систем, так и регулирующие развитие обеих структур. Для исследования важности отдаленности энхансеров друг от друга был создан трансгенный репортер, содержащий изолированные энхансеры, специфичные для развития каждой из структур. Было выявлено, что последовательности могут работать автономно и независимо от соседних регуляторных элементов. Для гена *Hoxa13* были выявлены сходные принципы регуляции развития этих структур. Такая сходность регуляции и генетического «ландшафта» различных кластеров *Hox* генов являлась неожиданным результатом, т. к. разделение на кластеры произошло на достаточно раннем эволюционном этапе. Авторы заключают, что кластеры *HoxA* и *HoxD* эволюционировали независимо, проявляя плейотропные свойства, т. о., достигнув регуляторного сходства, несмотря на небольшое количество гомологичных последовательностей.

А.М. Дронова

### Ведущие факторы тропического видообразования

The drivers of tropical speciation. Brian Tilston Smith, et al. *Nature*. 2014. Vol. 515. No 7527. P. 406–409.

Модель аллопатрического видообразования основывается на том, что видообразование может быть вызвано масштабными изменениями ландшафта, такими как разделение континентов тектоническими плитами, возвышение горных массивов, формирование крупных рек, которые изолируют популяции, ранее обитавшие в одном ареале. В настоящей работе рассматривается изменение ландшафта в качестве основной причины биологического разнообразия. Авторы считают, что главная роль в видообразовании популяций в Неотропике — самом богатом видами регионе — связана с поднятием Анд. Эти крупномасштабные изменения местности, предположительно, привели к образованию новых видов. Альтернативная модель утверждает, что аллопатрическое видообразование вызвано в большей степени явлениями дисперсии популяции. Основными причинами, подтверждающими эту теорию, являются характерные способности организмов, сохраняющиеся и различающиеся в зависимости от местности. Ландшафтные изменения не являются необходимым условием в этой модели. Вместо этого в качестве основных определяющих факторов видообразования выступают временные промежутки, в течение которых поколения сохранялись на определенном участке. Поколения, которые долго находятся на одной территории, имеют большую вероятность рассеивания через географические барьеры и впоследствии становятся разнообразней. Стоит отметить, что у поколений с низкой способностью к эволюционной дисперсии генетические различия между популяциями накапливаются быстрее. В рассмотренной модели специфические особенности поколений являются основными определяющими факторами видообразования внутри популяции. Биологическое разнообразие сообщества птиц тропических лесов часто имеет неточную оценку, потому что альфа-таксономия требует официального пересмотра с использованием современных методов. Чтобы свести к минимуму ошибки, ученые определили каждое поколение как всю популяцию данного таксона. Исследуя относительно недавнее видовое разнообразие, авторы минимизировали воздействие вымирания. Было обнаружено, что внутривидовая способность сохранять существование на местности является важным фактором видообразования. Сравнительный анализ и филогеографические исследования других организмов Амазонии обнаруживают, что пространственные и временные несоответствия в генетическом разнообразии встречаются повсеместно. В связи с ростом филогенетических данных выявлено, что темпы птичьего разнообразия в Неотропике были относительно постоянными, поэтому масштабные изменения ландшафта не являются основными факторами видообразования. Важно заметить, что антропогенные факторы, такие как вырубка леса и изменение климатических условий, влияют не только на сохранение популяций в тропических лесах, но и приводят к образованию новых внутривидовых явлений рассеивания через географические барьеры, это приводит к разнообразию биологических видов.

Р.В. Булычев

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Улучшения приспособленности отдельных особей и селективная смертность влияют на характер миграции на протяжении жизни

Individual improvements and selective mortality shape lifelong migratory performance. Fabrizio Sergio, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7527. P. 410–426.

Миллиарды организмов от бактерий до человека мигрируют каждый год, однако неизвестно, каким образом миграционное поведение изменяется в течение жизни. При упрощенном делении организмов на молодых (до первой миграции) и зрелых ясно прослеживается тенденция к учащению миграции с наступлением зрелости, но остается неизвестным, насколько резко изменяется эта склонность с возрастом и какими факторами она определяется. В исследовании с применением GPS изучены 364 перелета 92 черных коршунов (*Milvus migrans*) в возрасте 1–27 лет (хищники среднего размера, первый перелет из Африки в Европу совершают в возрасте 3–6 лет). Установлено, что скорость в дни перелета линейно снижается с возрастом, длительность пути отражает распределение скоростей, длительность перерывов максимальна у незрелых особей, ежедневная продолжительность полета снижается с возрастом, незрелые особи чаще других мигрируют на восток. Показано, что миграционное поведение под действием факторов улучшения приспособленности особей и селективной смертности, сказывается в раннем периоде жизни и во время миграции, предшествующей спариванию. Особи разных возрастов по-разному приспособляются к условиям миграции. В частности, в возрасте 1–2 лет птицы способны достигать скорости взрослых, но им труднее сопротивляться ветру, относящему их на восток. В связи с этим, их остановки могут продолжаться до 15 дней. Особи в возрасте 3–6 лет максимально стремятся в места спаривания, чтобы успеть найти и занять свою территорию для размножения. За день они проводят больше времени в полете, чем взрослые, сокращают число остановок и эффективно используют попутный ветер для ускорения, а боковой ветер немного сбивает их с пути. Приспособление к этим условиям — сложная задача, требующая длительного и постепенного развития навыков. Коршуны старшего возраста отправлялись в путь значительно раньше и мигрировали медленнее. Попутный ветер они использовали менее эффективно, чем молодые птицы, вероятно, из-за стремления сэкономить энергию. Различия в приспособлении к полету, в конечном, итоге, не повлияли на порядок прибытия: первыми прибывали особи, отбывшие раньше. Кроме того, задержка начала перелета на 10 дней снижала на 11% шансы птиц присоединиться к какой-либо группе мигрантов, задержка на 30 дней — на 36%. Этим объясняется стремление молодых птиц к экономии времени. Способность к раннему началу миграции также влияла на выживаемость и размножение птиц. Птицы, начинавшие перелет с задержкой по сравнению с предыдущим годом, развивали большую скорость, оптимизировали путь и сокращали остановки. Эта «спешка» позволяет предположить, что животные способны оценивать характер своей миграции в сравнении с предыдущими годами. Таким образом, приоритеты экономии изменяются с возрастом, но для всех возрастных групп благоприятно раннее начало миграции.

А.Л. Братцева

### Тканеспецифичная система циркадных часов у арабидопсиса обладает асимметричным сопряжением

Tissue-specific clocks in Arabidopsis show asymmetric coupling. Motomu Endo, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7527. P. 419–422.

Многие организмы используют систему циркадных часов, чтобы адаптироваться к суточным и сезонным изменениям окружающей среды. Циркадные часы млекопитающих состоят из центральных часов, расположенных в супрахиазматическом ядре, которые синхронизируют другие часы в периферических тканях. Растения также имеют циркадные часы. Однако давно считается, что у растений циркадные часы отдельных клеток и тканей функционально разобщены. Лишь в нескольких исследованиях удалось показать, наличие слабого, местного сопряжения между отдельными клетками. Авторы статьи разработали методику, позволяющую изолировать три основные ткани листа — мезофилл, сосудистую ткань и эпидермис с высоким разрешением. Чистоту выделенных тканей авторы подтвердили с помощью тканеспецифичных маркеров *LHCB2.1*, *SULTR2;1* и *GC1*. С помощью двух новых методов, авторы провели всесторонний тканеспецифичный анализ тканей листа. Во всех трех изолированных тканях были обнаружены, 24-часовые колебания экспрессии генов *TOC1* и *CCA1*, совпадавшие с аналогичными колебаниями, наблюдаемыми в целом листе. Авторы исследовали глобальные профили экспрессии генов в каждой ткани. Гены с высоким уровнем экспрессии в сосудистой ткани имели низкие уровни экспрессии в мезофилле, в то время как гены, с низким уровнем экспрессии в сосудистой ткани имели более высокие уровни экспрессии в мезофилле. Отмечается, что сосудистая ткань имеет обратные профили экспрессии генов по сравнению с целым листом и мезофиллом. Авторы показали, что циркадные часы сосудистой и мезофильной тканей асимметрично регулируют друг друга у арабидопсиса. Циркадные часы в сосудистой ткани имеют характеристики, отличающиеся от циркадных часов других тканей, осуществляют цикл устойчиво и без восприятия внешних сигналов, и влияют на регулирование циркадных часов в других тканях. Кроме того, обнаружено, что гены, доминирующие в сосудистой ткани экспрессируются циклически, преимущественно, в вечернее время, тогда как циклирующие гены, преобладающие в мезофилле, как правило, экспрессируются в первой половине дня. Система циркадных часов сосудистой ткани имеет возможность контролировать экспрессию генов в соседних клетках мезофилла и их физиологическую реакцию. В этом смысле, циркадные часы сосудистой ткани и мезофилла у арабидопсиса составляют многоуровневую систему синхронизации, такую же как центральные и периферические циркадные часы у млекопитающих. Полученные результаты заложили основу для более глубокого понимания того, как циркадные часы сосудистой ткани растений регулируют ключевые физиологические реакции.

С.К. Жармухамедов

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Энциклопедия сравнения элементов ДНК мыши и человека

A comparative encyclopedia of DNA elements in the mouse genome. Feng Yue, Yong Cheng, Alessandra Breschi, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7527. P. 355–364.

Несмотря на широкое использование мышей в качестве модельных животных в биомедицинских исследованиях, генетические и геномные различия между мышью и человеком еще предстоит полностью описать. Мы разделяем с мышами порядка 50% полной цепи ДНК, однако для группы кодирующих белок генов сходство достигает 70%, но они составляют лишь 1,5% всей ДНК. Долгое время предполагалось, что все исследования, проведенные на лабораторных мышах, можно перенести на человека, однако последние работы опровергли эту теорию. Ученые вычленили довольно много генов, механизмы регуляции которых различны между видами. Чтобы получить более полное представление о сходствах и отличиях транскрипционной регуляции в клетках обоих видов, международный консорциум исследователей мыши ENCODE (Mouse encyclopedia of DNA elements consortium) провел масштабную работу по упорядочиванию функциональных элементов генома, группируя гены по определенным кластерам. Используя методы, соответствующие стандартам ENCODE, авторы проанализировали работу генов различных типов клеток мыши в крови, сердце, мозге и других органах. Представлен ряд доказательств того, что экспрессия генов и лежащие в их основе программы регулирования существенно отличаются между мышью и человеком, хотя подмножество основных регуляторов в значительной степени сохраняется. Отличия между гено-регуляторными сетями проявляется не только в изменении числа элементов цис-регуляторных последовательностей в геноме мыши, но и в несовпадении механизмов регуляции в различных тканях и клеточных типах. Этот вывод подтверждается предыдущими наблюдениями сайтов связывания транскрипционных факторов у млекопитающих, мух и дрожжевых грибов и подчеркивает динамическую природу регулирующих программ генов у обоих видов. Кроме того, путем разграничения цис-регуляторных последовательностей авторы продемонстрировали, что определенные группы генов и регуляторных элементов прошли более быстрое развитие, чем другие. Особый интерес представляет тот факт, что цис-регуляторные последовательности, расположенные вблизи генов, ответственных за функционирование иммунной системы, отличались гораздо сильнее. Несмотря на множество расхождений в механизмах регуляции мыши и человека, паттерны модификаций и крупномасштабные домены хроматина очень сходны, а половина генома хорошо сохраняется во время репликации. Ученые считают, что дальнейшие исследования консервативных и прогрессивных элементов ДНК — как в отношении движущих сил эволюции, так и последствий использования лабораторных мышей в качестве модели для исследования человеческих заболеваний — станет крайне интересной темой. Авторы отмечают, что в свете новых знаний придется пересмотреть ряд предыдущих результатов биомедицинских исследований.

*Р.П. Сидоров*

### Перенос ионов Cl<sup>-</sup> халородопсином и протонов бактериородопсином осуществляется по общему механизму, включающему консервативные электростатические взаимодействия

Halorhodopsin pumps Cl<sup>-</sup> and bacteriorhodopsin pumps protons by a common mechanism that uses conserved electrostatic interactions Yifan Song, M.R. Gunner. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16377–16382.

Бактериородопсин (BR) и халородопсин (HR) — это интегральные белки цитоплазматических мембран галобактерий археев, обитающих в соленых озерах. Эти белки относятся к классу микробных опсинов и являются светочувствительными ионными насосами. BR осуществляет перенос протона из цитоплазмы наружу, а создающийся при этом H<sup>+</sup>-градиент используется FOF1-АТФазой для синтеза АТФ. HR переносит ионы Cl<sup>-</sup> внутрь клеток против электрохимического градиента. Оба белка содержат в качестве светочувствительного компонента полный транс-изомер ретиналя, который при поглощении кванта света изомеризуется в свою 13-*cis* форму, что ведет к изменению конформации белков-насосов и осуществлению ими ионного транспорта. BR и HR различаются по своим первичным структурам, но сходны по 3D-структуре и своему расположению в мембране, а также содержат общие консервативные аминокислотные остатки, принимающие участие в транспорте ионов. Сравнивая структуру BR и HR, авторы обратили внимание, что из 9 способных к ионизации погруженных в мембрану консервативных аминокислотных остатков молекулы BR, в молекуле HR на соответствующих местах находятся только 6. Трех другим остаткам молекулы BR: D85, D96 (вблизи внутренней стороны мембраны) и E204 (вблизи наружной стороны мембраны), соответствуют неионизирующиеся T111, V122 и T230 в молекуле HR. Авторы сравнили сродство BR и HR к H<sup>+</sup> и Cl<sup>-</sup>. Они стремились ответить на вопрос, каким образом несколько замен консервативных аминокислотных остатков смогли изменить функции этих двух гомологичных белков. Анализ рабочих циклов BR и HR и расчет зарядов соответствующих ионизирующихся групп позволил авторам сделать следующие выводы. В BR кислотные группировки являются стационарными анионами, связывающими и отдающими H<sup>+</sup> в зависимости от конформационного состояния молекулы белка; эти ионизирующиеся группировки отсутствуют в HR и заменены другими неионизирующимися. Реакционное состояние BR, когда его функциональные группы ионизируются, соответствует состоянию HR, когда он связывает Cl<sup>-</sup>. В этом исходном состоянии HR с высоким сродством связывает Cl<sup>-</sup> вблизи остатка T111 и со слабым сродством — вблизи T230, компенсируя отсутствие ионизирующихся анионных группировок путем связывания мобильных анионов Cl<sup>-</sup>. При изменении конформации HR под действием света сродство участка около остатка T111 к ионам Cl<sup>-</sup> падает, а участка вблизи T230 — увеличивается, что соответствует состоянию BR, когда его остаток D85 протонируется, а E204 — ионизируется; в этом состоянии BR связывает протон, а HR — освобождает Cl<sup>-</sup>. Использование в HR мобильных ионов Cl<sup>-</sup> вместо стабильных анионных групп D85 и E204 в BR делает этот белок более чувствительным к изменениям концентрации соли и pH в окружающей среде.

*С.П. Петухов*

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Структурные особенности белкового комплекса, ассоциированного с большой субъединицей рибосомы, контролируют трансляцию

Structural basis for translational surveillance by the large ribosomal subunit-associated protein quality control complex. Dmitry Lyumkis, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 45. P. 15981–15986.

Во время канонической терминации трансляции стоп-кодон узнается специальными факторами терминации, которые обеспечивают гидролиз белковой цепи и отделение ее от рибосомального комплекса. Трансляция абберантной мРНК, например лишенной стоп-кодона, приводит к образованию негидролизуемого комплекса рибосомы с растущей белковой цепью. У эукариотов существуют специальные белки, гомологичные факторам терминации, которые способствуют диссоциации остановившихся рибосом вне зависимости от стоп-кодона. Но поскольку эти белки лишены пептидил-тРНК-гидролазной активности, в результате их функционирования белковая цепь остается связанной с 60S-субъединицей рибосомы. Ltn1 является важным компонентом убиквитинлигазы E3, которая убиквитинирует абберантные белки, связанные с застопорившимся рибосомным комплексом во время трансляции. Ltn1 функционирует вместе с еще несколькими кофакторами как часть ассоциированного с рибосомой комплекса контроля качества (RQC). Согласно ранее полученным данным, он взаимодействует с застопорившейся 60S-субъединицей вместе с еще двумя белками, Tae2 и Rqc1, чьи функции неизвестны. Однако как RQC распознает застопорившиеся рибосомы и осуществляет свою функцию, остается неясным. В представленной работе авторы изучали структуру комплекса RQC, очищенного из клеток дрожжей. RQC был блокирован в предубиквитинирующей стадии, для чего использовали клетки с экспрессированным Ltn1 и делецией E3-каталитического RING-домена. В этих клетках Ltn1 мог связываться с 60S-субъединицей, но дальнейшие события в комплексе RQC были блокированы. Такой комплекс был выделен и очищен, и при помощи криоэлектронной микроскопии определена его структура. Удалось построить модель полученного комплекса с разрешением в 8,5 Å. Из анализа полученной структуры авторы сделали вывод о том, что консервативный N-домен Ltn1 контактирует с рибосомой в районе канонического сайта ГТФ-азного взаимодействия, а его консервативный C-домен — рядом с TE-сайтом, располагаясь так, чтобы RING-домен E3 мог убиквитинировать растущую белковую цепь. Неконсервативный средний регион Ltn1 не взаимодействует напрямую с рибосомой, функционируя как линкер между концевыми доменами Ltn1. Ltn1 связывается только с 60S субъединицей рибосомы, но не с 80S субъединицей, чему препятствует его пространственная конфигурация. Дальнейшее исследование полученной структуры выявило, что субъединица RQC Tae2 участвует в связывании Ltn1 и отвечает за селективное распознавание застопорившейся 60S-субъединицы. Однако Ltn1 не нуждается в присутствии Tae2 для связывания с рибосомой. Авторы также показали, что в застопорившейся 60S субъединице тРНК связана с растущей белковой цепью, и именно этот комплекс распознает Tae2.

Е.А. Кутукова

### Внутримембранная димеризация неструктурированного цитоплазматического домена ADAM10

Membrane-enabled dimerization of the intrinsically disordered cytoplasmic domain of ADAM10. Wei Deng, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 45. P. 15987–15992.

Цитоплазматические домены многих трансмембранных белков часто неструктурированы, но могут создавать стабильную вторичную структуру при связывании с внутриклеточными лигандами. ADAM10 из семейства металлопротеаз ADAM осуществляет протеолиз широкого спектра белков, а также формирует гомодимер в клеточной мембране. Поскольку в отсутствие цитоплазматического домена гомодимер не образуется, было высказано предположение о его важной роли в процессе димеризации. Однако этот домен неструктурирован и не содержит ни одного известного мотива для димеризации. В представленной статье авторы исследовали рекомбинантный цитоплазматический домен ADAM10 (A10Cp, аминокислотные остатки Lys697–His702), и структуру, содержащую трансмембранный и цитоплазматический домен этого белка (A10TmCp, остатки Leu666–Arg748). Анализируя восприимчивость к расщеплению трипсином, а также спектр кругового дихроизма (CD-спектр) этих двух рекомбинантных доменов, авторы показали, что домен A10Cp не образует стабильной вторичной структуры. Домен A10TmCp образует заметное количество  $\alpha$ -спиралей, при этом структурируется как трансмембранная его часть, так и цитоплазматическая. Затем, используя флуоресцентный анализ FRET, авторы продемонстрировали, что, хотя A10Cp в растворе додецилфосфохолина (DPC) остается мономером, в тех же условиях A10TmCp формирует гомодимер, причем димеризация происходит не за счет трансмембранного домена. Также обнаружено, что при связывании с фосфолипидом A10Cp способен сформировать вторичную структуру, хотя она и не так стабильна, как структура A10TmCp. Кроме того, добавление A10Cp, связанного с фосфолипидом, ингибирует формирование гомодимера A10TmCp, причем это ингибирование линейно зависит от дозы добавленного комплекса A10Cp-фосфолипид. Эти данные, по мнению авторов, свидетельствуют о том, что димеризация происходит за счет цитоплазматического домена. Кроме того, согласно данным анализа репортера транскрипции на основе белка AraC, в мембране *E. coli* A10TmCp способен образовывать димеры, однако один трансмембранный домен не способен к димеризации в этих условиях. Химерная конструкция, содержащая цитоплазматический домен ADAM10 и трансмембранный домен L-селектина, способна образовывать димеры с близкой эффективностью. Полученные данные еще раз подтверждают важность цитоплазматического домена для образования гомодимера ADAM10. В статье впервые представлены данные, свидетельствующие о том, что трансмембранный домен помогает соседнему неструктурированному цитоплазматическому домену сформировать стабильную вторичную структуру, что оказывается необходимым для формирования гомодимера в мембране. Представленные результаты увеличивают наши знания о механизме регуляции ADAM и могут помочь общему пониманию взаимодействий белков — мембрана в процессе трансмембранной сигнализации.

Е.А. Кутукова

# ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ ·

## Биологические науки

### Молекулярные детерминанты активации каспазы 9 с помощью апоптосомы Араф-1

Molecular determinants of caspase-9 activation by the Apaf-1 apoptosome. Qi Hu, Di Wu, Wen Chen, Zhen Yan, Chuangye Yan, Tianxi He, Qionglian Liang, Yigong Shi. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16254–16261.

Регулируемый процесс гибели клеток, или апоптоз, запускается путем автокаталитического расщепления инициаторной каспазы 9. В апоптотических клетках активация каспазы 9 осуществляется посредством гептамерного адапторного комплекса, называемого апоптосомой Араф-1. Однако молекулярные механизмы данного процесса ясны не до конца. Ранее сообщалось, что для активации каспазы необходимо образование гетеродимера между CARD-доменами Араф-1 и каспазы 9 в соотношении 1:1 по первому типу (type I interface). Существует также две различных, но не взаимоисключающих гипотезы механизма активации каспазы 9: (1) проксимально индуцированная димеризация (множественные молекулы каспазы 9 рекрутируются в апоптосому Араф-1, где они димеризуются и приобретают свою активность) и (2) индуцированное приспособление (апоптосомы Араф-1, связываясь с каспазой 9, придает ей правильную конформацию и тем самым активирует ее). В данной работе авторы привели доводы в пользу второй гипотезы и продемонстрировали, что активация каспазы 9 апоптосомой Араф-1 требует по крайней мере двух специфических взаимодействий между данными белками. Оказывается, образование комплекса между CARD-доменами Араф-1 и каспазы 9 необходимо, но недостаточное условие активации каспазы 9. Капиллярный электрофорез и др. методы позволили установить примерное молярное соотношение между Араф-1 и каспазой 9, которое составляет 7:4. В ходе экспериментов было выявлено, что в механизме активации каспазы 9 существуют два ключевых этапа: (1) автокаталитическое расщепление зимогена (профермента) каспазы 9 значительно усиливается при действии Араф-1; (2) зрелая каспаза 9 остается связанной с Араф-1 в качестве холофермента, благодаря чему каспаза 9 приобретает повышенный уровень протеазной активности по сравнению со свободным ферментом. Авторы показали, что CARD-домены Араф-1 и каспазы 9 не формируют гетеродимеров в соотношении 1:1, как считалось ранее, а собираются в мультимерные комплексы. Сделано предположение, что CARD-комплекс является местом связывания протеазного домена каспазы 9 и такое взаимодействие обеспечивает образование активной конформации каспазы 9. Путем систематического мутагенеза CARD-домена апоптосомы Араф-1 исследователям удалось идентифицировать два аминокислотных остатка: Lys58 и Lys62, которые влияют на активность каспазы 9. При мутации этих аминокислот Араф-1 не образовывал холофермента с каспазой 9 и активации каспазы 9 практически не происходило. Путем точечных мутаций было также установлено, что интерфейс второго типа между каспазой 9 и Араф-1 необходим для активации каспазы 9. Интерфейс третьего типа также может играть роль при активации каспазы 9. Авторы предполагают, что Араф-1 стабилизирует мультимерный комплекс между CARD-доменами Араф-1 и каспазы 9. Таким образом, опубликованная статья раскрывает детали механизма активации каспазы 9 с помощью апоптосомы Араф-1 и подтверждает модель индуцированного приспособления активации каспазы 9.

И.Н. Шандарин

### Половой перенос стероидного гормона E20 индуцирует переключение репродуктивной функции у самок комаров *Anopheles gambiae*

Sexual transfer of the steroid hormone 20E induces the postmating switch in *Anopheles gambiae*. Paolo Gabrieli, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16353–16358.

Малярийный комар *Anopheles gambiae* относится к кровососущим комарам рода *Anopheles*, являющимися переносчиками паразитов человека — малярийных плазмодиев. Ежегодно от малярии погибает около 600 тыс. человек, что определяет важность проблемы регуляции численности популяции малярийных комаров. Как правило, самки насекомых способны многократно спариваться в течение своей жизни, за исключением самок *Anopheles gambiae*, которые после спаривания теряют восприимчивость к последующим половым контактам. После спаривания репродуктивные органы самок этих насекомых претерпевают ряд морфологических изменений, которые способствуют переключению репродуктивного поведения от инсеминации к откладыванию яиц. У самок *Anopheles gambiae* имеется специальный орган, называемый сперматекой, в котором сперма, полученная от самцов во время спаривания, может храниться и сохранять жизнеспособность в течение нескольких репродуктивных циклов для оплодотворения яиц. Явление кровососания необходимо для этих комаров для обеспечения созревания яиц. Интересно, что семенная жидкость самцов этих комаров содержит, наряду с белками и пептидами, стероидный гормон 20-гидроксиэксдизон (20E), который, как было показано, играет важную роль в регуляции многих физиологических процессов у насекомых, включая продолжительность жизненного цикла, ответ на стресс, социальное и сексуальное поведение и др. В настоящей работе авторами показано, что гормон E20 является ключевым регулятором явления монандрии (т. е. способности только единожды спариваться), наблюдаемого у самок малярийных комаров. Частичная инактивация или ингибирование биосинтеза гормона 20-гидроксиэксдизона у самцов приводило к нарушению способности откладывать яйца и невосприимчивости к повторным спариваниям у самок. В то же время, инъекция E20 самкам, не подвергшимся спариванию, позволяло моделировать искусственное спаривание, которое приводило к восстановлению нормального откладывания яиц и к невосприимчивости к повторному спариванию. Таким образом, половой перенос E20 делает самок малярийных комаров неспособными принимать сперму от других самцов. Сравнительный анализ данных микротестов позволил авторам сделать заключение о том, что E20 регулирует экспрессию генов, которые отвечают за синтез белков цитоскелета и мышечной ткани. Эти белки участвуют в морфологических изменениях матки, обуславливая неспособность к дальнейшему спариванию. Возможно, что эти эффекты обеспечиваются совместным действием E20 и белково-пептидных факторов, поступающих в составе спермы прямо в матку. Это предположение подтверждается тем, что нарушение биосинтеза или инактивация E20 приводит к нарушению откладывания яиц и резистентности к повторному спариванию только у 40% самок. Выявление механизмов и путей передачи сигнала, лежащих в основе репродуктивной функции у комаров *Anopheles gambiae*, создает основу контроля численности их естественной популяции на молекулярном уровне.

И.М. Мохосоев



## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Интерференция ДНК CRISPR-ассоциированной нуклеазой-хеликазой Cas3 на молекулярном уровне

Molecular insights into DNA interference by CRISPR-associated nuclease-helicase Cas3. Bei Gong, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16359–16364.

Многие бактерии и археи способны избавляться от чужеродных генетических элементов путем активации CRISPR/Cas-системы. Существуют типы таких систем I, II, III. Общий механизм действия CRISPR-систем следующий: получение коротких фрагментов чужеродной последовательности ДНК (протоспейсеров) и вставка таких фрагментов в проксимальный конец CRISPR-локуса; создание малых зрелых CRISPR-ПНК (crRNA) на основе транскриптов CRISPR-локуса; интерференция чужеродных нуклеиновых кислот с помощью эффекторного рибонуклеопротеинового комплекса, содержащего crRNA, с последующей деградацией чужеродной ДНК/ПНК. В CRISPR/Cas-системах I типа вокруг комплекса crRNA с комплементарной цепью ДНК собирается сложный белковый комплекс, называемый каскадом. В отличие от Cas9 и Csm/Cmr-комплексов, которые относятся к II и III типам, соответственно, каскад не является нуклеазой, расщепляющей чужеродную ДНК. Каскад распознает crRNA, связанную с ДНК и соединяется с ней, что приводит к образованию R-петли, изменению конформации субъединицы Cse1 каскада и активации белка Cas3, который обладает нуклеазно-хеликазной активностью и обеспечивают деградацию двухцепочечной ДНК. Нуклеазную активность ферменту придает гистидин-аспарагатовая субъединица (HD), а хеликазную — хеликаза суперсемейства 2 (SF2). Для правильной работы Cas3 необходимо наличие ионов металлов и АТФ. Авторы объяснили как Cas3 осуществляет свое действие. Для этого исследователи проанализировали кристаллические структуры HD-SF2-Cas3-фермента, выделенного у *Thermobaculum terrenum*. Оказалось, АТФ-связывающий участок состоит из двух RecA-подобных доменов (RD1 и RD2) SF2-хеликазы. N-терминальный участок HD-нуклеазы содержит активный сайт, состоящий из двух ионов двухвалентных металлов. Металлы расположены на конце канала, проходящего через SF2-хеликазный домен и связывающего нуклеиновые кислоты. Авторы предлагают следующий механизм действия Cas3: после связывания каскада с ДНК, C-терминальный домен Cas3 (CTD) взаимодействует с Cse1-субъединицей, что способствует открытию щели для связывания нуклеиновой кислоты на RD1 и RD2 доменах, а также высвобождению HD-ядра. Некомплементарная цепь ДНК связывается с щелью и происходит эндонуклеолитическое расщепление цепи. Далее осуществляется активное экзонуклеазное расщепление ssДНК и расплетание dsДНК. CTD перестраивается, что способствует образованию канала, куда попадает ssДНК. АТФ-зависимые конформационные изменения обеспечивают перемещение Cas3 вдоль ssДНК в направлении от 3' к 5'-концу, вследствие чего ssДНК деградирует. Процесс завершается, после высвобождения комплекса каскад-crRNA. Таким образом, в настоящей работе показана структура Cas3, раскрыты механизмы того как данный фермент осуществляет связывание с чужеродной ДНК, АТФ-зависимое перемещение и нуклеазное расщепление ДНК.

И.Н. Шандарин

### Микротрубочки стабилизируют полярность клетки путем локализации сигнала

Microtubules stabilize cell polarity by localizing rear signals. Jian Zhang, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16383–16388.

Клеточная миграция лежит в основе множества важных физиологических процессов, таких как эмбриогенез, иммунные ответы и регенеративные процессы тканей. Нарушение миграции клеток может привести к серьезным изменениям, как врожденного характера, так и приобретенного, например, метастазированию опухолей. Направленные процессы миграции требуют определенной полярности клетки: ведущий край образует псевдоподии, что обеспечивается благодаря перестройкам цитоскелета и увеличению числа молекул клеточной адгезии. Поляризация обусловлена взаимодействием сигнальных молекул с цитоскелетом и контролируется молекулами адгезии и сигналами от хемокиновых рецепторов. Перестройки цитоскелета затрагивают поляризацию как молекул актина, так и филаментов с микротрубочками. Асимметричное распределение характерно для сигнальных молекул PI3Ks, PTEN, Rac, Rho и Cdc42. В рамках данной работы была продемонстрирована способность эпителиальных клеток RPE-1 и фибробластов группы NIH 3T3 мигрировать вдоль одномерных адгезивных полос. При искусственном запуске процесса разборки микротрубочек целенаправленная миграция останавливалась и начинала организовываться по осцилляторному типу. Клетка способна продвигаться только после сборки микротрубочек и продолжает движение до тех пор, пока они не станут разбираться. При этом под действием нокодазола, у клетки формируется поляризация переходного типа, обусловленная преобразованием микроскелета. Следовательно, система микротрубочек не участвует в инициации миграции, она необходима для осуществления и поддержания данного процесса. Осцилляторная активность позволяет создать математические модели функционирования системы, основанной на петле отрицательной обратной связи. При этом ингибиторные сигналы транспортируются по самой системе микротрубочек, что было продемонстрировано для PTEN-фосфатазы. В экспериментах с двумерной средой ожидается осцилляция упорядочивания цитоскелета по всему периметру клетки. Период осцилляторной активности напрямую зависит от размеров клетки — чем крупнее клетка, тем больше времени занимает осцилляция. Вероятно, данный процесс связан с увеличением времени транспортировки ингибиторных сигналов по системе микротрубочек. Таксол действовал на процессы поддержания полярности клетки и на механизмы инициации поляризации. Данный препарат, в отличие от нокодазола, не только подавляет динамику построения новых микротрубочек, но и активно реорганизовывает цитоскелет клетки, препятствуя формированию ведущего края. Настоящее исследование важно для понимания процессов миграции клеток, что в перспективе позволит разработать средства направленной доставки эффекторных клеток в необходимые области для лечения пороков внутриутробного развития и борьбы с возбудителями инфекционных заболеваний.

А.Ю. Ольховик

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Одиночные вкусовые стволовые клетки и клетки-предшественницы, экспрессирующие Lgr5 или Lgr6, образуют клетки вкусовых сосочков *ex vivo*

Single Lgr5- or Lgr6-expressing taste stem/progenitor cells generate taste bud cells *ex vivo*. W. Ren, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16401–16406.

У млекопитающих ткани, содержащие вкусовые рецепторы, восстанавливаются постоянно в течение всей жизни. На основе морфологических и функциональных характеристик во вкусовом сосочке выделяют три типа дифференцированных клеток (рецепторные, пресинаптические и глиальноподобные) и один тип недифференцированных, являющихся предшественницами этих трех. Ранее было показано, что белок Lgr5 (рецептор 5, связанный с G-белком и содержащий богатые лейцином повторы) присутствует в стволовых клетках и клетках-предшественницах (СК/КП) зрелых клеток вкусового сосочка у взрослых млекопитающих в задней части языка. Кодированный его ген является мишенью сигнального механизма регуляции Wnt. Он и его гомологи (например Lgr6) экспрессируются СК/КП во многих тканях взрослых животных (тонкой кишки, толстой кишки, желудка, волосяного фолликула), а также покоящихся стволовых клетках печени, поджелудочной железы и улитки внутреннего уха. Хотя Lgr5 присутствует в грибовидных сосочках передней части языка во время эмбриональной стадии развития и на ранних этапах постэмбрионального развития у мышей, он не был обнаружен в грибовидных сосочках у взрослых особей. Поэтому регенераторный потенциал Lgr5-экспрессирующих клеток (Lgr5+) и идентификация вкусовых СК/КП в передней части языка у взрослых до сих пор являются объектами исследований. В настоящей работе описана система культивирования, в которой отдельные изолированные Lgr5+ или Lgr6+-клетки, выделенные из содержащей вкусовые рецепторы ткани генерируют постоянно расширяющиеся 3-мерные «органойды». Многие клетки в этих вкусовых органойдах активно делились и были положительны по маркерам пролиферирующих клеток, цитокератинам K5 и K14, и Sox2, а также у них было выявлено включение метки BrdU. Важно отметить, что в этих органойдах присутствовали зрелые клетки вкусовых рецепторов, которые экспрессировали гастрадин, CA4, T1R3, дифосфогидролазу нуклеозидтрифосфата-2 типа 1 или цитокератин K8. Обнаружено, что клетки вкусовых органойдов, полученных из изолированных Lgr5+-клеток, отвечали на стимулы, имитирующие сладкий, горький и соленый вкусы, в зависимости от дозы. Отслеживание генетического происхождения показало, что Lgr6+-клетки давали начало клеткам вкусовых сосочков в передней и задней части языка. Lgr5 и Lgr6 могут быть там же маркерами схожих субпопуляций вкусовых СК/КП. Вместе эти данные свидетельствуют, что функционирующие клетки вкусовых сосочков могут быть получены *ex vivo* из отдельных Lgr5+ или Lgr6+-клеток, что является подтверждением возможности использования этой модели для изучения образования различных вкусовых клеток.

П.А. Суязова

### Защитный мутуализм усиливает диверсификацию растений

Defense mutualisms enhance plant diversification. Marjorie G. Weber, Anurag A. Agrawal. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16442–16447.

Способность растений создавать мутуалистические отношения с животными-защитниками влияет на их эволюционный успех как за счет уменьшения риска исчезновения так и увеличивая возможность видообразования. Однако гипотеза о том, что защитный мутуализм последовательно усиливает диверсификацию растений, не была доказана в связи с отсутствием фенотипической и филогенетической информации. Растения, обеспечивающие животных питанием и жильем в обмен на защиту от врагов, являются классическим примером мутуалистического партнерства в природе. Нектарники — железы растений, выделяющие сахаристый сок, служащий приманкой для животных, обычно располагаются в цветке (флоральные нектарники). Существуют виды растений, у которых нектарники формируются вне цветка на вегетативных органах (экстрафлоральные нектарники, EFNS). Авторы исследовали макроэволюционные последствия повторного возникновения EFNS, нектар которых служит пищей для широкого спектра полезных растениям членистоногих. Растительные EFNS хорошо изучены, и их единственной известной функцией является защита от травоядных животных и патогенных микроорганизмов путем привлечения естественных врагов этих агрессоров. Такие особенности развивались много раз в ходе эволюции, и это регулярно происходит, как минимум, у четверти всех семейств сосудистых растений. Исследовалось, во всех ли семействах сосудистых растений, виды, содержащие EFNS, имеют более высокий уровень диверсификации, чем семьи, виды в которых не содержат EFNS. Исследование было сосредоточено на рассмотрении филогенетической истории и эволюции EFNS у шести отдаленно родственных клад растений. Оценивалось связаны ли EFNS, прямо или косвенно, с увеличением числа диверсификаций в предшествующих поколениях. Авторы показали, что более 100 семейств сосудистых растений, в которых виды развили EFNS имеют в два раза более высокие темпы диверсификации, чем в семьях, которые не имеют видов, содержащих EFNS. Также показано, что эволюция такого мутуализма между растением и животным, также способно привести к ускоренному накоплению видов растений в тех линиях, которые участвуют в этих взаимодействиях. Обнаружено, что вслед за эволюцией органов растений (например, возникновением и развитием нецветковых экстрафлоральных нектарников), которые облегчают мутуализм с животными-защитниками, часто следует увеличение скорости диверсификации по всем отдаленно родственным линиям растений. Показано, что защитный мутуализм ставит виды на путь увеличения темпов диверсификации внутри и между кладами. Это согласуется с гипотезой, что мутуалистические взаимодействия с животными могут оказывать влияние на макроэволюционное развитие и повышать разнообразие растений. Авторы полагают, что при наличии мутуализма, конвергентная эволюция простых желез может изменить ход эволюции растений в сторону большей защиты от вредителей и ускорения биоразнообразия.

С.К. Жармухамедов

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Метод максимального правдоподобия для сетчатой модели эволюции

Maximum likelihood inference of reticulate evolutionary histories. Yun Yu, Jianrong Dong, Kevin J. Liu, Luay Nakhleh. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16448–16453.

Скрещивание играет важную роль в эволюции некоторых групп организмов, их адаптации к окружающей среде и многообразии их геномов. Для таких групп характерна сетчатая модель эволюции, однако методы ее восстановления до сих пор плохо развиты и имеют ограниченную применимость. До недавнего времени филогенетические деревья являлись основным методом при изучении эволюции таксонов. Но некоторые эволюционные события, прежде всего горизонтальный перенос генов прокариот и гибридизация эукариот, обуславливают необходимость выхода за рамки филогенетических деревьев. Это приводит к понятию сетчатой эволюции, моделирование которой лучше всего осуществляется с помощью филогенетических сетей. В рамках проведенного исследования для выведения сетчатой модели эволюции предложен метод максимального правдоподобия. Сформулированы методы оценки уверенности в количестве формирующих сетку событий и топологии предполагаемой эволюционной истории. Авторами изучены сетчатые модели эволюции неполных родословных с максимальной точностью и эффективностью при помощи метода филогенетической сети. Ранее эта же группа исследователей впервые провела поиск оптимальных филогений в филогенетическом сетевом пространстве. Метод основан на максимальном критерии экономности — он сводится к поиску филогенетических сетей, которые минимизируют количество «дополнительных родословных» при встраивании наборов генов в ветви топологического дерева. Предложенный метод использовался для мультилокусного анализа геномов домового мыши (*M. musculus*), полученных от других исследователей. Кроме того, исследовались дополнительные образцы из популяций *M. musculus* из Китая. Благодаря увеличению числа локусов резко возрастает вероятность определения проявления того или иного гена. Оценка топологии генов осуществлялась по отдельности. Причина этого — геномные секвенции, полученные от близкородственных индивидуумов (5 индивидуумов из 1 вида) и очень небольшие изменения в данных, позволяющие оценить длину ветви с любой точностью. Также обнаружено значительное превосходство филогенетической сети с 2 ветвлениями сети над сетями с 1 ветвлением. Дальнейшее повышение числа ветвлений не дало значительного улучшения результатов. Использование метода филогенетического дерева дало плохие результаты. По мере накопления доказательств о гибридизации эукариотических микроорганизмов важно иметь методы, позволяющие выводить сетчатые модели эволюции. Проведенное исследование допускает подобные умозаключения и обеспечивает значительное продвижение в направлении равного использования филогенетических сетей наряду с филогенетическими деревьями в качестве модели эволюционных отношений.

И.В. Смирнов

### Завершение репликации ДНК у *Escherichia coli*

Completion of DNA replication in *Escherichia coli*. Brian M. Wendel, Charmain T. Courcelle, Justin Courcelle. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16454–16459.

Несмотря на то, что инициация и элонгация репликации ДНК хорошо изучены, механизм завершения репликации в определенной точке встречи или удвоения еще не установлен. Известно, что *in vitro* встречные реплисомы продолжают синтез ДНК после точки удвоения. При этом в районе точки удвоения образуется третья копия участка ДНК. Таким образом, такая сверхрепликация может быть неотъемлемой частью дубликации генома. Если это так, то клетка должна иметь ферментативную систему, способную считать геномы по парам и удалять нечетную сверхреплицированную ДНК до точки удвоения. Авторы изучили свойства *recBC* и *recD*-мутантов *Escherichia coli*. *RecBCD* является хеликаз-нуклеазным комплексом, который участвует в гомологичной репарации двухцепочечных разрывов ДНК у *E. coli*. Клетки с мутацией *recA* (продукт которого необходим для гомологичной рекомбинации и *RecBCD*-опосредованной репарации) растут лучше по сравнению с *recBC*-мутантом. Очевидно, некоторые функции *RecBCD* не связаны с *RecA* и репарацией ДНК. Мутации *recBC* и *recD* дестабилизируют плазмидные минихромосомы, что также отличает их от прочих мутантов, относящихся к рекомбинации. Плазмиды в *recD*-клетках продолжают реплицироваться после точки удвоения. Сверхреплицированные продукты в *recD*-клетках содержат мультимеры содержащие как четное, так и нечетное количество мономеров. В то же время, другие рекомбинационные мутанты, а также дикий тип, содержат лишь небольшое количество всегда «четных» мультимеров. В отличие от *recD*-мутантов, *recBC*-мутанты накапливают в основном молекулы с одноцепочечными разрывами и димеры плазмид, а не сверхреплицированные продукты. Авторы полагают, что полученные данные говорят о том, что *RecD* и *RecBC*-субчастицы необходимы для узнавания и расщепления концов в точке удвоения, соответственно. В пользу участия *RecBCD* в завершении репликации также говорит то, что большинство случаев *RecBCD*-опосредованной рекомбинации приходится на последовательности *ter*. Кроме того, у *recBC*-мутантов наблюдается снижение копирования генов, особенно вблизи точки окончания репликации (копирование которой у *recD*-мутантов была, напротив, повышена). Мутации генов белков *SbcDC* и *ExoI*, также участвующих в репарации двухцепочечных разрывов ДНК, комплементируют ростовой дефект *recBC*-мутантов, а также приводят к нестабильности плазмид, что напоминает эффект *recBC*-мутаций. Авторы предлагают модель завершения репликации, согласно которой, временный сверхреплицированный фрагмент ДНК «расплетается» белком *RecG*. Далее комплекс *RecBCD* (при участии *ExoI* и *SbcDC*) обеспечивает деградацию и разрешение сверхреплицированных структур.

А.П. Корепанов

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Распознавание X-хромосомы у *Drosophila melanogaster* с помощью малых интерферирующих РНК X-сцепленных сателлитных повторов

siRNAs from an X-linked satellite repeat promote X-chromosome recognition in *Drosophila melanogaster*. Debashish U. Menon, Cristian Coarfa, Weimin Xiao, Preethi H. Gunaratne, Victoria H. Meller. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16460–16465.

Самцы и самки многих видов имеют неодинаковое число X-хромосом, что создает потенциально фатальный дисбаланс в экспрессии генов, сцепленных с данной хромосомой. Для достижения гемизиготности X-хромосомы у самцов *Drosophila melanogaster* экспрессия генов, связанных с X-хромосомой, увеличивается в два раза. Данный процесс называется дозовой компенсацией. Это достигается благодаря специфическому для самцов белковому комплексу (male-specific lethal complex, MSL), который модифицирует хроматин для увеличения экспрессии генов. Недавно авторы статьи опубликовали данные, что малые интерферирующие РНК (siRNA) способствуют связыванию MSL-комплекса с X-хроматином. В данной статье показано, что эктопическая продукция siRNA из повторяющейся последовательности, локализованной в X-хромосоме, также способствует распознаванию комплексом MSL X-хроматина. Считается, что распределенные в X-хромосоме с плотностью 1,688 г/см<sup>3</sup> сателлитные повторы ДНК (1,688<sup>x</sup>) функционируют в качестве механизма дозовой компенсации генов X-хромосомы. У *D. melanogaster* 1,688<sup>x</sup>-повторы представляют собой короткие tandemные повторы длиной 359 пар оснований, ассоциированные с транскрипционно активными участками хромосомы. Многие из этих повторов локализованы внутри или фланкируют кодирующие гены, а некоторые транскрибируются с обеих цепей ДНК, что может говорить о возможности синтеза малых РНК. В данной работе авторы исследовали роль длинных и коротких РНК, транскрибируемых с 1,688<sup>x</sup>-повторов, при дозовой компенсации генов X-хромосомы у *D. melanogaster*. Количественная ПЦР в реальном времени показала, что обе формы РНК существуют у мух дикого типа. Авторы выяснили, что эктопическая экспрессия длинной одноцепочечной РНК (single-stranded RNA, ssRNA) и короткой двухцепочечной шпильковой РНК (double-stranded hairpin RNA, hpRNA), транскрибируемых с 1,688<sup>x</sup>-повторов, влияет на дозовую компенсацию, но противоположным образом. Эктопическая экспрессия ssRNA увеличивала мужскую смертность у мутантов с дефектом распознавания X-хромосомы. В отличие от этой ситуации экспрессия двухцепочечной hpRNA генерировала множество siRNA и резко увеличивала выживание самцов. При этом у таких самцов восстанавливалось связывание MSL-комплекса с X-хромосомой. Авторы полагают, что siRNA, транскрибируемые с 1,688<sup>x</sup>-повторов, участвуют в дозовой компенсации, целенаправленно действуя на последовательности X-хромосомы, чтобы обеспечить селективное распознавание одной из хромосом. Таким образом, 1,688<sup>x</sup>-повторы могут быть кандидатами на роль *цис*-действующих элементов, которые отличают X-хроматин от аутосомного хроматина.

Л.А. Шустикова

### Пальмитоилирование рецептора инозитол-1,4,5-трифосфата комплексом DHHС6/селенопротеин К необходимо для его стабильной экспрессии и функционирования

Stable expression and function of the inositol 1, 4, 5-triphosphate receptor requires palmitoylation by a DHHС6/selenoprotein K complex. Gregory J. Fredericks, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16478–16483.

Известно, что ионы кальция выполняют функцию вторичных мессенджеров передачи сигнала, лежащей в основе пролиферации, дифференцировки, миграции и эффекторной функции иммунокомпетентных клеток. Высвобождение ионов кальция из цистерн эндоплазматического ретикулума (ЭР) приводит к быстрому повышению их концентрации в цитоплазме, что необходимо для активации T- и В-лимфоцитов, макрофагов и тучных клеток через рецептор-опосредованный механизм. Этот механизм включает активацию фосфолипазы C, которая катализирует гидролиз фосфатидинозитол-4, 5-бисфосфата с образованием инозитол-1,4,5-трифосфата (IP3) и диацилглицерола. IP3 связывается со своим рецептором (IP3R) на поверхности мембран ЭР, способствуя мобилизации ионов кальция. Это приводит к изменениям конформации и олигомеризации трансмембранного белка STIM1, цитоплазматический домен которого приобретает способность взаимодействовать с субъединицей Orai1, формирующей пору в кальциевых ионных каналах, называемых CRAC. В целом, эта стадия механизма обозначается SOCE (store-operated calcium entry) и любые факторы, вызывающие дефекты этой стадии, приводят к нарушению функционирования клеток иммунной системы. Авторами настоящей работы ранее было показано, что снижение потребления селена и дефицит локализованного в ЭР селеносодержащего белка K (Selk), приводит к дефекту механизма SOCE. Оказалось, что белок Selk необходим для стабильной экспрессии рецептора липопротеинов низкой плотности CD36 и его пальмитоилирования в макрофагах. Пальмитоилирование белка происходит в процессе его пост-трансляционной модификации путем обратимого присоединения пальмитиновой кислоты к остатку цистеина через образование тиоэфирной связи, что необходимо для ассоциации белка с мембраной. Авторами было высказано предположение, что рецептор IP3R также стабилизируется в мембране пальмитоилированием. Результаты подтвердили это предположение. Биоинформационный анализ позволил выявить аминокислотные остатки DHHС (Асп-Гис-Гис-Цис), расположенные в каталитическом домене фермента пальмитойлтрансферазы, который взаимодействует с белком Selk для пальмитоилирования остатков цистеина в рецепторе IP3R. Оказалось, что один из членов семейства DHHС-содержащих белков, а именно DHHС6, содержит SH3-домен и локализуется в мембране ЭР. С помощью методов иммунофлуоресценции и коиммунопреципитации показано, что DHHС6 взаимодействует с белком Selk, который также располагается в мембране ЭР и содержит SH3-домен. Образование комплекса происходит через SH3-SH3 взаимодействие. Нокаутирование гена, кодирующего DHHС6, приводит к снижению экспрессии IP3R и торможению мобилизации ионов кальция из цистерн ЭР. Кроме того, замена остатков цистеина на аланин приводила к снижению уровня пальмитоилирования и нарушению функционирования рецептора IP3R. Таким образом, авторами впервые выявлено образование комплекса DHHС6/Selk, необходимого для пальмитоилирования IP3R и высвобождения ионов кальция из цистерн ЭР, что необходимо для нормального функционирования иммунокомпетентных клеток.

И.М. Мохосоев

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Агрин, активатор киназы MuSK, играет существенную роль в поддержании нервно-мышечных соединений в постнатальный период

The MuSK activator agrin has a separate role essential for postnatal maintenance of neuromuscular synapses. Tohru Tezuka, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16556–16561.

Нервно-мышечное соединение — это холинергический синапс млекопитающих, образующийся там, где окончание моторного нерва сближается с концевой пластинкой. Для достижения эффективной нервно-мышечной передачи, рецепторы ацетилхолина должны быть плотно уложены на постсинаптической мышечной мембране нервно-мышечного соединения. Формирование и поддержание нервно-мышечного соединения управляется мышечной специфической рецепторной тирозинкиназой (MuSK). Агрин, содержащийся в моторных нейронах, активирует MuSK посредством связывания корцептора Lrp4 фермента MuSK. Известно, что генетические дефекты белка агрина лежат в основе развития врожденного миастенического синдрома. Однако MuSK-зависимая постсинаптическая дифференциация нервно-мышечных соединений может происходить в отсутствие моторного нейрона, что свидетельствует о необходимости активации MuSK независимым от нерва и агрина образом. Ранее в качестве ключевого активатора MuSK был идентифицирован мышечный белок Dok-7. Хотя формирование нервно-мышечного соединения требует агрина при нормальных физиологических условиях, он не является необходимым для формирования в экспериментальных условиях при отсутствии нейромедиатора ацетилхолина, который подавляет постсинаптическую специализацию. Таким образом, можно предположить, что агрин вместе с Lrp4 и Dok-7 являются необходимыми для достижения активации MuSK достаточной для преодоления ингибирования ацетилхолином. В данной работе показано, что как у трансгенных мышей с отсутствием агрина, так и у трансгенных мышей с отсутствием Lrp4 удается путем форсированной экспрессии Dok-7 в мышце усилить активацию MuSK. У мышей с отсутствием агрина такое усиление приводит к восстановлению формирования нервно-мышечного соединения в нужном центральном положении. У мышей с отсутствием Lrp4 такого восстановления не происходит, возможно, из-за потери Lrp4-зависимой пресинаптической дифференциации. Однако восстановленные нервно-мышечные соединения у мышей с отсутствием агрина быстро исчезали после рождения, а постсинаптическая специализация появлялась эктопически по всей мышечной трубке, при этом экзогенная Dok-7-опосредуемая активация MuSK поддерживалась. Полученные результаты демонстрируют, что активатор MuSK агрин играет еще одну важную роль для постнатального поддержания нервно-мышечных соединений, но не для их формирования в эмбриональном развитии, а также для постнатальной, но не пренатальной, среднемышечной локализации постсинаптической специализации. Эти данные проливают свет на физиологию и патофизиологию гомеостаза нервно-мышечных соединений. Также это может иметь значение для понимания патологии врожденного миастенического синдрома неизвестной этиологии.

О.Е. Сварник

### Асимметрия интеграции сенсорной информации при принятии решений о спаривании у кузнечиков

Asymmetrical integration of sensory information during mating decisions in grasshoppers. Jan Clemens, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16562–16567.

Принятие решений включает в себя развернутые во времени процессы интеграции различных компонентов сенсорной информации. Также как и все другие признаки организма, процессы принятия решений подвергаются давлению отбора. Изучение того, как сенсорная информация взвешивается и интегрируется при выполнении естественных видов поведения, может пролить свет на эволюционные силы, формирующие это поведение. То, каким образом сигналы брачного поведения интегрируются во время спаривания, вероятно отражает затраты и выгоды, связанные с выбором брачного поведения. В данной работе изучали оценку самками песни самца во время акустической фазы ухаживания у кузнечиков вида *Chorthippus biguttulus*. Акустический компонент ухаживания у данного вида — это двухсторонняя коммуникация. Самцы производят призывные сигналы, состоящие из последовательности простых стереотипных субъединиц — 30–50 пар, состоящих из слога и паузы. Самка дожидается окончания этой песни и сигнализирует о готовности к дальнейшим ухаживаниям ответной песней, которая позволяет самцу определить местонахождение самки и начать двигаться в ее сторону. Эта фаза ухаживания представляет собой первый, важный предварительный отбор. Отвечать или не отвечать на песню самца, находящегося на расстоянии, первый шаг этой последовательности, который, вероятно, уменьшает для самки затраты оценивания потенциального партнера. Хотя многие акустические свойства этой стимуляции, влияющие на решение самки во время стадии предварительного отбора, были идентифицированы, не много известно о том, как эта информация динамически интегрируется с течением песни. Самки должны быть разборчивы и оценивать всю имеющуюся в песне информацию, т. е. они не должны быть импульсивными в принятии решения, не должны отвечать, едва услышав несколько привлекательных субъединиц песни. Кроме того, поскольку спаривание с самцом чужого вида уменьшает приспособленность самки, непривлекательные характеристики песни, ассоциируемые с другим видом, должны быть тщательно оценены, чтобы избежать ошибок. В данных экспериментах самкам проигрывались записи песен самцов. Было обнаружено, что информация с разной оценкой (привлекательная или непривлекательная) взвешивается несимметрично: информация о непривлекательных характеристиках имеет большой вес, а привлекательные характеристики ничего не добавляют к решению о спаривании. Соответственно, непривлекательные характеристики эффективно накладывают запрет на отклик самки. Поскольку привлекательные характеристики имеют такой малый вес, модель предполагает, что реакция самки часто обусловлена интеграционным шумом. Кроме того, непривлекательные характеристики имеют тенденцию быть более заметными, и поэтому они более надежны.

О.Е. Сварник

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Фактор RHGF-1/PDZ-RhoGEF и ретроградный сигнальный каскад DLK-1 опосредуют реструктурирование нейрона в ответ на разрушение микротрубочек

RHGF-1/PDZ-RhoGEF and retrograde DLK-1 signaling drive neuronal remodeling on microtubule disassembly. Chun-Hao Chen, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16568–16573.

Связи нейронных сетей устанавливаются сначала через высокодинамичную фазу добавления или элиминации ветвлений аксона и синапсов, а потом за этой фазой следует фаза поддержания, во время которой аксон и ветвления дендритов демонстрируют заметную стабильность в течение всей жизни постмитотических нейронов. Реструктурирование нейронов, вызванное повреждениями в нервной системе, включает в себя ретракцию нефункциональных синаптических ответвлений и рост первичных нейритов или новых коллатеральных отростков. Нейроны реструктурируют свои связи в ответ на повреждения различного рода, включая разрушение микротрубочек. В настоящий момент не ясно, как нейрон определяет повреждение микротрубочек и запускает реакции реструктурирования путем изменения генетических программ в теле клетки. В данной работе показано, что в механосенсорных нейронах *C. elegans* микротрубочки поддерживают стабильность ветвлений аксона посредством секвестирования ассоциированного с микротрубочками фактора RHGF-1/PDZ-RhoGEF, одного из факторов обмена (GEF). Билатерально симметричные механосенсорные нейроны PLM имеют отдельное коллатеральное ветвление, которое формирует химические синапсы с аксонами вентрального нервного тяжа. Отрастание ветвления PLM-нейрона начинается во время позднего эмбриогенеза и завершается к 10–12 ч после рождения. Установлено, что гены *mes-12* и *mes-7* (гены альфа- и бета-тубулина соответственно) являются необходимыми для поддержания ветвлений PLM-нейронов. Также оказалось, что мутантные особи с отсутствием тубулина имели меньшие пресинаптические расширения. Также было показано, что в ответ на разрушение микротрубочек в механосенсорных нейронах PLM происходит ретракция синаптических ветвлений и удлинение первичного нейрита. Это реструктурирование требует фактора RHGF-1, который ассоциирован с микротрубочками и ингибируется ими. Было выяснено, что фактор RHGF-1 является независимым от световой активации миозина, действует через Rho-зависимую киназу LET-502/ROCK и активирует консервативный, ретроградный молекулярный киназный каскад DLK-1 MAPK, который в свою очередь запускает ретракцию синаптических ветвлений и рост нейритов PLM нейрона дозоспецифичным образом. Полученные результаты демонстрируют, что фактор RHGF-1 является идеальным сенсором, который следит за целостностью микротрубочек. Его активность, направленная на реструктурирование нейрона, зависит от степени повреждения микротрубочек. Полученные данные описывают процессы, напоминающие реструктурирование нейронов во время развития, когда нейронные сети формируются посредством скоординированного удаления нефункциональных синаптических контактов и ветвлений и компенсаторное удлинение первичного нейрита.

О.Е. Сварник

### Ускорение эволюционного распространения путем дальних перемещений

Acceleration of evolutionary spread by long-range dispersal. Oskar Hallatschek, Daniel S. Fisher. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. E4911–E4919.

Распространение эволюционных новшеств среди популяций является основным элементом адаптации. В случае если популяции хорошо смешиваются, динамика распространения зависит не только от приспособленности, но и от характера расселения видов. Распространение с постоянной скоростью, как правило, проявляется на достаточно небольших расстояниях, в частности когда распространение ядра популяции убывает экспоненциально или быстрее. При этом механизм распространения на большие расстояния по-прежнему недостаточно изучен. Патогенные микроорганизмы, инвазивные виды, слухи или инновации в настоящее время распространяются по миру гораздо быстрее, чем в предыдущие столетия. Ускорение вызвано, прежде всего, гораздо более частыми дальними перемещениями, например с помощью авиаперевозок. Это может означать возникновение серьезных последствий при распространении эпидемий, поскольку дальние скачки могут генерировать источники «вспышек» во многих отдаленных местах, что приводит к быстрому росту суммарной скорости распространения. Мутантный индивидум, перемещенный от первичной мутантной популяции на большое расстояние, может привести к появлению субпопуляции, способной к дальнейшему росту и перемещениям на дальние дистанции. В случае, когда существует широкий спектр расстояний, на которых осуществляется распространение предшественников мутантных популяций, появляются трудности при количественной оценке вытекающих стохастических динамических процессов. Авторами предложен способ простого приближения с помощью метода итеративного масштабирования, позволяющего предсказывать эволюционное распространение, определяемое за счет компромисса между частотой и потенциальной эффективностью дальних перемещений. Согласно полученным моделям, даже редкие дальние перемещения могут превратить волнообразное распространение простых эпидемий в очень быстрый вид «метастатического» роста. В отличие от экспоненциальных законов, предсказанных детерминированными приближениями среднего поля, в работе указывается, что асимптотический пространственный рост может быть описан любым степенным или растянутым экспоненциальным законом в зависимости от «хвостов» распространения ядра популяции. Также авторами предоставляется полное зависящее от времени описание конвергенции асимптотического поведения, которое может быть аномально медленным и оставаться актуальным даже в течение длительного времени. Полученные результаты применимы к динамике распространения в сетях при определенной вероятности дальних перемещений, в частности — при распространении эпидемий. В целом, предложенный подход может быть использован для описания распространения новых эволюционных вариантов, что значительно улучшает наше понимание скорости дарвиновской адаптации.

А.В. Моисеев

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Кальций-опосредованные модификации гистонов регулируют альтернативный сплайсинг в кардиомиоцитах

Calcium-mediated histone modifications regulate alternative splicing in cardiomyocytes. Alok Sharma, Hieu Nguyen, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. E4920–E4928.

Альтернативный сплайсинг — важный механизм регуляции реализации генетической информации. На данный момент хорошо изучены механизмы, обеспечивающие функционирование тканеспецифического альтернативного сплайсинга, однако регуляция сплайсинга внешними стимулами исследована слабо. Известно, что изменение уровня внутриклеточного  $Ca^{2+}$  под действием внешних факторов приводит к смене паттернов сплайсинга более чем у 5000 нейрональных генов. Тем не менее, детальный механизм воздействия концентрации  $Ca^{2+}$  на альтернативный сплайсинг все еще не описан, и его изучение является основной целью данной работы. В качестве модельной клеточной линии были выбраны кардиомиоциты, для которых ранее была показана  $Ca^{2+}$ -зависимая регуляция экспрессии генов. Первичную культуру кардиомиоцитов мыши обрабатывали хлоридом калия (KCl) в течение различного времени и в разных концентрациях. Известно, что KCl приводит к деполяризации кардиомиоцитов и повышению внутриклеточного кальция. Методом ПЦП с обратной транскрипцией изучали изменение включения экзона 23а в мРНК гена *Nf1*, играющего важную роль в развитии и функционировании сердечной ткани. Было обнаружено снижение включения экзона 23а в мРНК с 72 до 9% при обработке 100 мМ KCl в течение 24 часов, причем удаление KCl приводило к обращению эффекта. Показали, что ингибирование  $Ca^{2+}$ -каналов L-типа и NMDA-рецепторов, обеспечивающих вход  $Ca^{2+}$  при деполяризации, нейтрализует влияние KCl на альтернативный сплайсинг. Методом ингибиторного анализа установили, что в передаче сигнала участвуют киназы СаMKIIδ и PKD1. Ранее было показано, что активация этих киназ повышает содержание гистондеацетилаз класса II в цитоплазме (HDACII). Предположили, что изменение  $Ca^{2+}$  приводит к повышению ацетилирования гистонов в ядре за счет СаMKIIδ и PKD1-опосредованного транспорта HDACII в цитоплазму. Установлено, что обработка кардиомиоцитов KCl действительно приводит к повышению ацетилирования гистонов H3 и H4 по всей длине гена. Аналогичные изменения сплайсинга при добавлении KCl показали для генов *Ktn1*, *Ank2*, *Enah* и *Mef 2A*, но не для гена *Carpb*. С помощью ChIP было показано, что HDAC диссоциирует только от участков хроматина, соответствующих генам с регулируемым KCl сплайсингом, но не от участка *Carpb*, что вероятно обеспечивает избирательность регуляции. Известно, что ацетилирование гистонов приводит к деконденсации хроматина, что может приводить к повышению скорости элонгации транскрипции. Действительно, измеренная скорость элонгации *Nf1* при добавлении KCl возрастает более чем в 2 раза. Добавление кампотетина, замедляющего элонгацию, приводило к снятию влияния KCl. Полученные результаты согласуются с рибонуклеопротеид-независимой моделью регуляции сплайсинга, согласно которой повышение скорости транскрипции приводит к исключению из мРНК экзонов, фланкированных слабыми сайтами сплайсинга.

Е.П. Барыкин

### Дифференциальные градиенты энергии взаимодействия обеспечивают эффективную доставку белков на мембрану в пути GET

Differential gradients of interaction affinities drive efficient targeting and recycling in the GET pathway. Michael E. Rome, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. E4929–E4935.

30% всех известных белков являются мембранными. Их расположение в мембране, имеет большое значение. Поэтому способы доставки вновь синтезированных белков и их расстановки в мембране вызывают большой интерес с точки зрения фундаментальной науки. В этом плане относительно хорошо изучен котрансляционный SRP-зависимый путь (signal recognition particle) доставки различных белков в мембраны эндоплазматического ретикулума (ЭР). Однако для доставки многих мембранных белков используются посттрансляционные пути, механизмы которых не совсем понятны. Основным примером пост-трансляционной доставки является транспорт ТА-белков (tail-anchored), составляющих от 3 до 5% всего протеома эукариотических мембран. Они играют важную роль в многочисленных процессах внутри клетки, таких как транслокация белков, везикулярный транспорт, апоптоз и др. Эти белки не могут быть доставлены через SRP путь, так как их трансмембранный домен расположен близко к С-концу. Доставка осуществляется через GET (guided entry of TA) пути. ТА исходно связываются с кошапероном Sgt2 у дрожжей (или SGTA у млекопитающих). Затем белковый комплекс Get4/5 обеспечивает перенос ТА от белка Sgt2 на белок Get3 (или белок TRC40 у млекопитающих). Комплекс Get3/ТА связывается с рецепторным комплексом белков Get1 и Get2 на мембране ЭР. В результате ТА высвобождается из комплекса с белком Get3 и внедряется в мембрану, белок Get3 высвобождается из мембраны. В настоящей работе с целью выявления молекулярных механизмов, лежащие в основе контролируемой доставки ТА на мембрану ЭР, авторы разработали количественные флуоресцентные методы и получили возможность последовательно проследивать индивидуальные взаимодействия белка Get3 с каждым эффекторным белком. Было показано, что при связывании с субстратом (ТА) или нуклеотидом белок Get3 принимает различную конформацию. Это обстоятельство позволяет белку Get3 генерировать дифференциальные градиенты энергии взаимодействия с различными партнерами (ТА, белковые комплексы Get1/Get2, Get4/Get5), что образует движущую силу циклического каскада межмолекулярных взаимодействий, способствующих упорядоченному переходу белка Get3 от одного связывающего партнера к следующему. Было показано, что белок Get2 захватывает и притягивает к мембране белковый комплекс Get3/ТА, в то время как белок Get1 участвует в перестройке и разборке этого комплекса с последующим встраиванием ТА в мембрану. Полученные результаты также свидетельствуют в пользу активного участия АТФ в высвобождении белка Get3 из комплекса с белком Get1, обеспечивая возвращение белка в цитоплазму, где он может вновь участвовать в направленной доставке очередного ТА на мембрану ЭР. При этом белковый комплекс Get4/Get5 предотвращает возможное повторное связывание белка Get3 с белком Get1, поддерживая пул белка Get3 в цитоплазме. Таким образом, в настоящей работе авторами продемонстрирован молекулярный механизм направленной доставки ТА на мембрану с активным участием белка Get3, где впервые показана роль комплекса белков Get4/Get5 в высвобождении белка Get3 из мембраны назад в цитоплазму.

И.М. Мохосоев

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Эволюция белка *Liat1*, связывающего аргинилтрансферазу у приматов, обусловлена изменениями в количестве 10-членных аминокислотных повторов

*Liat1*, an arginyltransferase-binding protein whose evolution among primates involved changes in the numbers of its 10-residue repeats. Christopher S. Brower, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. E4936–E4945.

Аргинилтрансфераза *Ate1* является компонентом сигнальных путей, работающих по правилу *N*-конца и участвующих в узнавании *N*-концевой аминокислотной последовательности, называемой *N*-дегроном и полиубиквитилировании белков, содержащих эту последовательность с последующей их деградацией протеасомами. Альтернативный сплайсинг пре-мРНК транскрибируемого с гена *Ate1* у мышей приводит к образованию, по крайней мере, 6 изоформ этого фермента. Аргинилтрансфераза обладает способностью аргинилировать не только *N*-концевые остатки глутаминовой и аспарагиновой кислот, но и цистеина, если он находится в окисленной форме в виде цистеиносульфината или цистеиносульфоната. Реакции окисления цистеина катализируются цистеиноксидазой с участием оксида азота и кислорода, что позволяет использовать их в качестве сенсоров этих газов в клетках и играет важную роль в регуляции функций G-белков у млекопитающих и факторов транскрипции у растений. Авторами работы охарактеризован новый, ранее не известный мышинный белок с молекулярной массой около 26 кДа, являющийся лигандом *Ate1* (молекулярная масса около 59 кДа) и обозначенный *Liat1*. Этот белок обладает способностью связываться с *Ate1*, но не является субстратом для аргинилирования. Причем, наибольшую аффинность он проявляет

к изоформам *Ate1*<sup>1A7A</sup> and *Ate1*<sup>1B7A</sup>. Авторы показали, что *Liat1* стимулирует *N*-концевое аргинилирование модельного субстрата в условиях *in vitro* под действием аргинилтрансферазы *Ate1*. Геномный анализ позволил выявить существование белков, сходных по аминокислотной последовательности с *Ate1* у всех позвоночных и некоторых беспозвоночных. Такие белки организмов, от грибов до млекопитающих, обладали высококонсервативным участком, состоящим примерно из 30 аминокислотных остатков и, как оказалось, необходимым для связывания *Ate1* с *Liat1*. Авторами также были обнаружены белки, не относящиеся к *Ate1*, но обладающие способностью связываться с *Liat1*. Было показано, что гены *Liat1* у приматов в отличие от аналогичных генов у других млекопитающих, располагаются в субтеломерном участке хромосом, что характерно для генов, демонстрирующих эволюционную нестабильность, т. к. проксимальное к теломере расположение увеличивает частоту изменений, связанных с рекомбинацией хромосом. Примечательно, что у разных приматов от макаки и до человека содержатся тандемные повторы, состоящие из десяти аминокислотных остатков, в то время как остальные млекопитающие содержат только одну копию этого мотива. Причем, количество повторов у разных приматов оказалось разной. Например, у гиббона, гориллы, орангутанга, бонобо, неандертальцев и у человека количество повторов оказалось равным 1, 4, 13, 13, 17 и 17, соответственно. Наследственные изменения в количестве тандемных повторов, как было показано ранее, оказывают значительное влияние на межвидовую и внутривидовую фенотипическую и поведенческую вариабельность. Данные, полученные авторами могут свидетельствовать о том, что изменение количества повторов в *Liat1* оказывает существенный вклад в эволюцию приматов.

И.М. Мохосоев



# ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Математика

## Алгоритмическая сложность и науки

Algorithms, complexity, and the sciences. Christos Papadimitriou. PNAS. 2014. Vol. 111. No 45. P. 15881–15887.

Алгоритмы наряду с законом Мура являются двигателем информационно-технологической революции, тогда как сложность алгоритмов (временная и пространственная) до сих пор считается одной из самых значимых сфер математических исследований. Изучение эффективных алгоритмов — алгоритмов, выполняющих необходимые задачи в подходящие сроки, — началось в 1950-х гг., вслед за появлением первого компьютера. Алгоритм считается эффективным или удовлетворительным, если общее количество выполняемых операций всегда полиномиально зависит от размера входных данных. Однако еще в 1936 г. Аланом М. Тьюрингом были выявлены достаточно четко определенные вычислительные задачи, решение которых не может быть достигнуто с применением алгоритмов. Начиная с 1960-х гг. исследователи алгоритмов начали сталкиваться с «невозможными» задачами другого характера. Именно поэтому еще большей значимостью, по мнению автора, обладает прогресс в методике построения эффективных алгоритмов для решения вычислительных задач таким образом, чтобы в полной мере использовать существующий уровень аппаратных возможностей. Методология и методы, разработанные учеными еще в прошлом веке для использования всех возможностей и недостатков компьютеров, привели к неожиданным достижениям в широком спектре научных начинаний. Так, фазовые переходы в статистической физике были успешно связаны со скоростью сходимости некоторых рандомизированных алгоритмов; в настоящее время с учетом вычислений пересматривается квантовая механика. В работе рассмотрены основы теории алгоритмов и анализ их сложности, а также приведена информация о недавно проведенных и текущих исследованиях в данной области на основании ряда гипотез и теорий. Исследование представляет собой анализ достижений теории сложности вычислений за последний 40 лет и помогает понять, почему так много практических проблем, кажущихся устойчивыми к эффективному компьютерному решению, могут иметь отношение к центральным теоретическим вопросам многих наук. В работе преимущественно рассматриваются задачи NP-сложности, охватывающие некоторые процессы популяционной генетики и теории эволюции, а также ряд равновесий в экономике и теории игр, в том числе вопрос равенства классов сложности N и NP и парадокс изменчивости. Установлены некоторые интересные связи между алгоритмической сложностью и теорией эволюции. Автор считает, что вычислительные идеи продолжат демонстрировать актуальность и полезность во многих научных областях, вплоть до мотивации научной отрасли на самостоятельные вычисления. И несомненно, что главным и наиболее интересным объектом исследования впоследствии должен стать мозг.

А.В. Моисеев

## Оценка воспроизводимости результатов масштабных предварительных испытаний в исследованиях

Deciding whether follow-up studies have replicated findings in a preliminary large-scale omics study. Ruth Heller, Marina Bogomolov, Yoav Benjamini, PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16262–16267.

В последнее время использование больших массивов данных становится одним из самых приоритетных способов получения новых знаний в современной науке. Для получения нескольких реальных фактов сортируется огромное количество потенциальных сценариев. Чтобы проверить истинность полученных открытий, как правило, проводится последующее исследование, в котором тестируются только наиболее перспективные сценарии. По такой схеме проводятся исследования в области геномики, протеомики и подобных направлениях, в которых применяются высокопроизводительные приемы отбора. Однако существует проблема отсутствия универсального объективного способа подтверждения, что результаты какого-то определенного исследования действительно воспроизводятся в дальнейших экспериментах. Ученые предлагают объективный достоверный метод для оценки того, воспроизводятся ли самые многообещающие результаты предварительного исследования в последующих экспериментах. Описанный в работе способ, принципиальной основой которого является прикладная математика, позволяет количественно оценить воспроизводимость полученных результатов как самих по себе, так и в сравнении с результатами метаанализа. Так как предварительное исследование представляет собой достаточно обширный поиск редких ценных особенностей и сигналов в огромном количестве шума, в данной работе в качестве подобных особенностей рассматривались однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), ассоциирующиеся с различными болезнями. В частности, оценивались результаты исследований геномных ассоциаций (genome-wide association studies — GWAS) нефропатии у китайцев народности хань, болезни Крона и сахарного диабета второго типа. В ходе исследования было генотипировано 444 882 случая однонуклеотидного полиморфизма, из которых 61 был отобран для последующего испытания. Для удобства интерпретации результаты сводились в таблицу, где сравнивались значения, полученные для предварительного и последующего исследований с результатами метаанализа, а также рассчитывалась величина воспроизводимости ( $r$ ). Важно, что при определении величины  $r$  преследовалась цель достигнуть наименьшей частоты ложных открытий (false discovery rate — FDR). В результате авторы пришли к выводу, что для получения более достоверных результатов в последующих испытаниях следует использовать более дорогостоящее оборудование, например метод ПЦР (полимеразной цепной реакции) или тонкий анализ сцепления генов. При установлении взаимосвязи между данными нового испытания нельзя объединять их с результатами, полученными на предварительной стадии, так как это может повлечь за собой весомую ошибку. Разработка еще более точных методов оценки воспроизводимости получаемых данных является сложной и интересной задачей для будущих исследований в этой области.

К.С. Дотолева

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Математика

### Анализ коэкспрессии генов в больших гетерогенных образцах с использованием статистических методов подсчета

Gene coexpression measures in large heterogeneous samples using count statistics. Y. X. Rachel Wang, Michael S. Waterman, Haiyan Huang. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16371–16376.

Анализ данных коэкспрессии генов является одним из самых ранних разработанных методов, который до сих пор используется для функциональной аннотации, анализа сигнальных путей в клетке и, особенно, для реконструкции генных регуляторных сетей. Однако в большом гетерогенном наборе данных, вполне вероятно, что отношения между генами могут измениться или существовать только в подмножестве образцов, которые могут быть нелинейными или нефункциональными. Авторы данной статьи предложили два новых статистических метода анализа геной коэкспрессии (T1 и T2), основанных на подсчете локальных паттернов в рядах экспрессирующихся генов, чтобы учесть потенциально разнообразную природу взаимодействий между генами. Такие статистически надежные данные специфически принимают во внимание локальный характер геной ассоциации, будучи достаточно общими, чтобы обнаружить другие распространенные типы взаимоотношений между генами. Предложенные статистические методы поддаются быстрому вычислению и можно получить их асимптотическое

распределение. В статье авторы предоставляют асимптотический анализ распределения разработанных методов и оценивают их эффективность по сравнению с широким диапазоном существующих методов измерения коэкспрессии генов как на смоделированных, так и на реальных данных. Авторы смоделировали четыре типа двумерных отношений, которые иллюстрируют возможные взаимоотношения во время коэкспрессии генов, существующие в наборе данных об экспрессии: линейный тип отношений, немонотонные ассоциации (квадратное отношение), крестообразные отношения (когда два гена переключаются с активаторной функции на репрессивную в различных типах тканей или условиях среды) и отношения генов во временном интервале. Для оценки разработанных методов статистики на реальных данных авторы использовали два набора данных по экспрессии генов: классический набор данных по экспрессии генов дрожжей и данные микромассивов для тканей *Arabidopsis thaliana*. Проведенный анализ показал, что разработанные методы статистики демонстрируют сопоставимую, а иногда и более высокую общую производительность по сравнению с уже существующими методами. Более того, новые методы показали себя как более точные в определении конкретных взаимоотношений во время коэкспрессии генов. Метод T1 больше подходит для обнаружения локальных ассоциаций генов для набора данных, собранного в определенный отрезок времени. Метод T2 эффективен для статистической обработки данных по различным функциональным и нефункциональным отношениям между генами.

Л.А. Шустикова

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

### Влияние уменьшения площадей лесных массивов на глобальное гидрологическое состояние водно-болотистых угодий

The hydrological legacy of deforestation on global wetlands. C. Woodward, J. Shulmeister, J. Larsen, G. E. Jacobsen, A. Zawadzki. *Science*. 2014. Vol. 346. No 6211. P. 844–847.

Качество и количество воды, поступающей в водно-болотистые угодья, являются ключевыми факторами, определяющими биоразнообразие и функционирование экосистемы. При уменьшении площадей, занятых лесными массивами на данных территориях, происходит активное изменение этих факторов. Проведенные ранее исследования изменений зачастую фокусируются на качественных характеристиках воды и уделяют совсем немного внимания количественному изменению баланса воды в водно-болотистых экосистемах. Игнорирование этого аспекта является существенным упущением, так как гидрологические исследования показывают, что уничтожение лесных массивов и превращение земельных участков в пастбища и пашни приводит к существенному уменьшению (на 30%) количества влаги, которая возвращается в атмосферу из почвы путем испарения с поверхности различных растений. Этот процесс может приводить к аккумуляции воды в почве с повышением ее уровня и, как следствие, к превращению водно-болотистой местности в полностью заболоченную. Возникновение антропогенной части этого механизма заболачивания можно отнести к началу вырубки лесных массивов человеком в западной Европе (около 5 тыс. лет назад), результатом которой явилось активное формирование торфяных болот на этих участках. Понимание указанного выше фактора, связанного с изменением водного баланса, и учет его влияния являются чрезвычайно важными для прогнозирования протекания процессов заболачивания в водно-болотистых местностях, однако до сих пор этот вопрос, несмотря на свою важность и актуальность, ускользал от пристального внимания со стороны ученых. Авторы данной работы постарались частично исправить сложившуюся в этой области ситуацию. Суть исследований заключалась в анализе существующей глобальной базы данных, характеризующей изменения в состоянии конкретных водно-болотистых территорий со временем, и сопоставлении с данными по антропогенному и климатическому влиянию на изменение площадей занимаемых лесными массивами на этих же территориях в тот же временной промежуток. Были подробно рассмотрены некоторые водно-болотистые участки Австралии и Новой Зеландии за последние 10 тыс. лет. Была осуществлена попытка объединения этих данных с некоторыми из ныне существующих гипотез, описывающих сезонное «поведение» воды в рассматриваемых экосистемах с целью прогнозирования их поведения в будущем. Итогом работы стали результаты, показывающие, что увеличение количества воды в почве является критическим фактором, определяющим эволюцию водно-болотистых территорий с недостатком лесного покрытия, вне зависимости от того, какими причинами был вызван этот недостаток (антропогенными или климатическими). Авторы отмечают, что хотя климатическое влияние и находится вне нашей компетенции, ничего не мешает осуществлять контроль над антропогенным фактором путем построения грамотной политики по управлению водно-болотистыми угодьями и принятию мер по предотвращению дальнейшего заболачивания.

В.Н. Раков

### Ущелье Ярлунг-Цангпо контролируется тектонической активностью каньона в Южном Тибете, находящимся под слоем осадочных пород

Tectonic control of Yarlung Tsangpo Gorge revealed by a buried canyon in Southern Tibet. Ping Wang, Dirk Scherler, Jing Liu-Zeng, Jürgen Mey, Jean-Philippe Avouac, Yunda Zhang, Dingguo Shi. *Science*. 2014. Vol. 346. No 6212. P. 978–981.

Топографическая эволюция горных хребтов определяется соотношением процессов тектонических сдвигов и эрозий. При этом между данными процессами может существовать взаимодействие по принципу обратной связи, что было показано на примере Гималаев. Согласно тектонической модели аневризма, подобный механизм обусловлен термическим ослаблением структуры земной коры, благодаря чему проявилась обратная связь между поднятием плит и эрозией. Подобного рода явления характерны для всей протяженности Гималаев. Данный горный хребет включает две большие реки — Инд и Ярлунг-Цангпо, осуществляющие мощный дренаж горных пород. Происхождение Гималаев также указывает на связь между реками Ярлунг-Цангпо и Брахмапутра, которая образовалась в середине миоценового периода. При этом сами реки устоялись до середины миоцена, что обусловило стабильность их воздействия на горный массив. В результате данного эрозивного процесса, глубокое ущелье было разделено на несколько новых метаморфических массивов. До того, как Ярлунг-Цангпо стала протекать по узкому ущелью Гималаев, располагаясь на поверхности аллювиальной равнины, ее ширина составляла 300 км. По мере слияния с рекой Нианг ширина Ярлунг-Цангпо постепенно увеличивалась. После проведения бурения в пяти местах по течению данной реки был выявлен толстый слой осадочных пород, составляющий порядка 500 м. При этом глубина бурения в максимальной точке доходила до 567 м. Склоны холмов, граничащие с долиной реки, как правило крутые, с равномерным распределением углов наклона на 30°. Подобные характеристики угла склонов являются критическими для поддержания стабильности границ реки. При этом проекция склона холма в недра пород определяет глубину коренных пород примерно в 1000 м. Основываясь на предположении, что склоны холмов вниз и вверх по течению реки организованы подобным образом, была реконструирована глубина коренных пород по всему течению реки. Например, вниз по течению реки Ярлунг-Цангпо — Нианг (т. е. после слияния двух рек), глубина коренных пород составляет около 4000 м. При этом степень полноты ущелья Цангпо объясняется либо возрастанием подъема горной породы, либо уменьшением степени эрозии. Породы, образующие ущелье, сравнительно молодые, и за последние 4 млн лет скорость роста горной породы постоянно увеличивалась. При сохранении нынешних уровней плотности воды, силы гравитации и склона канала, водный поток Ярлунг-Цангпо уменьшится в 4 раза относительно границ, занимаемых сегодня. Данное исследование важно для понимания развития геологической истории Земли и прогнозирования ее последующих изменений.

А.Ю. Ольховик

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

### Сельскохозяйственная «зеленая революция» как движущая сила роста сезонной амплитуды содержания CO<sub>2</sub> в атмосфере

Agricultural Green Revolution as a driver of increasing atmospheric CO<sub>2</sub> seasonal amplitude. Ning Zeng, Fang Zhao, George J. Collatz, Eugenia Kalnay, Ross J. Salawitch, Tristram O. West, Luis Guanter. Nature. 2014. Vol. 515. No 7527. P. 394–397.

Содержание углекислого газа (CO<sub>2</sub>) в атмосфере отображает важный сезонный цикл, обусловленный, в основном, изменениями в росте растительности и поглощением CO<sub>2</sub> во время бореальных весенних и летних вегетационных периодов и выбросом CO<sub>2</sub> в течение осенних и зимних сезонов. За последние 50 лет (с 1961 по 2010 гг.) население Земли выросло с 3 до 7 млрд человек, а производство продукции растениеводства утроилось — с 0,5 до 1,5 Пг (1,5×10<sup>15</sup> г) углерода в год. Трехкратное увеличение сопровождалось расширением посевных площадей основных сельскохозяйственных культур с 7,2 до 8,7 млн км<sup>2</sup>. Следовательно, рост производства по большей части осуществлялся путем увеличения урожая с единицы площади — за счет мирового технологического прорыва, часто называемого сельскохозяйственной «зеленой революцией». Проведенный анализ атмосферных инверсий и содержания CO<sub>2</sub> указывает на устойчивое долгосрочное увеличение сезонной амплитуды CO<sub>2</sub> с 1961 по 2010 гг. Ранее было высказано предположение, что рост может быть стимулирован не только потеплением за последние десятилетия, но и более высокими концентрациями CO<sub>2</sub>, однако эти механизмы не смогли объяснить весь спектр и масштаб наблюдаемого роста сезонной амплитуды CO<sub>2</sub>. Именно поэтому ученые пришли к выводу, что «зеленая революция» оказала значительное влияние на рост сезонной амплитуды CO<sub>2</sub> за последние 50 лет. Авторы предполагают, что интенсификация сельского хозяйства, позволившая существенно повысить урожайность на единицу площади за счет использованием высокопродуктивных гибридных сельскохозяйственных культур, удобрений и пестицидов, а также орошение стали движущей силой изменений сезонных характеристик глобального углеродного цикла. Используя модель цикла углерода земной коры, учитывающую высокопродуктивные сорта, использование удобрений и орошения, авторы установили, что долгосрочное увеличение сезонной амплитуды CO<sub>2</sub> возникает из двух основных регионов: среднеширотных пахотных земель между 25° и 60° с. ш., а также высокоширотной природной растительности между 50° и 70° с. ш. Долгосрочная тенденция сезонного повышения амплитуды составляет 0,311±0,027% в год. Основное влияние на итоговый результат оказывают изменения в землепользовании (вклад 45%), климат (29%), повышение урожая за счет использования удобрений (26%). Если судить по средней точке поглощения углерода растениями и повышению количества углерода в разгар вегетационного периода на 0,5 Пг, рост растительности начинался на 1–2 недели раньше в 2001–2010, чем в 1961–1970 гг., что свидетельствует о значительном вкладе человека в сезонный обмен CO<sub>2</sub> между атмосферой и биосферой.

А.В. Моисеев

### Прямое влияние человека на сезонные колебания CO<sub>2</sub> в атмосфере как следствие роста продуктивности пахотных земель

Direct human influence on atmospheric CO<sub>2</sub> seasonality from increased cropland productivity. Josh M. Gray, Steve Frolking, Eric A. Kort, Deepak K. Ray, Christopher J. Kucharik, Navin Ramankutty, Mark A. Friedl. Nature. 2014. Vol. 515. No 7527. P. 398–401.

Результаты наземных и аэровоздушных измерений CO<sub>2</sub> показывают, что сезонная амплитуда изменений концентраций диоксида углерода в атмосфере Северного полушария за последние 50 лет выросла более чем на 50%. Этот рост обычно связывают с изменениями в температурах и свойствах бореальной и арктической экосистем, с резко возросшим влиянием таких процессов внутри экосистем как фотосинтез и гетеротрофное дыхание, а также с все более широким распространением древесной растительности. Однако, точный причинно-следственный механизм, определяющий сезонные колебания CO<sub>2</sub> в атмосфере, до сих пор не был определен. Сравнивая данные статистики сельскохозяйственного производства с численными моделями содержания углерода в атмосфере, авторы пришли к выводу, что как минимум на четверть рост амплитуды сезонных колебаний CO<sub>2</sub> в атмосфере обусловлен ростом сельскохозяйственного производства. В частности, в период с 1961 по 2008 гг. производство таких культур, как внутритропический маис, пшеница, рис и соя в Северном полушарии выросло на 240%, а поглощение углерода на пахотных землях в течение одного сезона увеличилось на 0,33 Пг (0,33×10<sup>15</sup> г). Соответственно, на столько же увеличилось высвобождение углерода во второй половине года, а в целом годовая амплитуда возросла на 0,66 Пг, с 0,25 Пг в 1961 до 0,91 Пг в 2008 г. При этом, площадь распространения маиса, пшеницы, риса и сои за тот же период выросла только на 18%, т. е. рост производства был связан прежде всего с интенсификацией и применением более эффективных сельскохозяйственных технологий, ирригации и удобрения земель. Одна только интенсификация выращивания маиса в районах его компактного возделывания на среднем западе США и в северном Китае дала 2/3 вклада в эти изменения. Т. к. маис, пшеница, рис и соя составляют только 68% производства сухой биомассы во внутритропических регионах Северного полушария, реально роль роста производства сельхозпродукции в сезонных изменениях CO<sub>2</sub> в атмосфере еще больше. В результате исследований выявлен мощный, неизвестный ранее механизм антропогенного влияния на глобальный цикл углерода в атмосфере. Сельскохозяйственная деятельность человека, интенсификация которой напрямую влияет на сдвиг концентраций CO<sub>2</sub> в атмосфере, т. о., является еще одним серьезным фактором влияния человека на изменение природной системы Земли. По прогнозам, потребность человечества в продуктах питания в ближайшие 50 лет почти удвоится, что потребует все большей интенсификации в сельском хозяйстве и расширения пахотных земель. Очевидно, что при таком сценарии в ближайшие десятилетия климатические изменения, связанные с увеличением сезонных колебаний CO<sub>2</sub> в атмосфере, будут только нарастать.

В.В. Стрекопытов

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

### Эпизодическое возникновение озер в аридном бассейне Таримской впадины (Западный Китай) в позднем миоцене

Late Miocene episodic lakes in the arid Tarim Basin, western China. Weiguo Liu, Zhonghui Liu, Zhisheng An, Jimin Sun, Hong Chang, Ning Wang, Jibao Dong, Huanye Wang. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16292–16296.

Таримский бассейн в палеогене являлся частью Неотетиса, от которого он окончательно отделился только в середине эоцена. С тех пор здесь преобладали процессы внутриконтинентальной седиментации. В настоящее время Таримский бассейн представляет собой относительно плоскую равнину с отметками от 800 до 1300 м над уровнем моря, окруженную высокими горными хребтами со средними отметками на уровне 4000 м. Здесь преобладает гипераридный климат со среднегодовым количеством осадков <50 мм и испарением на уровне 3000 мм в год. Подвижные песчаные дюны занимают 80% площади бассейна, образуя пустыню Такла-Макан, крупнейшую в Китае и вторую по величине в мире. Тонкие песчаные отложения этой пустыни (эоловая пыль) являются главным источником материала для пыльных бурь во всей Восточной Азии. Считается, что подъем Тибетского плато и глобальное кайнозойское похолодание были главными причинами, вызвавшими мощную аридизацию в этом регионе Центральной Азии. И хотя центральноазиатские пустыни начали формироваться еще в раннем миоцене, лишь в относительно недавнее геологическое время в районе Таримской впадины образовалась настоящая пустыня. В работе приводятся свидетельства того, что в позднем миоцене в пределах Таримского бассейна периодически возникали отдельные крупные озера, и описывается механизм их последующего исчезновения. Изотопно-кислородные данные ( $\delta^{18}O$ ) свидетельствуют о том, что до того как здесь установились устойчивые пустынные условия, обстановка здесь периодически менялась от озерной к флювиально-эоловой и обратно, в зависимости от вариаций орбитальных характеристик Земли. Так, более влажные озерные фазы, видимо, в целом соответствовали периодам высокого эксцентриситета орбиты и, возможно, большего угла наклона земной оси к плоскости эклиптики, и наоборот. Т. о. предполагается, что изменение температурного фона, определяющего уровень влажности в регионе, происходило в соответствии с орбитальными циклами. Результаты изучения изотопов бора ( $\delta^{11}B$ ) и кислорода ( $\delta^{18}O$ ), в совокупности с другими геохимическими данными, указывают на то, что примерно 4,9 млн лет назад периодически возникавшие здесь крупные озера исчезли окончательно и бесповоротно. И хотя эпизодические появления и исчезновения озер в Таримском бассейне в позднем миоцене-раннем плиоцене были связаны с орбитальными колебаниями, определявшими изменения климата в глобальном масштабе, именно подъем Тибетского плато, а также Памира и Тянь-Шаня явился процессом, обусловившим полное и окончательное исчезновение озер примерно 4,9 млн лет назад, в период относительно стабильного теплого климата. До этого окружающие Таримский бассейн горные хребты были не настолько высокими, чтобы полностью блокировать поступление влажного воздуха внутрь котловины. Таким образом, уникальные климатические условия Таримского бассейна возникли в результате сочетания последствий глобального изменения климата с региональными тектоническими процессами.

В.В. Стрекопытов

### Оценка темпов кальцификации пелагических отложений и коралловых рифов в бассейне Красного моря и в западной части Индийского океана

Basin-scale estimates of pelagic and coral reef calcification in the Red Sea and Western Indian Ocean. Zvi Steiner, Jonathan Erez, Aldo Shemesh, Ruth Yam, Amitai Katz, Boaz Lazar. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16303–16308.

Антропогенный фактор накопления  $CO_2$  в атмосфере приводит к быстрому росту кислотности поверхностных вод морских бассейнов. В свою очередь, повышение уровня кислотности морских вод приводит к снижению порога растворимости известковых минералов в морской воде, что затрудняет процесс построения морскими организмами своих  $Ca$ -содержащих скелетов. Таким образом, изучение цикла  $CaCO_3$  в морских экосистемах становится важной научной задачей. Кроме того, знание темпов кальцификации в масштабах морских бассейнов очень важно с точки зрения количественной оценки глобального цикла углерода в водах Мирового океана. Традиционно такие оценки базировались на данных замеров в отложениях седиментационных ловушек и керне глубоководных скважин. Авторы работы предлагают метод оценки осаждения  $CaCO_3$  из поверхностных вод Красного моря на основе оценки уровня снижения щелочности в осевом профиле водного потока в Баб-эль-Мандебском проливе. Относительный вклад коралловых рифов и морского планктона в процесс кальцификации в масштабах всего бассейна сравнивался при помощи скорректированной по изотопному отношению  $Sr/Ca$  модели дистилляции Рэлея. Меридиональный продольный профиль солености Красного моря показывает устойчивый рост концентраций всех основных ионов ( $Ca$ ,  $Sr$ ,  $Mg$  и др.) и общей щелочности в направлении с юга на север. Это говорит о том, что основные ионы осаждаются совместно с биогенным  $CaCO_3$  в организмах пелагического планктона или в постройках прибрежных коралловых рифов. Уровень чистого осаждения  $CaCO_3$  из вод Красного моря оценивается в  $7,3 \pm 0,4 \cdot 10^{10}$  кг/год, из которых  $80 \pm 5\%$  приходится на известковый пелагический планктон, а  $20 \pm 5\%$  — на быстрорастущие прибрежные коралловые рифы. Известковый планктон пелагических частей Красного моря и западной части Индийского океана состоит из кокколитофорид, известковых фораминифер и птеропод, представленных в разных соотношениях. Полученные в результате проведенных исследований данные по темпам пелагической кальцификации на 40% превышают опубликованные ранее цифры накопления  $CaCO_3$  в морских отложениях региона. Темпы кальцификации в Аденском заливе, рассчитанные по модели Рэлея, оказались примерно вдвое меньше, чем в Красном море, а в пробах, взятых в западной части Индийского океана, показатели вообще оказались ниже предела чувствительности. Результаты исследований предполагают, что оценка колебаний содержания основных ионов в масштабе всего морского бассейна может оказать существенную помощь при оценке долгосрочных последствий повышения кислотности вод, вызванной осаждением карбонатов морскими организмами. Предложенный в работе метод оценки темпов осаждения карбоната кальция из морских вод, апробированный в масштабах всего бассейна Красного моря, может быть положен в основу схемы долгосрочного мониторинга эффекта повышения кислотности вод Индийского океана.

В.В. Стрекопытов

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

### Изотопные свидетельства денитрификации в летний период в водосборных бассейнах северных лиственных лесов

Isotopic signals of summer denitrification in a northern hardwood forested catchment. Sarah K. Wexler, Christine L. Goodale, Kevin J. McGuire, Scott W. Bailey, Peter M. Groffman. PNAS. 2014. Vol.111. No 46. P. 16413–16418.

Денитрификация является одним из самых малоизученных процессов в земном цикле азота. Его наземные запасы являются очень несбалансированными, из-за этих факторов способы борьбы с глобальным атмосферным загрязнением соединениями азота принципиально ограничены. Известно, что лесные водосборные бассейны в умеренном поясе регулярно получают из атмосферных осадков гораздо больше азота, чем вымывается из них. Недавние исследования с применением различных измерительных техник показали, что денитрификация в лесах умеренного пояса из-за весьма неопределенного характера является не столь важной для изучения. В данной работе, напротив, подчеркивается значимая роль процесса денитрификации в гидрологически изолированных участках неглубоко залегающих подземных вод в летний период, т. к. эти контрольные точки упускаются из виду при изучении превращений азота в водосборных бассейнах лесов умеренного пояса. Авторы настоящей работы проводили анализ образцов из неглубоко залегающих подземных вод в экспериментальной лесной

резервации Хаббард Брук (Hubbard Brook Experimental Forest) с помощью изотопов кислорода и азота ( $\delta^{15}\text{N}_{\text{NO}_3}$  и  $\delta^{18}\text{O}_{\text{NO}_3}$ ). Во время летнего сезона была зафиксирована обширная денитрификация на склонах холмов, имеющих плохую гидрологическую связь с основным водным потоком, в то время как в самом потоке с помощью изотопного анализа не удалось зафиксировать никаких следов денитрификации. Такие «очаги» могут развиваться совместно для  $\text{NO}_3^-$  и растворенного органического углерода (РОУ), поступающего из поверхностных слоев почвы с низким содержанием кислорода и неглубоко залегающих подземных вод. Средние сезонные концентрации  $\text{NO}_3^-$  и РОУ на поверхности лесных почв ( $>20$  мкмоль/л  $\text{NO}_3^-$ ;  $> 1200$  мкмоль/л РОУ) и в верхних слоях минеральных почв (глубина 19–26 см; 8–25 мкмоль/л  $\text{NO}_3^-$  и 700–900 мкмоль/л РОУ) на территории Хаббард Брука являются довольно высокими по сравнению с концентрациями в подземных водах ( $<3$  мкмоль/л  $\text{NO}_3^-$ ;  $<400$  мкмоль/л РОУ). В результате было выяснено, что денитрификации в насыщенной влагой почве и неглубоких подземных водах в условиях лесного водораздела умеренного пояса имеют широкое распространение, но фрагментарный характер. Существованием изолированных насыщенных водных участков объясняется тот факт, что предыдущие исследования изотопов в образцах потоковых вод не смогли зафиксировать процесс денитрификации. Стоит отметить, что проведенное исследование поможет более точно описать земной круговорот азота и решить другие вопросы процесса денитрификации.

К.С. Дотолева

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Карты инициации рекомбинации индивидуальных человеческих геномов

Recombination initiation maps of individual human genomes. Florencia Pratto, et al. *Science*. 2014. Vol. 346. No 6211. P. 1256442-1–9.

Мейотическая рекомбинация завершается обменом генетической информацией между родительскими хромосомами, обеспечивая образование генетически различных гамет. Рекомбинация индуцируется образованием запрограммированных двухцепочечных разрывов ДНК (DSB), большинство которых происходит в дискретных горячих точках. Эти горячие точки, в свою очередь, определяются наличием последовательности ДНК для специфического связывания белка PRDM9. Связываясь с ДНК, PRDM9 локально изменяет структуру хроматина и вызывает образование DSB. Мейотические DSB преимущественно исправляются за счет гомологичной рекомбинации, что приводит либо к возникновению кроссоверов, в которых реципрокный генетический обмен произошел между гомологичными хромосомами, либо к возникновению мутаций. Несмотря на недавно достигнутый прогресс в изучении формирования горячих точек рекомбинации, механизм инициации рекомбинации остается не до конца ясным. Авторы построили индивидуально-специфические карты мейотических DSB в человеческом геноме с высоким разрешением и проанализировали их. Авторы представили карты пяти мужчин, два из которых были гомозиготны по наиболее часто встречаемому аллелю PRDM9A, и три — гетерозиготны по PRDM9A и менее часто встречаемым аллелям B и C. Авторы нашли, что PRDM9A и PRDM9B формируют похожие горячие точки DSB, в то время как карта DSB гетерозиготы по C аллелю заметно отличается от них. Сравнение карты горячих точек DSB с оценкой уровня рекомбинации (LD-картой) показало, что LD-карта хорошо совмещается с аллель-специфичной картой DSB PRDM9. Однако у индивидуумов с идентичными PRDM9 аллелями более 5% горячих точек DSB различаются по частоте вызываемой рекомбинации, и меньше половины этих различий может быть объяснено разницей последовательности в PRDM9-связывающих сайтах. Авторы также обнаружили, что гетерозиготность по PRDM9 влияет на частоту рекомбинаций. У мужчин DSB чаще встречаются в субтеломерных регионах, а уровень кроссинговера прямо пропорционален частоте DSB. Эти данные говорят о том, что частота инициации DSB является основным фактором, влияющим на уровень кроссинговера у мужчин. Кроме того, авторы обнаружили, что мейотические DSB, определяемые PRDM9A, часто совпадают с хромосомными перестройками, вызывающими генетические болезни. Составленные карты инициации рекомбинации у мужчин позволяют очень точно определить сайты инициации рекомбинации, вызываемой аллелями белка PRDM9. Проведенный анализ продемонстрировал, что частота DSB является основным фактором, определяющим частоту кроссинговера. Авторы также показали, что мейотическая репарация DSB и последующая рекомбинация изменяют последовательность генома как локально, так и на уровне структурных перестроек. Взятые вместе, полученные данные дают основу для будущих исследований генетической рекомбинации, мейоза и стабильности генома.

Е.А. Кукулова

## Генетические вариации организма определяют патогенез и устойчивость к геморрагической лихорадке Эбола

Host genetic diversity enables Ebola hemorrhagic fever pathogenesis and resistance. Angela L. Rasmussen, et al. *Science*. 2014. Vol. 346. No 6212. P. 987–991.

Существующие на сегодняшний день модели распространения вируса лихорадки Эбола у мышей не позволяют воспроизвести основные симптомы вызываемого им заболевания. Однако в данном исследовании удалось продемонстрировать разнообразие последствий инфицирования генно-инженерной мышинной формой вируса лихорадки Эбола родственных линий мышей. Были отобраны две линии мышей — устойчивая и восприимчивая к лихорадке Эбола. Мыши обеих линий потеряли около 15% массы тела за первые 5 дней после инфицирования. На 5–6 день восприимчивые мыши погибали, проявляя характерные патологические симптомы. Устойчивые мыши выживали и восстанавливали исходную массу тела на 14 день. Даже на момент максимальной потери массы тела у них не наблюдалось системного поражения, а печень имела нормальный вид. На 3 день после инфицирования в печени и селезенке восприимчивых мышей удалось выявить вирионы. У устойчивых мышей оно было подавлено на 5 день. Вероятно, их сопротивляемость объясняется дефектами сборки и секреции вирионов или других посттранскрипционных процессов. Секвенирование не выявило различий между геномами вирусов, поразивших мышей этих двух линий. Характер поражения печени варьировал: у восприимчивых мышей вирусный антиген присутствовал во всех гепатоцитах, у устойчивых — только в клетках иной морфологии (в эндотелии, клетках Купфера). Вероятно, у устойчивых мышей эти клетки дают ответ, ограничивающий размножение вируса и контролирующей системное воспаление и свертывание крови. На 5–6 день после инфекции у восприимчивых мышей было зарегистрировано увеличение показателей тромбинового, протромбинового и тромбопластинового времени по сравнению с устойчивыми мышами. На 3 день в сыворотке восприимчивых мышей был повышен уровень фибриногена, вероятно, из-за компенсаторной реакции на гибель гепатоцитов и последующую нехватку факторов свертывания. Перед гибелью уровень фибриногена резко снижался. У восприимчивых мышей, по сравнению с устойчивыми, в 10–100 раз был повышен уровень экспрессии ряда генов в печени и селезенке, что говорит о наличии транскрипционного ответа. Эти гены кодируют р38-митоген-активируемую протеинкиназу, внеклеточные киназы, ядерный фактор κВ. Их усиленная экспрессия приводит к распространению инфекции, приводящему к нарушению свертываемости крови, и активации воспалительных процессов. Несмотря на различия в выраженности инфекционного поражения, апоптоз и воспаление у обоих типов мышей достигали высокого уровня. У восприимчивых мышей были обнаружены уникальные гены, связанные с поддержанием целостности сосудов, например, *Tie1* и *Tek*, кодирующие тирозинкиназы. Их экспрессия была подавлена на 5 день, когда нарушалось свертывание крови. Полученные данные говорят о генетической регуляции восприимчивости к лихорадке Эбола.

А.Л. Братцева

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Структура малярийного инвазивного белка RH5 с эритроцитарным рецептором CD147 и ингибиторными антителами

Structure of malaria invasion protein RH5 with erythrocyte basigin and blocking antibodies. Katherine E. Wright, Kathryn A. Hjerrild, Jonathan Bartlett, Alexander D. Douglas, Jing Jin, Rebecca E. Brown, Joseph J. Illingworth, Rebecca Ashfield, Stine B. Clemmensen, Willem A. de Jongh, Simon J. Draper, Matthew K. Higgins. Nature. 2014. Vol. 515. No 7527. P. 427–430.

Стадия заражения эритроцитов является ключевым этапом жизненного цикла малярийного плазмодия. Его проникновение внутрь эритроцита представляет собой многоступенчатый процесс, включающий в себя: первичный контакт двух поверхностей, за которым следуют молекулярные перестройки в апикальных зонах контакта, пространственное разворачивание структуры клетки плазмодия и его активную инвагинацию в эритроцит. Данный процесс сопровождается образованием паразитом специализированных апикальных органелл, содержащих широкий спектр патогенных белков. К ним относятся как неспецифические инвазивные белки, так и белки, принадлежащие к двум паразитическим семействам — гомологи ретикулоцит-связывающих белков (RH) и эритроцит-связывающих. При этом каждый вид плазмодия содержит по меньшей мере 1 молекулу RH на своей поверхности. Данные белки опосредуют взаимодействие хозяина и паразита. Белок RH5 малярийного плазмодия *Plasmodium falciparum* (PfRH5, молекулярная масса 60 кДа) за счет взаимодействия с внеклеточным рецептором эритроцита CD147 (EMMPRIN) является необходимым для проникновения внутрь клетки. В рамках данной работы получены кристаллические структуры PfRH5 в комплексе с рецептором и двумя ингибиторными антителами. Структура PfRH5 сформирована, как и у многих паразитических поверхностных белков, из  $\alpha$ -закрученной скаффолд-подобной структуры. Данная особенность обеспечивает существование изгиба, две из трех спиральных цепей которого сходятся, принимая вид особым образом закрученной структуры, для образования сайтов связывания рецептора и антител. Продемонстрировано, что моноклональные антитела против PfRH5 так же эффективно воздействуют и на его рецептор, блокируя размножение паразита *in vitro*. Интактные иммуноглобулины G препятствуют повреждению эритроцита при связывании PfRH5 и рецепторного белка с мембраной. Вероятно, ингибиторные эпитопы находятся близко или же на одном сайте связывания PfRH5 с рецептором. Данная особенность важна для понимания механизмов блокирования жизнедеятельности паразита с помощью антител. Т. о., полученные данные позволили впервые идентифицировать процесс связывания эритроцита с белком семейства RH и расшифровать новые ингибиторные эпитопы, что в перспективе позволит создать вакцины нового поколения против *Plasmodium falciparum*. Характеристики комплекса PfRH5 — рецептор открывают широкие возможности для последующих экспериментов по исследованию роли PfRH5 в повреждении эритроцитов.

А.Ю. Ольховик

## Нарушение синаптической регуляции индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека как модель психических заболеваний

Synaptic dysregulation in a human iPSC cell model of mental disorders. Zhexing Wen, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7527. P. 414–418.

В основе множества нейропсихических заболеваний может лежать нарушение развития нервной системы, в частности, нарушение развития структурных и функциональных связей. Мутация гена, поражаемого при шизофрении (*DISC-1*), приводит к множеству изменений. Эта мутация лежит в основе нескольких психических заболеваний, таких как шизофрения, биполярное расстройство, аутизм и другие. Мутация *DISC-1* обнаружена в двух семьях (в Шотландии и Америке), в которых наблюдалось частое проявление психических заболеваний. Одним из способов изучения комплексных причин заболеваний человека является использование индуцированных плюрипотентных клеток (ИПСК), которые могут быть получены из соматических клеток пациента путем эпигенетического перепрограммирования. В работе исследовали линии ИПСК, полученные от двух пациентов с шизофренией (D2) и депрессивным расстройством (D3) из одной семьи, которые имели мутации *DISC-1*, связанные со сдвигом рамки считывания; ИПСК, полученные из клеток двух людей этой же семьи (C2, C3), не имеющих соответствующих мутаций и не страдающих психическими расстройствами; ИПСК из клеток постороннего здорового человека (C1). ИПСК были дифференцированы в нейральные прогениторные клетки, специфичные для переднего мозга человека, а затем в зрелые нейроны. Во всех линиях 90% нейронов являлись глутаматергическими, небольшое количество нейронов было ГАМК-ергическими и дофаминергическими. Было показано, что нейроны культур D2 и D3 экспрессируют около 20% общего количества белка *DISC-1*, регистрируемого в контрольных культурах (C2, C3, C1). Авторы полагают, что этот эффект связан с тем, что мутантный *DISC-1* формирует многомерные агрегаты с формами *DISC-1*, что приводит к уменьшению количества нативного *DISC-1*. Исследование развития нейронов в культурах показало увеличение размеров тел клеток и длины дендритов у мутантных нейронов по сравнению с контрольными на первой и второй неделе после дифференцировки. Оценка формирования зрелых синапсов с помощью выявления экспрессии белковых синаптических маркеров показала уменьшение плотности синапсов у мутантных нейронов по сравнению с контрольными. Отмечено, что наиболее значимые нарушения происходят в пресинаптической части. Электрофизиологические исследования выявили функциональные нарушения синаптической передачи в нейронах с мутацией *DISC-1* по сравнению с контрольными нейронами (C3). С помощью методов секвенирования было показано большое количество генов, белки которых взаимодействуют с *DISC-1*. Обнаружено 89 генов, связанных с психическими нарушениями. Авторы предполагают, что *DISC-1* является функциональным транскрипционным регулятором этих генов. Использование ИПСК позволило исследовать основные гипотезы причин психических заболеваний — генетическую причину, нарушение развития нервной системы и синаптическую дисфункцию.

А.М. Дронова



# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Накопление сукцината при ишемии обуславливает реперфузионное повреждение через митохондриальную АФК

Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. Edward T. Chouchani, et al. Nature. Vol. 515. No 7527. P. 431–435.

Ишемическое реперфузионное повреждение (ИРП) происходит при восстановлении нарушенного кровоснабжения органа и вызывает многочисленные расстройства, в том числе инсульты и сердечные приступы. Несмотря на то, что реперфузия ткани после ишемии необходима для выживания, она приводит к кислородному повреждению, клеточной смерти и аномальным иммунным ответам посредством генерации митохондриальных активных форм кислорода (мАФК). Выработка АФК в митохондриях является важным ранним фактором повреждения при ИР, однако она всегда считалась неспецифическим следствием взаимодействия дисфункциональной дыхательной цепи с кислородом. Авторы разработали сравнительный метаболомический анализ *in vivo* и обнаружили консервативные метаболомические пути, ответственные за выработку мАФК во время ИР. Было показано, что избирательное накопление промежуточного сукцината в цикле лимонной кислоты является универсальным метаболомическим признаком ишемии в различных тканях и отвечает за производство мАФК при реперфузии. Ишемическое накопление сукцината возникает из-за обратного действия сукцинатдегидрогеназы, которое, в свою очередь, индуцируется переизбытком фумарата, происходящего из поврежденных пуриновых нуклеотидов и частичного реверсирования малат-аспартат челночной системы. После реперфузии, накопленный сукцинат быстро повторно окисляется сукцинатдегидрогеназой, что ведет к повышенной выработке АФК в результате обратного переноса электронов в митохондриальном комплексе I. Фармакологическое уменьшение накопления сукцината при ишемии приводит к уменьшению ИР повреждения *in vivo* (модельные животные — мыши) во время сердечных приступов и инсульта. Т. о., авторам удалось определить консервативные пути ответа тканей на ишемию и последующую реперфузию, которые объединяют многие до сих пор не связанные аспекты повреждений при ИР. Сукцинат может вносить свой вклад в ИР травму как в острой фазе, через выработку мАФК, так и путем секреции триггеров воспаления и васкуляризации. Полученные результаты показывают новый путь метаболомического контроля выработки АФК *in vivo*, демонстрируя, что ингибирование накопления сукцината при ишемии и его окисления в ходе последующей реперфузии является потенциальной целью терапии ИРП.

Н.В. Лупачева.

## Протеинкиназа c-Abl способствует дифференцировке адипоцитов путем воздействия на фактор транскрипции PPAR $\gamma$ 2

c-Abl tyrosine kinase promotes adipocyte differentiation by targeting PPAR $\gamma$ 2. Rom Keshet, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16365–16370.

Клетки жировой ткани (адипоциты) происходят из преадипоцитов и образуются в результате сложного строго регулируемого процесса дифференцировки (адипогенеза). Этот процесс управляется главным регулятором адипогенеза фактором транскрипции PPAR $\gamma$ . Фактор PPAR $\gamma$  принимает также участие в регуляции обмена липидов и в развитии некоторых патологических состояний (ожирение и сахарный диабет). PPAR $\gamma$  взаимодействует с различными природными и синтетическими липофильными регуляторными лигандами. Он состоит из активаторного (AF1), ДНК-связывающего (DBD), лиганд-связывающего (LBD) и лиганд-зависимого активаторного (AF2) доменов и существует в виде двух изоформ: повсеместно распространенной формы PPAR $\gamma$ 1 и адипоцит-специфичной PPAR $\gamma$ 2, характеризующейся наличием 30 дополнительных аминокислотных остатков на N-конце в домене AF1. Обнаружены также две генетически различные популяции PPAR $\gamma$ 2: одна содержит Pro12, другая несет аминокислотную замену Pro12 на Ala (Pro12Ala). Форма Pro12Ala слабее взаимодействует с некоторыми активирующими лигандами и с медицинской точки зрения ассоциирована с пониженным индексом массы тела и с повышенной чувствительностью организма к инсулину. Известно также, что PPAR $\gamma$  подвергается посттрансляционным модификациям: сумоилированию (присоединение малого убиквитин-подобного белка) и фосфорилированию под действием протеинкиназ, регулируемых экстраклеточными сигнальными факторами. Изучение регуляции PPAR $\gamma$  имеет важное значение для понимания физиологии процесса липогенеза и причин возникновения некоторых патологических состояний. Проведенный ранее протеомный анализ позволил предположить, что нерецепторная тирозин-специфическая протеинкиназа c-Abl, кодируемая геном *c-Abl* (клеточный аналог онкогена вируса лейкемии Абельсона), экспрессированная в адипоцитах человека, является потенциальным регулятором адипогенеза, однако механизм этой регуляции остается неизвестным. Авторы установили, что протеинкиназа c-Abl ускоряет адипогенез путем физического взаимодействия с PPAR $\gamma$ 2 и его фосфорилирования по двум остаткам тирозина (Y78 и Y102) в домене AF1, что приводит к стабилизации этого фактора транскрипции и предотвращению его деградации в протеосоме. Примечательно, что форма Pro12Ala имела пониженное сродство к киназе c-Abl, что свидетельствовало о ее связывании с PPAR $\gamma$ 2 в области участка его генетического полиморфизма и объясняло изменение биохимических свойств этой формы белка. Авторы показали, что c-Abl активируется на ранней фазе дифференцировки преадипоцитов мышей 3T3-L1, а ее ингибирование блокирует процесс созревания адипоцитов. Таким образом, протеинкиназа c-Abl прямо контролирует уровень экспрессии и активность фактора PPAR $\gamma$ 2 и является положительным регулятором адипогенеза.

С.П. Петухов

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Общий механизм подавления трансляции макролидами

The general mode of translation inhibition by macrolide antibiotics. Krishna Kannan, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 45. P. 15958–15963.

Макролиды — наиболее эффективные противомикробные средства, широко применяемые для лечения тяжелых инфекций. Макролиды связываются с рибосомой в выходном туннеле растущего пептида (NPET), в котором полипептиды, выходя из рибосомы, собираются под контролем пептидил-трансферазного центра (PTC). Связывание молекулы макролида с NPET на небольшом расстоянии от PTC препятствует прохождению растущей полипептидной цепочки. Обработка чувствительных клеток макролидными антибиотиками приводит к быстрому снижению синтеза белка и накоплению пептидил-тРНК. Кристаллографические исследования демонстрируют, что несмотря на значительное сужение NPET макролидами, остается достаточно пространства для растущей белковой цепочки. Это дает возможность некоторым белкам проходить сужение, созданное антибиотиком. Чтобы понять ключевые принципы подавления трансляции макролидами, авторы провели полногеномный анализ рибосом клеток *Escherichia coli*, обработанных двумя видами антибиотиков, и наблюдали обусловленные действием лекарственных средств изменения в трансляции отдельных генов. В исследовании использовали эритромицин, представляющий прототипный макролидный антибиотик, и телитромицин, принадлежащий к самому последнему поколению макролидов, называемому кетолидами. При изучении ген-специфичных и глобальных эффектов макролидов установлено, что обработка клеток антибиотиками приводит к заметному перераспределению рибосом относительно большинства открытых рамок считывания (ORF). Гены можно было свободно распределить на три больших категории, основываясь на изменениях характеристик рибосом под действием макролидов. Один класс включал ORF с повышенным заполнением 5'-терминальных кодонов. Такая картина часто наблюдалась в клетках, обработанных эритромицином, и крайне редко в клетках, обработанных телитромицином. Второй класс характеризовался наличием одного или нескольких пиков плотности рибосом в пределах внутренних кодонов. Третий класс включал активно транскрибируемые в обработанных препаратами клетках гены. Общепринятым механизмом действия макролидов нельзя объяснить характеристики рибосом второго и третьего класса. Только 480 из приблизительно 2000 генов продемонстрировали 2,5-кратное повышение плотности рибосом в кодонах 2–15 клеток обработанных эритромицином; ещё меньше генов (173 из примерно 1900) в клетках, обработанных телитромицином демонстрировали аналогичную тенденцию. Рибосомы, связанные с макролидами, продолжают трансляцию далее 5'-терминальных кодонов. Установлено присутствие останавливающих последовательностей. Если такие последовательности отсутствуют, то рибосома успешно производит полноценный белок. Эта информация относительно механизма действия макролидов позволит разработать новые более эффективные антибиотики.

В.В. Пожарский

## Математическая модель саркоидоза

Mathematical model of sarcoidosis. Wenrui Hao, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 45. P. 16065–16070.

Точно не установлено, что именно запускает воспалительную иммунную реакцию при гранулематозной болезни саркоидозе: генетическая предрасположенность или факторы внешней среды (например, антигены патогенных микроорганизмов). Тем не менее, предполагается, что после вдыхания в легкие экзогенного антигена в них развивается типичная каскадная Th1-иммунная реакция. В результате образуются гранулемы, содержащие Т-лимфоциты и макрофаги, функции которых регулируют ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-12 и трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Такие гранулемы возникают, главным образом, в легких и лимфатических узлах средостения, что приводит к изменению функций пораженных тканей. Авторы публикации разработали математическую модель саркоидоза, описывающую взаимодействие цитокинов и клеток в патогенезе заболевания. Она представлена системой дифференциальных уравнений с частными производными и проверялась данными содержания цитокинов в тканях легких пациентов. Модель использовалась для изучения эффекта в отношении уменьшения размера саркоидозных гранул применяемого в настоящее время средства лечения (препарат инфликсимаб, действующий против ФНО- $\alpha$ ) и потенциальных препаратов (направленных против ИЛ-12, ИФН- $\gamma$  и TGF- $\beta$ ). В состав уравнений входили следующие переменные: плотность макрофагов, плотность Т-регуляторных клеток, концентрация ИЛ-12, ИЛ-13, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , плотность Th1 и Th17-клеток, концентрация ИЛ-2, ИЛ-10, GM-CSF, CCL20 и скорость тока жидкости. Таким образом, количественные переменные были представлены клетками (макрофаги и Т-лимфоциты) и цитокинами. Авторы предположили, что болезнь сопровождается начальным воспалением, а затем использовали модель для симуляции роста/снижения каждой переменной и радиуса гранул. Хотя в клинических условиях не проводилось испытаний препаратов, действующих на ИЛ-12 и ИФН- $\gamma$  в отношении уменьшения вреда, наносимого болезнью (например, распространенность гранул в легких), предложенная модель указывает на то, что воздействие на эти мишени способно уменьшить активность болезни. Модель может использоваться для прогнозирования ответа на лечение доклинической стадии разработки лекарственных средств. Модель саркоидозной гранулемы также может быть применена для описания туберкулезной гранулемы, хотя при этом придется учитывать классический и альтернативный пути активации макрофагов. Представленная работа — шаг вперед в более подробном изучении саркоидоза и его лечения. По мере появления новых данных модель может быть усовершенствована. В дальнейшем следует учесть в усовершенствованной модели побочные эффекты лекарственных средств.

В.В. Пожарский

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Обеспечиваемые DLK1/PREF1 регуляция метаболизма питательных веществ и защита от стеатоза

DLK1/PREF1 regulates nutrient metabolism and protects from steatosis. Marika Charalambous, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 45. P. 16088–16093.

Гепатостеатоз или неалкогольная жировая дистрофия печени (НАЖДП) — это процесс накопления печеночных триглицеридов (TAG), возникающий из-за избыточного синтеза жирных кислот (ЖК), связанного с окислительным клиренсом и/или повышенным гидролизом липидов жировой ткани. Ген дельта-подобного гомолога 1 (*Dlk1*) кодирует однопроходный мембранный белок, гомологичный лиганду дельта пути Notch, но лишенный канонических последовательностей взаимодействия Notch. *Dlk1* кодирует сложный белок, который образует как расщепленную (циркулирующую), так и связанную с мембраной изоформу, что является результатом альтернативного сплайсинга. Настоящее исследование посвящено изучению избыточной экспрессии гена *Dlk1*. Исследование показало, что трансген из 70 тысяч пар оснований избыточно экспрессирует *Dlk1* специфично для изоформ и аутентично в пространственно-временном отношении. Чрезмерная экспрессия *Dlk1* ограничена накоплением белой жировой ткани, при этом отсутствует недостаточность адипогенеза и улучшается толерантность к глюкозе, а также чувствительность к инсулину во всем организме. Мыши с избыточной экспрессией *Dlk1* способны к увеличению жировой ткани и устойчивы к гепатостеатозу на фоне генетического фона, предрасполагающего к ожирению. Повышенный уровень DLK1 защищает от стеатоза, индуцированного диетой с высоким содержанием жиров, путем снижения липогенеза в печени. Высокие дозы DLK1 вызывают повышение секреции гормона роста гипофизом. Использование энергии и энергозатраты в мышцах изменяются у мышей с чрезмерной экспрессией *Dlk1*. Авторы впервые указывают, что чрезмерная экспрессия *Dlk1*, обусловленная эндогенными контрольными элементами, способна предотвратить гепатостеатоз путем изменения регуляторного пути гормона роста. Повышенное содержание DLK1 защищает от гепатостеатоза путем снижения экспрессии генов импорта и синтеза печеночных липидов. Кроме того, в мышцах трансгенных *Dlk1*-животных отмечается повышенная экспрессия генов, способствующих окислению жирных кислот. Вместе эти изменения экспрессии генов вызывают во всем организме смещение утилизации энергии в сторону жирных кислот посредством усиления сигнального пути гормона роста. Установлено, что повышение DLK1 вызывает усиление экспрессии мРНК гормона роста в гипофизе взрослых особей, которое сопровождается повышением уровня гормона в крови. Авторы предположили, что при нормальном функционировании DLK1 регулирует ось гормона роста с целью смещения метаболического режима в организме в направлении периферического окисления жирных кислот и в сторону от запаса липидов. Таким образом, нарушение содержания DLK1 может приводить к значимым последствиям для энергетического гомеостаза и метаболических заболеваний.

В.В. Пожарский

## Хлоровирус ATCV-1 принадлежит вирусу и вызывает изменения когнитивных функций у человека и мышей

Chlorovirus ATCV-1 is part of the human oropharyngeal virome and is associated with changes in cognitive functions in humans and mice. Robert H. Yolken, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 45. P. 16106–16111.

Хлоровирусы (семейство *Phycodnaviridae*) — крупные ДНК-вирусы, инфицирующие определенные виды эукариотических зеленых водорослей. В результате случайной находки в нефракционированных образцах, взятых из ротоглотки у здоровых добровольцев в рамках исследования по изучению когнитивных функций, обнаружено большое число последовательностей в значительной степени сходных с хлореллавирусом 1 (ATCV-1) *Acanthocystis surfacea* (род *Chlorovirus*, семейство *Phycodnaviridae*). Это семейство инфицирующих водоросли вирусов распространено в водной среде, но ранее не считалось инфицирующим человека или животных, а также способным заселять слизистые оболочки человеческого организма. Открытие этой ассоциации между организмом человека и ATCV-1 побудило провести дальнейшие исследования наличия генома ATCV-1 в ротоглотке человека, а также изучение экспериментального инфицирования мышей и влияния ATCV-1-инфекции на когнитивные функции и экспрессию генов в головном мозге. Поскольку участники исследования выявления ДНК ATCV-1 в образцах со слизистой оболочки глотки также принимали участие в исследовании когнитивных функций, была изучена и установлена связь между выявлением вируса и снижением когнитивных функций. Эта зависимость не имела связи с возрастом, полом, расовой принадлежностью, социально-экономическим статусом, уровнем образования, местом рождения и курением на момент исследования. Отсутствовала связь и с прохождением когнитивного теста. Исследование с заражением мышей проводилось путем инфицирования *Chlorella heliozoae*, пораженных ATCV-1. При инфицировании мышей и выполнении через 6 недель после заражения ряда когнитивных тестов установлено ухудшение их показателей. Через 26 недель после инфицирования ATCV-1 оценивали экспрессию генов в гиппокампе у мышей. Для изучения был выбран именно гиппокамп, поскольку в нем находятся проводящие пути, которые необходимы для обучения, памяти и поведения. Инфицирование ATCV-1 сопровождалось значительным усилением или снижением экспрессии 1285 отдельных генов. После завершения поведенческих исследований был проведен анализ антител против ATCV-1 у подвергшихся заражению экспериментальных мышей. Антитела против ATCV-1 были обнаружены у 10 из 28 мышей, инфицированных ATCV-1; среди мышей инокулированных только *C. heliozoae* антитела не обнаруживались. Хотя трудно связать напрямую когнитивные тесты, использованные в исследовании человека, с результатами тестов на память у мышей, привлекает внимание тот факт, то контакт с ATCV-1 как у человека, так и у мышей сопровождался снижением когнитивных функций при выполнении задач по зрительной ориентировке в пространстве. Расширение знаний о роли ATCV-1 и связанных с ним вирусов может привести к изменению знаний о роли ротоглоточного вирома в здоровье человека и способности к познанию.

В.В. Пожарский

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Почему доля передачи ВИЧ-инфекции на ранней стадии не позволяет долгосрочное прогнозирование заболеваемости ВИЧ

Why the proportion of transmission during early-stage HIV infection does not predict the long-term impact of treatment on HIV incidence. Jeffrey W. Eaton, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 45. P. 16202–16207.

Современные исследования показывают, что эффективная антиретровирусная терапия (АРТ) снижает частоту инфицирования ВИЧ среди устойчивых гетеросексуальных пар. Имеющиеся данные показывают, что пациенты более заразны в течение короткого периода сразу после инфицирования ВИЧ, хотя и ведется дискуссия относительно величины, продолжительности и факторов, определяющих повышенную заразность. В исследовании использовали математическую модель для количественной оценки вклада недавно инфицированных пациентов в общее распространение заболевания. Калибровка модели позволила не принимать во внимание такие факторы, определяющие долю передачи инфекции на ранней стадии, как относительная заразность в раннем периоде, предрасположенность к рискованному сексуальному поведению, предпочтения в выборе полового партнера, снижение рискованного поведения в ответ на эпидемию. С помощью модели симулировали влияние лечения и установили, как доля передачи инфекции в раннем периоде коррелирует со снижением заболеваемости в краткосрочной и долгосрочной перспективе. В ходе исследования получен ряд важных соображений. Во-первых, доля передачи на ранней стадии инфекции рассматривается как величина, образуемая сложным взаимодействием поведенческих и биологических факторов. Во-вторых, в краткосрочной перспективе модель прогнозирует, что более ранняя передача будет сопровождаться меньшим снижением заболеваемости. В-третьих, доля передачи на ранней стадии инфекции неожиданно не прогнозирует долгосрочного влияния лечения при модельной симуляции. Модель иллюстрирует, что большая доля инфицирования на ранней стадии приводит к менее выраженному влиянию лечения на заболеваемость ВИЧ в первые года после начала лечения. Однако ни доля ранней передачи инфекции, ни биологический уровень повышенной заразности не дают прогноза в отношении долгосрочного влияния лечения.

В.В. Пожарский

## Негамицин связывается с головкой малой субъединицы рибосомы у *Escherichia coli* и индуцирует остановку трансляции и нарушения декодирования

Negamycin induces translational stalling and miscoding by binding to the small subunit head domain of the *Escherichia coli* ribosome. Nelson B. Olivier, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16274–16279.

Негамицин является антибиотиком природного происхождения, впервые полученным из культуры *Streptomyces purpeofuscus*, который обладает широким спектром антибактериальной активности и различной эффективностью в отношении ключевых патогенных микроорганизмов. Интенсивные исследования негамицина и разработки способов химического синтеза приходятся на начало 70-х годов прошлого столетия. Тем не менее, молекулярный механизм действия негамицина до сих пор не выяснен, хотя установлено его ингибирующее действие на процесс синтеза белка в клетке, вызывающее быструю ее гибель. Авторы использовали генетические, биофизические и кристаллографические подходы и выявили сайт связывания негамицина на рибосоме. Так с помощью точечных мутаций в 16S рРНК, обуславливающих устойчивость бактерий к негамицину, было показано, что сайт связывания негамицина находится в непосредственной близости от сайта связывания тетрациклина, расположенного внутри спирали 34 16S рРНК головного домена малой субчастицы рибосомы. С использованием метода флуоресцентного резонансного переноса энергии для одной молекулы smFRET (single-molecule fluorescence resonance energy transfer) было показано частичное перекрытие сайта связывания негамицина с сайтами связывания тетрациклина и тигециклина, структурно различающихся соединений, которые специфически ингибируют трансляцию путем нарушения процесса отбора аминоацил-тРНК (aa-tRNA) во время декодирования. На кристаллической структуре 70S рибосомы в комплексе с негамицином, выполненной с разрешением 3,1 Å, также было подтверждено расположение негамицина на рибосоме и частичное перекрытие сайта его связывания с сайтом связывания тетрациклиновых антибиотиков. Но в отличие от тетрациклиновых антибиотиков, препятствующих входу тРНК в транслирующую рибосому, негамицин специфически стабилизирует тройные комплексы внутри А-сайта рибосомы на начальном этапе процесса отбора иницирующей aa-тРНК, продлевает время нахождения aa-тРНК на рибосоме, что приводит к повышению вероятности ошибки декодирования и остановке процесса трансляции. На основании результатов, можно предположить, что головка малой субъединицы рибосомы вносит вклад в механизм декодирования, и связывание небольших молекул с этим доменом может как предотвратить, так и способствовать входу тРНК в транслирующую рибосому после распознавания кодона до активации ГТФазы. Таким образом, в настоящей работе был идентифицирован сайт связывания негамицина, расположенный на спирали 34 внутри головки малой субъединицы рибосомы и изучен механизм его действия во время процесса декодирования мРНК. Получены доказательства, подтверждающие способность негамицина останавливать рибосому, стабилизировать полисому, нарушать механизм, обеспечивающий надежность процесса декодирования. По мнению авторов, полученные результаты могут найти применение при создании улучшенных аналогов негамицина, которые, возможно, найдут применение в качестве потенциальных антибактериальных агентов.

И.М. Мохосоев

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Медь — эндогенный модулятор спонтанной активности нервной цепи

Copper is an endogenous modulator of neural circuit spontaneous activity. Sheel C. Dodani, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16280–16285.

Ткань головного мозга в сравнении с любой другой тканью организма характеризуется повышенным содержанием ионов металлов, что обеспечивает ее нормальное функционирование. Щелочные и щелочноземельные металлы (натрий, калий, кальций) необходимы для передачи сигнала, в то время как переходные металлы нужны для обмена веществ и защиты от окислительного стресса. Например, медь исторически рассматривалась как кофактор, прочно связанный со специфическими белками для защиты от активных форм кислорода и свободных радикалов, поскольку активный метаболизм кислорода в головном мозге делает данный орган особенно чувствительным к окислительному стрессу. Однако, согласно последним данным, медь также является эндогенным модулятором спонтанной активности нервной цепи. Было разработано семейство гибридных флуоресцин-родопсиновых красителей, обладающих высокой интенсивностью флуоресценции, фотостабильностью, устойчивостью к изменению pH и высокой специфичностью для меди даже в присутствии ионов других металлов. Наиболее чувствительным из всех оказался краситель Copper Fluor-3 (CF3). Изображения, полученные с помощью конфокальной и двухфотонной микроскопии, показали наличие пулов слабосвязанной меди в нейронах и нервной ткани. При хелатировании этих пулов активность CF3 снижалась, в то время как изменений в количестве наблюдаемого красителя Control Copper Fluor-3 (Ctrl CF-3), основанного на идентичном флуорофоре, но не связывающемся с медью, не наблюдалось. Показано, что направленное разрушение пулов слабосвязанной меди с помощью хелатирования или выключение на генетическом уровне транспортера меди CTR1 изменяет пространственно-временные свойства спонтанной нервной активности в гиппокампе (увеличивая частоту импульсации) и сетчатке (увеличение частоты импульсации и числа вовлеченных клеток). Для изучения влияния длительного недостатка меди на развитие сетчатки была использована линия мышей CTR1<sup>+/-</sup>, общее содержание меди в организме которых было снижено вдвое (гомозиготные особи CTR1<sup>-/-</sup> гибли на стадии эмбриона). В сетчатке мышей наблюдались более частые и упорядоченные кальциевые волны по сравнению с показателями линии CTR1<sup>+/-</sup>. Наблюдаемые изменения спонтанной активности нейронов в обеих структурах предполагают общую, фундаментальную роль меди в регуляции спонтанной активности нейронных цепей, а также определяют CTR-1 как молекулярную мишень для опосредования данного эффекта. Именно этот транспортер поддерживает существование внеклеточных и внутриклеточных пулов слабосвязанной меди. Нормальная спонтанная активность необходима для правильного развития синапсов и нервных цепей. Нарушение гомеостаза меди в мозге может приводить к нарушению связей между клетками и развитию болезни Менкеса и Уилсона; предположительно, к болезни Альцгеймера и хорее Гентингтона. Поэтому необходимо дальнейшее изучение роли переходных металлов в клеточной сигнализации.

А.Ю. Ольховик

## Транскрипционный фактор RUNX1 необходим для пролиферации мезенхимальных стволовых клеток и дифференцировки миофибробластов

RUNX1 is essential for mesenchymal stem cell proliferation and myofibroblast differentiation. Woosook Kim, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16389–16394.

Миофибробласты — основные участники заживления ран, патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний и фиброза, а также компоненты микроокружения, стимулирующего рост опухолей. Накопление большого числа фибробластов в реактивной строме нередко позволяет спрогнозировать высокую скорость опухолевой прогрессии. В данном исследовании были изучены мезенхимные стволовые клетки, полученные из простаты человека, и пути с участием фактора роста опухоли TGF-β1, регулирующие пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток и дифференцировку миофибробластов. Образцы тканей были взяты у погибших доноров 19 и 33 лет. Полученные клетки имели характерную для фибробластов форму веретена и выдерживали длительное культивирование (25 пассажей), что говорит об устойчивости их потенциала к росту. Методом поточной цитометрии в исследуемых клетках была выявлена экспрессия CD44 и CD90. Анализ 32 образцов здоровой предстательной железы выявил кластеры дважды положительных клеток в строме. Клетки, полученные от 19-летнего донора, дифференцировались в нейрогенном, хондрогенном и остеогенном направлениях, но не в адипогенном, тогда как костномозговые стволовые клетки способны к дифференцировке во всех четырех направлениях. Из клеток 33-летнего донора удалось получить хондроциты, но остеогенная дифференцировка была затруднена. Для дальнейшего изучения взаимодействий клеток и их потенциалов дифференцировки была разработана трехмерная органоидная система сокультивирования. Во внешнем слое самоорганизующихся органоидов располагались клетки рака предстательной железы, а в центре — мезенхимальные стволовые клетки. Эти структуры проявляли повышенную иммунореактивность к маркерам фибробластов реактивной стромы. В ксенотрансплантатах *in vivo*, в окружении экспрессирующих TGF-β1 клеток рака предстательной железы мезенхимальные стволовые клетки дифференцировались в миофибробласты. Показано, что экспрессия генов миофибробластов регулируется TGF-β1. Присутствие TGF-β1-зависимого транскрипционного фактора RUNX1 требовалось для поддержания клеточного цикла и пролиферации стволовых клеток. Однако этот фактор ингибировал (хотя и не блокировал) их дифференцировку. Нокадаун RUNX1 малыми интерферирующими РНК в мезенхимальных стволовых клетках, происходящих из предстательной железы или красного костного мозга, привел к задержке пролиферации и постоянной дифференцировке в миофибробласты. В частности, это проявлялось в повышении уровня экспрессии генов ACTA2 и TNC, характерных для миофибробластов. Полученные результаты говорят о многообразии направлений дифференцировки тканевых мезенхимальных стволовых клеток и позволяют рассматривать RUNX1 как основной транскрипционный фактор, регулирующий пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток и дифференцировку в миофибробласты.

А.Л. Братцева

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Мутация *K-Ras<sup>V14I</sup>* способствует проявлению синдрома Нунан у мышей

*K-Ras<sup>V14I</sup>* recapitulates Noonan syndrome in mice. Isabel Hernández-Porras, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16395–16400.

Синдром Нунан — аутосомно-доминантная генетическая аномалия, характеризующаяся низким ростом, нарушениями пропорций черепа и врожденными пороками сердца. Также это заболевание связано с повышенной предрасположенностью к миелопролиферативным заболеваниям, в том числе, детскому миеломоноцитарному лейкозу. Мутации, вызывающие синдром Нунан, локализируются, по меньшей мере, в 11 различных локусах, в том числе, *KRAS*. В данном исследовании изучена одна из наиболее распространенных мутаций — замена валина 14 на изолейцин (*K-Ras<sup>V14I</sup>*). У гомозиготных мутантных мышей проявлялись характерные патологические симптомы заболевания, в том числе, агрессивный миелопролиферативный синдром, сходный с детским миеломоноцитарным лейкозом человека. Они рождались с нормальной массой тела, но в возрасте 4 недель масса мутантных самцов составляла 72%, а длина тела — 77% от нормы. В возрасте 3 месяцев эти дефекты частично устранялись. В печени и мышцах мутантов, погибших сразу после рождения, были обнаружены очаги некроза. В возрасте 4 месяцев у *K-Ras<sup>V14I</sup>*-мышей обнаружена гиперплазия кардиомиоцитов, а соотношение массы сердца и тела было повышено. Смертность новорожденных животных варьировала в разных случаях обратного скрещивания. Так, гетерозиготные мыши рождались жизнеспособными, по крайней мере, в 7 поколениях. Смертность гомозиготных мышей значительно возрастала к 5 поколению после обратного скрещивания, что говорит о наличии модифицирующих аллелей, влияющих на фенотипические последствия экспрессии *K-Ras<sup>V14I</sup>*. Для исследования активности белка *K-Ras<sup>V14I</sup>* были получены экстракты клеток эмбрионов дикого типа и мутантных эмбрионов в возрасте 13,5 дней. Клетки инкубировали с Ras-связывающим доменом с-Raf-киназы. *K-Ras* в мутантных клетках связывался с этим белком более активно, чем у дикого типа, но менее активно, чем онкогенная мутантная изоформа. Однако активность других участников этого сигнального пути (*Mek*, *Erk*, *Akt* и зависимых от них киназ) совпадала у дикого типа и мутантов *K-Ras<sup>V14I</sup>*. У мутантных мышей был обнаружен повышенный уровень фосфорилированного *Erk* на всех стадиях развития, вплоть до зрелости. Введение ингибитора пути МЕК беременным мышам предотвращало гибель потомства, нарушения строения черепа и пороки сердца. Тем не менее, ингибирование *Mek* не устраняло патологические эффекты в случае лечения после рождения и изоляции от матери. Ни в том, ни в другом случае, ингибирование *Mek* не устраняло миелопролиферативные дефекты. Они возникают, вероятно, за счет дополнительных сигнальных путей. Используемая в работе модель удобна для изучения молекулярных механизмов клинических проявлений синдрома Нунан и доклинических испытаний препаратов, главным образом, воздействующих на путь RAS.

А.Л. Братцева

## Половой диморфизм в экспрессии гена *Mafb* необходим для формирования мужской уретры в процессе эмбрионального развития

Sexually dimorphic expression of *Mafb* regulates masculinization of the embryonic urethral formation. Kentaro Suzuki, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16407–16412.

Формирование внешних гениталий по мужскому типу — необходимый элемент развития мужской репродуктивной системы. Хотя основным индуктором этого процесса являются андрогены, механизм его регуляции остается неизвестным. В данном исследовании рассмотрен механизм контролируемой андрогенами регуляции маскулинизации внешних гениталий эмбриона с участием гомолога одного из онкогенов птиц — гена *Mafb*. Экспрессию гена отслеживали с помощью репортерной конструкции, кодирующей MAFB-GFP. Ген экспрессировался, главным образом, в мезенхиме мужских генитальных бугорков во время формирования уретры и до проявления в ее структуре признаков мужского типа. В женских генитальных бугорках *Mafb* экспрессируется редко, что указывает на его связь с развитием генитальных бугорков по мужскому типу. Для определения роли сигнальных путей с участием андрогенов была исследована экспрессия гена рецептора андрогенов (*Ar*). Область его экспрессии в уретральной пластинке частично перекрывалась с областью экспрессии *Mafb* в части генитальных бугорков, прилегающей к пластинке. В течение 6 ч после суточной индукции экзогенными андрогенами на 15,5–17,5 день эмбрионального развития *Mafb* начинал экспрессироваться и в женских генитальных бугорках. У мышей с нокаутом *Ar*, напротив, в зачатках мужских гениталий наблюдалось подавление экспрессии *Mafb*. Формирование мужской уретры у таких мышей нарушалось: ее отверстие располагалось на вентральной стороне бугорков, что характерно для женской уретры. При нокауте *Mafb* локализация AR в ядре в мезенхиме бугорков сохранялась, что говорит о поддержании его активности в клетках даже в отсутствие *Mafb*. Полученные результаты указывают на зависимость экспрессии *Mafb* от сигнальных путей с участием андрогена и необходимость рецептора андрогена для нормального развития мужской уретры. У самцов с нокаутом *Mafb* нарушается развитие уретры из генитальных бугорков эмбриона, тогда как у самок уретра продолжает формироваться нормально. Введение андрогена при нокауте *Mafb* маскулинизацию уретры не индуцирует. Тем не менее, размеры мужских генитальных бугорков у мышей с нокаутом *Mafb* и дикого типа не различаются. Таким образом, этот ген не влияет на размер будущих гениталий и участвует только в формировании их структуры. Описанные наблюдения говорят о независимости двух составляющих процесса маскулинизации — пролиферации клеток и дифференцировки тканей — и о необходимости их координации для нормального формирования репродуктивной системы. Полученные результаты позволяют охарактеризовать *Mafb* как индуцируемый андрогенами регулятор маскулинизации уретры. Сходство фенотипов, наблюдаемых при нокауте *Mafb* у мышей и гипоспадии у человека, позволяет использовать данную модель для установления этиологии этого распространенного порока развития.

А.Л. Братцева

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Быстрые изменения кишечного микробиома в ходе эволюции человека

Rapid changes in the gut microbiome during human evolution. Moeller A.H., Li Y., Ngole E.M., et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16431–16435.

Организм человека представляет собой экосистему, населённую триллионами микроорганизмов, в совокупности составляющих микробиом. Состав микробиома зависит от генетических особенностей человека, его образа жизни и условий окружающей среды. Возникновение вида *Homo sapiens* и его разделение на субпопуляции сопровождалось изменением состава микробиома кишечника. Особенности микробиома человека на разных этапах эволюции изучены неполно вследствие недостатка информации о составе микробиомов популяций предковых гоминид. Исследование различий между микробиомами популяций людей, шимпанзе, бонобо и горилл с учётом филогенетического родства этих видов позволит выявить изменения микробиомов в ходе эволюции приматов. В данной работе показаны результаты анализа состава кишечных микробиомов приматов посредством секвенирования региона V4 16S рДНК микроорганизмов, полученных из образцов экскрементов. Проанализированы выборки микробиомов диких особей шимпанзе, бонобо и горилл, а также представителей нескольких популяций человека. Проведённый анализ позволил совместить филогенетическое древо африканских приматов с изменением соотношения численности таксонов микроорганизмов их кишечного микробиома. Микробиомы всех популяций людей и африканских приматов имеют ряд общих родов бактерий, населяющих кишечник большинства особей каждой исследованной группы. Численность 35 таксонов в составе микробиома кишечника изменилась в процессе возникновения современных видов африканских приматов. Дивергенция *Homo* и *Pan* сопровождалась изменением численности 17 таксонов микроорганизмов, составляющих микробиом кишечника. Изменение численности нескольких таксонов имело явную связь с уменьшением количества растительной пищи в дневном рационе предков *Homo sapiens*. Отличия в составе микробиомов африканских приматов накапливались с постоянной скоростью по мере эволюционного расхождения их хозяев. Проанализированные микробиомы городских жителей (США) подверглись быстрому изменению в процессе антропогенеза: наблюдаемые отличия не соответствуют различиям, рассчитанным с учётом времени разделения *Homo*, *Pan* и *Gorilla*. Выявлены изменения численности 23 таксонов микроорганизмов кишечного микробиома, произошедшие в процессе разделения человеческих популяций. Исследованные микробиомы людей, проживающих на трёх континентах и имеющих различный образ жизни, имеют меньшее видовое разнообразие в сравнении с микробиомами диких приматов. Ранее была продемонстрирована связь низкого разнообразия микроорганизмов кишечного микробиома и подверженности заболеваниям желудочно-кишечного тракта, ожирению и аутоиммунным заболеваниям. Изучение развития симбиотических взаимоотношений диких приматов с резидентной микрофлорой их желудочно-кишечного тракта в дальнейшем позволит выявить связь видового разнообразия микробиома со здоровьем человека.

Р.А. Марыгин

## Масс-цитометрия сигнализации TCR в отдельно взятой клетке: усиление небольших начальных различий приводит к низкому уровню активации ERK у мышей NOD

Single-cell mass cytometry of TCR signaling: Amplification of small initial differences results in low ERK activation in NOD mice. M. Mingueneau, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16466–16471.

Активация Т-лимфоцитов с помощью реаранжируемого Т-лимфоцитарного рецептора (TCR) контролирует практически все аспекты дифференцировки лимфоцитов и их функции, а вариации в эффективности передачи сигнала рецепторами регулируют устойчивость к патогенным микроорганизмам и аутоиммунные отклонения. Поэтому такая сигнализация требует значительной чувствительности рецепторов и точности распознавания сигнала. В работе исследовали дефекты в передаче сигнала от TCR у мышей без ожирения, подверженных сахарному диабету (NOD). Исследователи проанализировали динамику сигнализации TCR в контрольной группе мышей C57BL/6 и у мышей NOD, склонных к аутоиммунным заболеваниям. В опытной группе после выборочного ослабления сигнализации TCR фосфорилирование проксимальных узлов сигнализации (CD3 $\zeta$  и SLP76) уменьшилось, и активация фермента внеклеточной регулируемой киназы (ERK), во многих типах клеток играющей ключевую роль при выживании клеток и их пролиферации, оказалась не эффективной. Исследователи показали, что небольшое ухудшение в первоначальной активации одного из проксимальных узлов активации (pCD3 $\zeta$ ) отражается на нижележащих уровнях сигнального каскада, что приводит к более ощутимым дефектам в активации ERK1/2, киназы S6 и I $\kappa$ B $\alpha$ . Это нелинейное свойство сигнальных сетей TCR, которое усиливает незначительные начальные различия при распространении сигнала, также было обнаружено в клетках мышей B6, Т-рецепторы которых были активированы при разных уровнях интенсивности сигнала соответствующего лиганда. Однако нарушение сигнализации в проксимальных узлах pCD3 $\zeta$  и pSLP76 не являлось следствием первичного дефицита активации ERK, так как не наблюдалось проксимального дефекта сигнализации у мышей с дефицитными по *Erk2* Т-лимфоцитами. Эти дефекты, которые проявляются на всех стадиях дифференцировки Т-лимфоцитов, от их предшественников в раннем тимусе до Т-клеток памяти, могут обуславливать несбалансированную регуляцию иммунного ответа и толерантность в NOD Т-клетках. Примечательно, что CD4SP-тимоциты, CD44<sup>hi</sup>/CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты и регуляторные Т-лимфоциты CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> показали те же отличия в сигнализации модуля ERK1/2-S6-CREB и более тонкое различие на уровне узла pCD3 $\zeta$  у мышей B6g7 и NOD. Таким образом, обнаружено, что небольшие начальные различия в эффективности запуска сигнального пути в результате каскадного эффекта приводит к гораздо более значимым различиям на нижележащих уровнях передачи сигнала. Рецепторная система усиливает точность распознавания поступающего первичного сигнала, чтобы более точно определить ответную реакцию Т-лимфоцитов на стимул, что может объяснить, как они распознают различия между схожими лигандами и принимают сильно различающиеся пути дальнейшей дифференцировки.

П.А. Суязова

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Транскрипционный фактор EGR2 критически важен для дифференцировки наивных периферических Т-лимфоцитов и Т-клеточного ответа против гриппа

EGR2 is critical for peripheral naïve T-cell differentiation and the T-cell response to influenza. Ning Du, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16484–15489.

Транскрипционный фактор EGR2 подавляет активацию Т-лимфоцитов, в отличие от EGR1, стимулирующего ее. Тем не менее, в исследовании удалось установить, что EGR2 способствует дифференцировке наивных периферических Т-лимфоцитов. У мышей с условным нокаутом *Egr2* задерживалась индуцируемая Т-клеточными рецепторами пролиферация наивных Т-лимфоцитов. Трехдневная стимуляция рецепторов Т-лимфоцитов с нокаутом *Egr2* интерлейкином 2 (ИЛ-2) частично восстановила их пролиферацию, но уровня дикого типа достичь не удалось. При дифференцировке наивных Т-лимфоцитов с нокаутом *Egr2* по пути Th1, Th2, Th9 или Th17 выработка интерферона- $\gamma$  и ИЛ-4, 9 и 17A была снижена по сравнению с диким типом. Этот эффект не так заметно проявлялся при нокауте *Egr1*. Обработка ИЛ-2 восстанавливала недостаток интерферона- $\gamma$ . При нокауте *Egr2* малой интерферирующей РНК в клетках дикого типа снижился уровень выработки ИЛ-2. Так, было показано, что при нокауте *Egr2* был снижен уровень экспрессии ряда генов, участвующих в активации и дифференцировке Т-лимфоцитов. Удалось обнаружить 1961 сайт связывания EGR2. Был обнаружен консенсусный мотив для 449 сайтов. Проведенный анализ сайтов связывания выявил 36 генов-прямых мишеней EGR2. К ним относятся *Tbx21* и *Notch1*, а также гены, кодирующие интерферон- $\gamma$  и ФНО $\alpha$ . Гены гранзима В и перфорина не были идентифицированы как мишени EGR2, однако их экспрессия также была подавлена в отсутствие этого транскрипционного фактора. При инфицировании вирусом гриппа PR8, как первичном, так и с предварительным заражением штаммом X-79, мышам с нокаутом *Egr2* требовалось больше времени на устранение инфекции, чем животным дикого типа или с нокаутом *Egr1*. У них наблюдалось более выраженное разрушение тканей в легких и большая потеря массы тела. Эффекторный цитокин, в том числе, связанные с дифференцировкой по пути Th1/Th17, при нокауте *Egr2* вырабатывались в меньшем объеме, что согласуется с нарушением этого пути дифференцировки *in vitro*. При стимуляции форбол-12-мирилат-13-ацетатом и иономицином клеток легких у мышей с нокаутом *Egr2* наблюдалось меньшее число ФНО $\alpha$ <sup>+</sup>ИФН- $\gamma$ <sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>- и ИЛ-2<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов, чем у дикого типа при стимуляции вирусным пептидом. Также у мышей с нокаутом наблюдался недостаток ФНО $\alpha$ <sup>+</sup>ИФН- $\gamma$ <sup>+</sup> и ИЛ-2<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-Т-клеток в медиастинальных лимфатических узлах. В легких мышей с нокаутом *Egr2* была усилена инфильтрация CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов с фенотипом, характерным для клеток памяти. Через 6 недель после первичной инфекции в легких наблюдалось повышенное число специфических к вирусному пептиду CD8<sup>+</sup>-клеток. Эти наблюдения говорят о влиянии EGR2 на развитие и накопление этих клеток. Таким образом, EGR2 проявляет свойства регулятора дифференцировки и накопления Т-лимфоцитов, а также Т-клеточных ответов на инфицирование гриппом *in vivo*.

А.Л. Братцева

## Для индукции резистентности мышц к инсулину путем генетической активации пируватдегидрогеназы изменяется выбор субстрата для окисления

Genetic activation of pyruvate dehydrogenase alters oxidative substrate selection to induce skeletal muscle insulin resistance. Yasmeen Rahimi, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16508–16513.

Предполагают, что дефекты в выборе субстрата для митохондрий, опосредованные ингибированием пируватдегидрогеназного комплекса (ПДГ), являются одной из основных причин вызванной нарушениями обмена липидов устойчивости мышц к инсулину. Чтобы проверить эту гипотезу, авторы данной статьи оценили действие инсулина на генетической модели у мышей с конститутивно активированным комплексом ПДГ. Активность ПДГ комплекса регулируется четырьмя киназами пируватдегидрогеназы (PDK1–4), которые фосфорилируют и ингибируют ПДГ. Авторы статьи предположили, что мышцы с глобальным удалением наиболее высокоэкспрессирующихся в скелетных мышцах изоформ PDK2 и PDK4 (двойной нокаут, ДКО) будут преимущественно окислять глюкозу в мышцах. В соответствии с данной гипотезой, мышечный ПДГ комплекс был сильно дефосфорилирован как в базальных, так и в стимулированных инсулином условиях у ДКО мышей. Для оценки активности ПДГ комплекса *in vivo*, авторы измеряли поток ПДГ ( $V_{\text{ПДГ}}$ ) по отношению к потоку цикла трикарбоновых кислот ( $V_{\text{TCA}}$ ) в скелетных мышцах. Авторы показали, что инсулин не влияет на соотношение  $V_{\text{ПДГ}}/V_{\text{TCA}}$  в скелетных мышцах ДКО мышей, что свидетельствует о том, что окисление глюкозы было максимальным как в базальных условиях, так и при стимулировании инсулином. При этом повышенное окисление глюкозы у ДКО мышей сопровождалось снижением усвоения глюкозы мышцами в условиях стимуляции инсулином. Далее авторы выявили, что такое снижение усвоения глюкозы может быть следствием уменьшения окисления жирных кислот, что ведет к увеличению переэтерификации ацил-КоА в диацилглицерол и триацилглицерол, с последующей активацией РКС- $\theta$  (тета протеинкиназа С) и ингибированием инсулиновой сигнализации в мышцах. Напротив, другие предполагаемые медиаторы мышечной устойчивости к инсулину, такие, как ацилкарнитины, керамиды, производные активных форм кислорода, маркеры окислительного стресса, не были увеличены. Далее авторы исследовали эффект повышенной активации ПДГ на устойчивость к инсулину, вызванную определенной диетой. Для этого ДКО мышей и мышей дикого типа кормили пищей с высоким содержанием жиров на протяжении четырех недель. Было обнаружено, что такая диета отменяла вызванное инсулином повышение ПДГ потока в мышцах как у ДКО мышей, так и у особей дикого типа. Результаты данного исследования показывают, что модуляция в выборе окислительного субстрата для увеличения утилизации глюкозы мышцами неожиданно приводит к устойчивости мышц к инсулину. Это может иметь важное клиническое значение для разработки нового лечения против диабета, связанного с активацией ПДГ и усилением окисления глюкозы в мышцах.

Л.А. Шустикова



# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Пространственная модель сходства структур в коре головного мозга

Spatial embedding of structural similarity in the cerebral cortex. H. Francis Song, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16580–16585.

Кора головного мозга может быть разделена на ряд отдельных структур на основе анатомии и функции. Установление сложного паттерна связей между областями является существенным для понимания того, как мозг выполняет свои распределенные вычислительные операции. Современные анатомические исследования с помощью методов меченых веществ получили большое количество данных о связях областей, лежащих в основе распределенной обработки информации в коре, однако фундаментальные принципы, регулирующие крупномасштабную организацию коры, остаются неизвестными. В противоположность большим и слабо связанным архитектурам многих сетей (включая нейронные сети мозга), кортикальные межрегиональные сети относительно малы и плотно связаны. Свойства, которые определяют конвенциональные сложные сети — распределение степеней (число областей, связанных с определенной областью), средняя длина пути (минимальное число связанных шагов между парой областей) и кластеризация (плотность связей между областями, связанными с одной и той же областью) — в таких сетях не являются достаточно информативными. Последние данные показывают, что проводящие пути между областями состоят из пространственно гетерогенных аксональных проекций, распределение которых демонстрирует два поразительных свойства. Во-первых, число аксонов, идущих из одной корковой области в другую, варьирует в диапазоне нескольких порядков в зависимости от областей. Во-вторых, связи между различными кортикальными областями — это только небольшая часть всех аксонов, большинство из которых проецируются в ту же область, т.е. вносят вклад в локальные сети. Таким образом, подходящее описание кортикальной сети требует интегрирования межрегиональных проводящих путей и аксонов, которые их составляют, в общую картину, охватывающую глобальную и локальную структуру. В данной работе проводился анализ связанности корковых областей человека, обезьяны и мыши. Было показано, что функциональное сходство между областями, определяемое по паттерну общих входов или выходов, является ключом к пониманию межрегиональных сетей коры. В корковых структурах этих видов были обнаружены систематические отношения между наличием связей из одной области в другую и степенью сходства между ними. Эти отношения основаны на зависимости от протяженности физической связанности в мозге. В данной работе представлена взвешенная модель случайных сетей, привязанная к пространству мозга. В рамках работы данной модели возникают пространственные и топологические свойства, наблюдаемые в коре. Эти свойства включают и такие, которые не были заложены в ранее представленные модели, например, широкий диапазон весов связей между областями. Полученные результаты проливают свет на происхождение крупномасштабной связанности в коре и имеют важные следствия для теорий кортикальной организации.

О.Е. Сварник

## СУМОилирование лизина 340 (K340) угнетает разрушение белка тау, нарушая его фосфорилирование и убиквитинирование

SUMOylation at K340 inhibits tau degradation through deregulating its phosphorylation and ubiquitination. Hong-Bin Luo, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16586–16591.

Болезнь Альцгеймера (Alzheimer's disease, AD) — наиболее распространенное нейродегенеративное заболевание в старческом возрасте. Отличительными гистологическими признаками болезни являются внеклеточные отложения бета-амилоида ( $A\beta$ ) в мозге и образование нейрофибриллярных клубочков (neurofibrillary tangles, NFTs) в цитоплазме нейронов. Исследования показали значительную корреляцию числа NFTs со степенью деменции при AD. NFTs формируются в результате гиперфосфорилирования белка тау (tau), основной функцией которого в здоровых нейронах является стабилизация аксональных микротрубочек. В норме тау содержит 2–3 моль фосфата на 1 моль белка. В гиперфосфорилированном состоянии (AD-P-tau) содержание фосфата увеличивается до 5–9 моль на 1 моль тау. AD-P-tau связывается с микротрубочками и не способен регулировать сборку микротрубочек и их стабильность. Тау также может подвергаться другим посттрансляционным модификациям, таким как убиквитинирование и СУМОилирование (small ubiquitin-related modifier, SUMOylation). Авторами было изучено взаимоотношение СУМОилирования и гиперфосфорилирования тау. Было показано, что СУМОилирование тау стимулировало его гиперфосфорилирование в нескольких участках, ассоциированных с AD, в то время как фосфорилирование белка тау способствовало его СУМОилированию. Сайт-специфический мутагенез белка тау с заменой лизина 340, который является сайтом СУМОилирования, на аргинин (K340R) предотвращал эффект сверхэкспрессии СУМО-1 по фосфорилированию трех аминокислот тау: треонина 231 (pThr231), серина 396 (pSer396) и серина 404 (pSer404). Похожий результат был получен при ингибировании СУМОилирования гинкголиевой кислотой. Было также показано, что СУМОилирование белка тау предотвращало его убиквитинирование и разрушение и приводило к появлению тау с пониженной растворимостью. Авторами была исследована СУМОилирование белка тау в мозге пациентов умерших от AD. Двойная иммуногистохимическая окраска антителами к СУМО-1 и антителами AT8, распознающими белок тау гиперфосфорилированный в Ser198/Ser199/Ser202/Thr205, показало значительное увеличение иммунореактивности СУМО-1 при AD, а также совпадение окраски СУМО-1 с окраской тау. Более того, было показано, что обработка нейронов наномолярными концентрациями  $A\beta$  приводила к повышенному СУМОилированию белка тау. На основе полученных результатов было предложено, что СУМОилирование тау взаимнообразно стимулирует гиперфосфорилирование этого белка, а это ведет к угнетению убиквитинирования и разрушения тау, что позволило глубже понять молекулярные механизмы образования NFTs.

Д.А. Лим

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Сигнальные пути базофилов, активируемые аллергенами с протеазной активностью

Signaling pathways activated by a protease allergen in basophils. Rosenstein R.K., Bezbradica J.S., Yu S., Medzhitov R. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. E4963–E4971.

Многие аллергены обладают протеолитической активностью. Механизмы развития аллергических реакций остаются мало изученными. Аллергены с протеолитической активностью запускают те же сигнальные пути, что и секретируемые гельминтами протеазы. Они и стали объектом исследования. Цистеиновая протеаза папаин представляет собой прототипичный аллерген с протеазной активностью, активирующий базофилы и тучные клетки. Активация данных клеток приводит к продукции цитокинов, в том числе IL-4 — одного из цитокинов, характерных для иммунного ответа 2 типа. Данная работа проводилась с целью изучения механизмов активации базофилов аллергенами с протеолитической активностью. Показано, что протеолитическая активность папаина абсолютно необходима для активации базофилов костного мозга (BMB). Сигнальные каскады, запускаемые папаином, приводили к активации транскрипционного фактора NFAT (nuclear factor of activated T cells). Наиболее изученный механизм активации NFAT в клетках иммунной системы опосредован фосфолипазой  $C\gamma$  (PLC $\gamma$ ), активация которой, в свою очередь, опосредована рецепторами с мотивом ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif). Активация BMB папаином не приводила к фосфорилированию PLC $\gamma$ 1 и PLC $\gamma$ 2, также как и к активации других фосфолипаз — PLC $\beta$ 2 и PLC $\beta$ 3. Результаты свидетельствуют об активации NFAT посредством механизмов, не охарактеризованных ранее в клетках базофилов. Активация NFAT сопровождалась увеличением кальциевого тока через каналы CRAC (calcium release-activated calcium). Активация BMB также сопровождалась активацией сигнальных путей, вовлекающих ERK (extracellular signal-regulated kinase). На ранних этапах клеточного ответа происходило фосфорилирование протеинкиназы В (АКТ) и гликогенсинтазакиназы 3 (GSK3- $\beta$ ), активируемое фосфоинозитид-3-киназой (PI3K). Показано, что фосфорилирование GSK3- $\beta$  предотвращает выход NFAT из ядра и остановку транскрипции NFAT-зависимых генов. Ингибиторный анализ показал, что активация PI3K-опосредованного пути в ответ на активацию BMB папаином приводит к индукции секреции IL-4, в то время как активация ERK-опосредованного пути к данному эффекту не приводит. Полученные результаты не исключают роли ERK-опосредованного пути в индукции секреции других цитокинов. Данная работа показывает, что индукция секреции IL-4 и IL-13 при активации BMB папаином является процессом, зависимым от адаптерного белка FcR $\gamma$ . По-видимому, данный белок — не единственный адаптер, обуславливающий чувствительность базофилов к папаину. В случае активации BMB папаином, белок FcR $\gamma$  и известные участники активируемого им сигнального пути не фосфорилированы. Дальнейшие исследования могут быть направлены на выявление конкретных участников сигнального пути, активируемого FcR $\gamma$ , и позволят выявить клеточные рецепторы, обуславливающие чувствительность базофилов к аллергенам с протеолитической активностью. Представленная работа является важным этапом на пути разработки стратегий, направленных на подавление клеточных сигнальных путей, ответственных за развитие аллергических реакций.

Р.А. Марыгин

## Клетки, инфицированные вирусом простого герпеса 1, экспортируют в неинфицированные клетки экзосомы, содержащие STING, вирусные РНК и микроРНК

Cells infected with herpes simplex virus 1 export to uninfected cells exosomes containing STING, viral mRNAs, and microRNAs. Maria Kalamvoki, Te Du, Bernard Roizman. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. E4991–E4996.

Стимулятор интерфероновых генов STING активирует иммунный ответ, являясь сенсором ДНК в цитозоле. В частности, известно, что вирус простого герпеса 1 (ВПГ-1) размножается значительно эффективнее в клетках, обедненных белком STING. STING стабилен в клетках линии HEp-2, инфицированных ВПГ-1 дикого типа; однако, он быстро разрушается в клетках, инфицированных вирусом  $\Delta$ ICP0 (с инактивированным геном ключевого регуляторного вирусного белка). В клетках линии Vero эндогенный уровень STING крайне низок, но содержание STING быстро нарастает после инфицирования ВПГ-1 дикого типа, но не  $\Delta$ ICP0, полученными в клетках HEp-2. Причем, по мобильности в геле этот STING отличается от эндогенного STING клеток Vero. Накопление STING пропорционально множественности инфекции и не угнетается в присутствии циклогексимида. Кроме того, количество STING в клетках Vero зависело от того, в каких клетках был выращен вирус. Так, при инфицировании клеток Vero вирусом, выращенным в этой же клеточной линии, содержание STING было значительно меньше. Все это говорит о том, что STING был привнесен в клетки во время инфекции. Авторы изучили накопление в клетках тетраспанина CD9, мажорного мембранного белка, который присутствует в экзосомах. Оказалось, что появление в инфицированных клетках STING коррелирует с накоплением CD9 и зависит от того, в каких клетках был получен вирусный инокулят. Иммунопреципитация с анти-CD9 антителами показала, что STING осаждается вместе с CD9. На основе этих данных авторы заключают, что STING переносится в реципиентные клетки не в составе вирусных частиц, а в экзосомах, которые со-очищаются с ними. В пользу этого также свидетельствует тот факт, что нейтрализация вирусных частиц в инокуляте антителами значительно снижала уровень экспрессии вирусных генов в инфицированных клетках, но не оказывала влияния на накопление STING. Было также показано, что вместе со STING в экзосомах переносится ряд вирусных мРНК и микроРНК. Большинство белков ВПГ-1 предназначено для подавления иммунного ответа. Таким образом, стабилизация вирусом белка STING и транспортировка его в неинфицированные клетки параллельно с вирусными частицами кажутся лишними смысла. Однако очевидно, что бесконтрольное размножение ВПГ в нервной системе хозяина неминуемо приведет к ее поражению, что снизит шансы на передачу вируса неинфицированному хозяину. Таким образом, изученный механизм, ограничивая латеральное распространение вируса, служит распространению вируса внутри популяции.

А.П. Корепанов

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Возрастное снижение сегрегации областей мозга здоровых людей

Decreased segregation of brain systems across the healthy adult lifespan.  
Micaela Y. Chan, Denise C. Park, Neil K. Savalia, Steven E. Petersen, Gagan S. Wig. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. E4997–E5006.

Возрастные изменения высших функций нервной системы характеризуются прогрессивной деградацией структур мозга. Данный процесс сопровождается дедифференциацией клеток определенных областей мозга, происходящей наряду с компенсаторными процессами других структур. Снижение функциональной специализации затрагивает все отделы мозга, характеризуясь проявлениями измененных паттернов ответа отдельных нейронов и их вызванной активностью. При этом связь между нейрональной специализацией и когнитивными функциями изучена недостаточно для точной характеристики данных механизмов. В реализации долговременной памяти участвуют множество областей мозга, в связи с этим гибель определенного количества нейронов в каждой части данной системы не приведет к снижению долговременной памяти, поскольку компенсаторные процессы нивелируют снижение когнитивных способностей. Данный феномен не позволяет экспериментально свести изменения определенных областей мозга к процессам высшей нервной деятельности. В рамках данной работы предпринята попытка связать возрастные изменения мозга с системной специализацией когнитивных функций. Связь

структур мозга с высшими нервными функциями при выполнении определенных задач определялась с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии. Было показано, что показатели гемодинамических реакций могут также отражать и историю коактивации различных областей мозга. В тестах на вызванную активность продемонстрировано изменение способности человека к обработке информации с возрастом. В некоторых случаях, данные изменения отражают количественные различия между соответствующими структурами мозга молодых людей и лиц пожилого возраста. В других наблюдениях подобного рода закономерностей выявить не удастся. Предполагается, что данный эффект связан с количественным балансом связей между отдельными областями мозга. Также выдвигается гипотеза об уменьшении функциональной специфичности при возрастном снижении системной сегрегации. Области мозга, вовлеченные в ассоциативную деятельность, демонстрируют значительное возрастное снижение сегрегации по сравнению с областями, ответственными за обработку сенсорных сигналов и программирование моторной программы. Данный процесс в ассоциативных областях описывался квадратичной функцией, в то время как в остальных — линейной. Особенно быстро происходило ухудшение таких функций мозга, как способность распределять внимание и контроль мнемонического поиска. Данное исследование имеет большое значение для изучения механизмов процесса сегрегации в онтогенезе, что позволит прийти к пониманию организации функциональных связей головного мозга человека.

А.Ю. Ольховик

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Науки о здоровье

## Стратегии ограничения распространения лихорадки Эбола в Западной Африке

Strategies for containing Ebola in West Africa. Abhishek Pandey, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6212. P. 991–995.

Продолжающаяся эпидемия геморрагической лихорадки Эбола представляет серьезную угрозу для стран, расположенных как в Западной Африке, так и за ее пределами. Неверное использование средств личной защиты и нехватка медицинского персонала повышают риск заражения медицинских работников и, следовательно, распространения инфекции в больницах и потери контроля над процессом. Еще один значимый фактор распространения — западноафриканские ритуалы погребения усопших, подразумевающие физический контакт с трупом. ВОЗ предлагает особые меры предосторожности для медицинского персонала, соблюдение санитарных норм при погребении, изоляцию больных, отслеживание контактов, а также санитарные кордоны. Для оценки эффективности этих мер в настоящем исследовании на основании эпидемиологических и демографических данных по Либерии была разработана стохастическая модель передачи вируса в общественных местах. В рамках модели население подразделяется на эпидемиологические классы: предрасположенные лица; носители латентной инфекции; инфицированные и представляющие опасность заражения; умершие; выздоровевшие с абсолютным иммунитетом и погребенные. Для учета гетерогенности населения очаги распространения вируса подразделяются на больницы, места проведения похоронных ритуалов и остальные общественные места. Посещение больниц и похорон родственниками рассчитывалось исходя из числа лиц, проживающих совместно. Авторы работы рассчитали репродуктивное число вируса  $R_0$  — число лиц, которых один инфицированный способен заразить во время болезни. В отсутствие мер общий показатель по Либерии составил 1,63; в отсутствие заражения в больницах — 1,48; в отсутствие распространения в других общественных местах — 1,39. Если бы вирус распространялся только через погребальные ритуалы, его  $R_0$  составило бы 1,16; при исключении распространения во время захоронений, но с допущением в остальных случаях — 0,93. Таким образом, в первую очередь необходимо прекратить погребения в антисанитарных условиях, так как именно они являются основным путем распространения инфекции. Анализ эпидемиологических данных в период с 8 августа по 19 сентября показал, что санитарные кордоны вносят лишь незначительный вклад в подавление экспоненциального распространения инфекции. По данным на 19 сентября, согласно разработанной модели, в случае отсутствия дополнительных мер к 1 декабря скорость распространения эпидемии достигнет 134–358 случаев заражения в день, к 15 декабря — 184–441 случай, и к 30 декабря — 249–545 случаев. Однако сочетание изоляции больных, захоронения с соблюдением санитарных норм и особых мер предосторожности в больницах к 1 декабря удалось бы уменьшить число случаев заражения в день до 24. Необходим подход, сочетающий изоляцию больных, отслеживание контактов, карантин и строгое соблюдение санитарных условий при погребении, что позволит остановить распространение инфекции в Либерии к середине марта 2015 г.

А.Л. Братцева

## Успешность в жизни и использование сервисов профилактики заболеваний

Purpose in life and use of preventive health care services. Eric S. Kim, Victor J. Strecher, Carol D. Ryff. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16331–16336.

С каждым годом процент людей пенсионного возраста становится все больше. По прогнозам, к 2050 г. в США количество людей старше 65 лет увеличится вдвое. Кроме того, возрастает стоимость медицинской помощи и лечения. В США средняя продолжительность жизни ниже, чем в других развитых странах: даже состоятельные образованные американцы живут в среднем меньше, чем люди с эквивалентным уровнем дохода и образования в сравнимых странах. Со здоровьем (как психическим, так и физическим) и здоровым образом жизни напрямую связана успешность в жизни, под которой подразумевается собственная оценка человеком цели и смысла своего существования. Было сделано предположение, что успешные люди более мотивированы оставаться здоровыми и, как следствие, сильнее заинтересованы в профилактике заболеваний. На исследование ранее неизученной связи использования медицинских профилактических сервисов и направлена данная работа. В опросе приняли участие американцы в возрасте 50 лет и старше. С 1992 г. респонденты опрашивались каждые 2 года (37 тыс. человек). Из них 50% были выбраны случайно и приглашены на очное интервью. Ответило 90% (репрезентативная выборка  $n=7,168$ ). Респонденты субъективно оценивали успешность своей жизни в опроснике, состоящем из 7 пунктов. По результатам опросника была дана оценка успешности по 6-балльной шкале: 3,54 — низкая; 4,64 — средняя; 5,6 — высокая. При анализе данных были учтены социодемографические факторы, забота о своем здоровье, географические факторы, наличие психологических расстройств (депрессия, тревожность, подавленное настроение), а также религиозность респондентов. Была обнаружена положительная связь между большим использованием профилактических медицинских сервисов, меньшим количеством ночей, проведенных в больнице, и успехом в жизни. Успешность связана с повышенной вероятностью, что человек пройдет тест на содержание холестерина в крови (отношение шансов, далее ОШ=1,8; 95%; доверительный интервал, далее ДИ=1,08–1,28); колоноскопию (ОШ=1,06; 95%; ДИ=0,99–1,14) или примет меры по предупреждению заболевания гриппом (ОШ=1,04; 95%; ДИ=0,97–1,11). Кроме того, у женщин успешность в жизни связана с вероятностью маммограммы/рентгена (ОШ=1,27; 95%; ДИ=1,16–1,39) и пап-теста (ОШ=1,16; 95%; ДИ=1,06–1,28); у мужчин — с проверкой состояния предстательной железы (ОШ=1,31; 95%; ДИ=1,18–1,45). Также люди с большей успешностью в жизни провели на 17% меньше ночей в больнице по сравнению с другими (относительный риск=0,83; 95%; ДИ=0,77–0,89). Т. о., данное исследование может стать толчком к разработке новых стратегий повышения использования профилактических медицинских сервисов, что чрезвычайно актуально при высокой стоимости лечения заболеваний в настоящее время.

М.В. Константинова

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

### Геномная аналоговая память с точной записью в ДНК *in vivo* в популяциях живых клеток

Genomically encoded analog memory with precise *in vivo* DNA writing in living cell populations. Fahim Farzadfar, Timothy K. Lu. *Science*. 2014. Vol. 346. No 6211. P. 1256272-1–8.

Клеточная память играет ключевую роль во многих естественных биологических процессах, а также при создании сложных синтетических биологических структур. Благодаря своей высокой емкости, долговечности и легкости дублирования основным носителем информации, как природной, так и вносимой в клетку искусственно, является ДНК. Синтетические одноцепочечные олигонуклеотиды, внесенные в клетки *E. coli* при помощи электропорации, способны путем гомологичной рекомбинации специфически и эффективно встраиваться в целевой локус хромосомы. При помощи таких олигонуклеотидов в геномную ДНК можно вносить мутации, делеции и производить другие перестройки. Однако такой путь внесения мутаций требует синтеза внеклеточной одноцепочечной ДНК (оцДНК) и не может быть активирован в зависимости от поступающих в клетку сигналов. Авторы разработали систему синтетических клеточных регистраторов интегративных биологических событий (SCRIBE) которая позволяет программируемо генерировать оцДНК внутри живых клеток в ответ на внешние или внутренние клеточные сигналы. Исходная синтетическая кассета, использованная авторами, содержит три компонента — обратную транскриптазу и два мотива, *msr* и *msd*, которые выступают как праймер (*msr*) и матрица (*msd*) для обратной транскриптазы. Эту конструкцию авторы помещали под контроль разных промоторов. В результате соответствующие сигналы, активирующие эти промоторы, приводили к синтезу оцДНК, и, как результат, гомологичной рекомбинации с целевыми сайтами и мутациям в них. Таким образом, в геноме преобразовывали клеточные сигналы в изменения. Продемонстрировано, что мутации, внесенные в геном, могут быть перезаписаны при помощи новой конструкции с измененной последовательностью. Кроме того, внесение мутаций или перестроек в геном можно контролировать при помощи химических сигналов и даже световых импульсов. SCRIBE позволяет выявлять силу и время воздействия. Это возможно за счет изменения уровня рекомбинации, который рассчитывается при помощи математического моделирования и компьютерного анализа. Частота внесенных мутаций в популяции линейно зависит от времени или от силы воздействия. Кроме того, были получены положительные результаты одновременного использования нескольких разных синтетических кассет, активирующихся разными клеточными сигналами. Ограничениями представленного метода является частота рекомбинации и необходимость активного деления клеток, ДНК которых должна подвергнуться изменениям. Авторы описали удобный инструмент, который использует геномную ДНК как гибкую, способную к перезаписи память, распределенную во всей популяции живых клеток. Возможность регулировать генерацию произвольных целевых мутаций, использованная вместе с другими технологиями редактирования генов, может позволить изменять геномную память и у других организмов.

Е.А. Кукулова

### Микрокольцевые лазеры, обладающие пространственно-временной симметрией

Parity-time-symmetric microring lasers. Hossein Hodaei, Mohammad-Ali Miri, Matthias Heinrich, Demetrios N. Christodoulides, Mercedesh Khajavikhan. *Science*. 2014. Vol. 346. No 6212. P. 975–978.

Возможность управления лазерными модами в резонаторах имеет фундаментальное значение, поскольку наличие конкурирующих мод оказывает вредное воздействие на качество пучка и «чистоту» (степень монохроматичности) спектра, а также приводит к пространственно-временным флуктуациям излучения. Даже в полупроводниковых лазерах проблема подавления паразитных мод сохраняет остроту, и для ее решения предложено несколько методов, однако не все они совместимы с произвольным типом резонатора. Важно найти такую стратегию, при которой селекция резонаторных мод не оказывает отрицательного влияния на эффективность генерации. Микрокольцевые резонаторы в перспективе могут обеспечить качественное подавление паразитных мод. Такие резонаторы эффективно поддерживают моды «шепчущей галереи», обладающие высокой добротностью. Однако, как и в случае применения других подобных систем, в полосе усиления может оказаться множество других мод, для которых добротность также окажется очень велика. В работе показано, что с помощью селективного нарушения симметрии по пространственной четности и обращению времени (PT-симметрии) можно осуществить стабильную генерацию и усиление единичной продольной лазерной моды в системе двух связанных микрокольцевых лазеров. Подавление паразитных мод выполняется с помощью двух структурно-идентичных связанных кольцевых резонаторов, один из которых обеспечивает усиление излучения, а другой — затухание. Ключевая идея состоит в том, что порог нарушения PT-симметрии зависит только от соотношения между коэффициентами усиления/затухания и связи между резонаторами. Взаимодействие почти соприкасающихся колец осуществляется из-за перекрытия их электромагнитных полей в окрестности щели между ними (с шириной 200 нм). Если PT-симметрия не нарушена, взаимодействующие моды не возрастают и не затухают, оставаясь нейтральными. Если отношение коэффициентов усиления и потерь превышает некоторую критическую величину, симметрия нарушается, и в одном кольце мода усиливается, а в другом сопряженная с ней мода затухает. Для эксперимента использовались кольца квантовых точек InGaAsP с радиусом колец 10 мкм, высотой 210 нм и шириной 500 нм, изготовленные фотолитографическим методом. Полоса активного усиления охватывала область длин волн от 1260 до 1600 нм. Мощность накачки составляла 4,9 мВт при частоте следования импульсов 290 кГц и длительности 15 нс. Продемонстрированная эффективность подавления паразитных мод составляла 20 дБ. Предложенная схема демонстрирует широкополосное самоадаптивное поведение и применима для любой активной конфигурации резонаторов.

Г.В. Дедков

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

### Одномодовый лазер на основе нарушения симметрии по пространственной четности и обращению времени

Single-mode laser by parity-time symmetry breaking. Liang Feng, Zi Jing Wong, Ren-Min Ma, Yuan Wang, Xiang Zhang. Science. 2014. Vol. 972. No 6212. P. 972–975.

Лазерные резонаторы поддерживают большое число близких по частоте мод стоячих электромагнитных волн, поскольку их размеры обычно значительно больше, чем длина волн  $\lambda$ . В результате выходящее лазерное излучение подвержено случайным флуктуациям из-за конкуренции различных мод. В последние десятилетия интенсивно изучались различные стратегии с целью достижения одномодовой генерации с одновременным пространственно-временным контролем — необходимым условием улучшения характеристик и получения большей степени монохроматичности, уменьшения влияния паразитных мод и улучшения качества выходящего пучка. Ранее предложенные схемы одномодовой генерации применимы только для специфических конфигураций, тогда как необходима более гибкая концепция контроля мод. В результате недавних теоретических исследований гамильтонианов, описывающих распространение света и обладающих симметрией относительно пространственной четности и обращения времени (РТ-симметрией), была разработана методика контроля прохождения света в микрорезонаторах путем вариации коэффициентов усиления и потерь выбранных мод. В данной работе на основе описанных идей была практически продемонстрирована возможность управления модами «шепчущей галереи» (МШГ) в микрокольцевом резонаторе, и наблюдались одномодовые лазерные осцилляции. Кольцо резонатора включало множество квантовых точек (КТ) InGaAsP (с толщиной 500 нм) на подложке InP и имело диаметр 8,9 мкм и толщину 0,9 мкм. Эти КТ обладают высоким коэффициентом усиления ( $> 1000 \text{ см}^{-1}$ ) на длине волны около 1500 нм. Оптическая накачка выполнялась с помощью фемтосекундного лазера. Модуляция коэффициентов излучения и потерь мод осуществлялась с помощью дополнительной периодической структуры полосок Cr/Ge, нанесенных поверх кольца КТ InGaAsP и ориентированных вдоль азимутальных направлений. Количество периодов на кольце равнялось  $2m$ , где  $m$  — азимутальный порядок структуры. При  $m = 53$  длина волны резонансной моды составляла 1,5 мкм. Структура позволяет осуществлять беспороговое нарушение симметрии только для МШГ с заданной величиной  $m$ . При этом возникают две вырожденные по энергии моды, распространяющиеся в разные стороны (по и против часовой стрелки). Обе моды имеют одинаковую резонансную частоту, но комплексно сопряжены друг другу. В точке бифуркации РТ-симметрия нарушается таким образом, что одна из волн начинает усиливаться, а другая — затухать. Величина инкремента/декремента регулируется величиной параметра модуляции, причем резонатор входит в фазу нарушенной РТ-симметрии даже в том случае, когда этот параметр имеет бесконечно малую величину. В перспективе использование РТ-симметрии в лазерной физике может положить начало созданию нового поколения оптоэлектронных приборов.

Г.В. Дедков

### Распознавание и амплификация сигнала на основе синтетических протеаз

Protease-based synthetic sensing and signal amplification. Viktor Stein, Kirill Alexandrov. PNAS. 2014. Vol.111. No 45. P. 15934–15939.

Одним из ключевых направлений исследований в области синтетической биологии является разработка методов проектирования искусственных систем передачи сигнала, которые помогут понять суть фундаментальных биологических процессов, что в свою очередь позволит использовать их в решении важных задач медицины и биотехнологии. С помощью структурно-направленного синтеза и направленной эволюции белка, авторы статьи создали сигнальные медиаторы на основе синтетических самоингибируемых сайт-специфическим протеолизом, лигандным связыванием или белок-белковыми взаимодействиями. В условиях *in vivo* внедрение искусственно созданных проферментов или клеточных белков с соответствующими сайтами расщепления может позволить потенциально приводить в действие работу таких сигнальных сетей любыми белок-опосредованными действиями. Передатчик и принимающие сигнал домены в этой схеме соединяются через линкеры, содержащие различные типы функциональных блоков, которые регулируют активность самоингибирования фермента. Примечательно, что чувствительность рецептора в данной схеме растет более чем в 5 раз для состояния «ВКЛ» и более чем в 30 раз для «ВЫКЛ» только за счет изменения длины соединяющих линкеров, имеющих высокую функциональную пластичность, которая до сих пор не была обнаружена у рецепторов природного происхождения. Отсюда следует предположить, что путем точной корректировки длины линкера, используя данный подход возможно создавать различные переключатели типа «ВКЛ» и «ВЫКЛ». Эффективные обратные реакции также могут быть использованы, например за счет применения правила N-конца, в конечном счете, позволяющего реализовать более сложные сигнальные действия с отрицательной обратной связью. Интенсивность и характер передаваемого сигнала исследовались методом флуоресцентной спектроскопии. Вся описанная в работе конструкция построена по принципу модульности, что в совокупности с возможностью контроля кинетических параметров через локальные концентрации делает возможным быструю оптимизацию всей системы под нужные параметры. Из-за слабого сродства и специфичности белковых связывающих компонентов, необходимых для строительства искусственных проферментов, их разработка станет достаточно простой и не будет зависеть ни от конструктивных особенностей, ни от определенных структурных перегруппировок в молекуле. В перспективе данная структура сигнальной сети может быть реализована с использованием других модифицированных ферментов, например протеинкиназы, фосфатазы и др. Описанный в работе метод можно считать универсальным. Благодаря независимости модулей, высокой чувствительности и возможности относительно простой настройки параметров, он может быть внедрен в любой биологический процесс, что обеспечивает широкую область практического применения.

К.С. Дотолева

## ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Медицинские технологии

### Возможности МР-трактографии в установлении анатомической точности связей мозга ограничены

Anatomical accuracy of brain connections derived from diffusion MRI tractography is inherently limited. Cibu Thomas, et al. PNAS. 2014 Vol. 111. No 46. P. 16574–16579.

Трактография, основанная на диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (МРТ), широко используется для картирования структурных связей человеческого мозга. Известно, что ее точность ограничена техническими факторами, которые оказывают влияние на сбор данных *in vivo*. К таким техническим факторам можно отнести помехи, артефакты и недостаточный объем выборки. В целом предполагается, что улучшения в качестве данных и применение усовершенствованных методов трактографии приведет к увеличению точности карт анатомических связей головного мозга человека. Однако оценка анатомической аккуратности трактографии, основанной на диффузионно-взвешенной МРТ, довольно трудна, поскольку не существует независимого знания о том, как в действительности выглядят анатомические связи мозга человека. Целью данной работы было выяснить дальнейшие перспективы метода картирования связей с помощью диффузионно-взвешенной МРТ. В данной работе применялись современные методы трактографии для анализа набора данных, полученных при помощи диффузионно-взвешенной МРТ, на мозге макаки *ex vivo*. Такой набор данных является идеальным для поиска пределов диффузионно-взвешенной картографии из-за высокого соотношения сигнал-шум

и практически полного отсутствия экспериментальных сложностей и артефактов, возникающих из-за подвижности пациента, шума, сердечного ритма, типичных для исследований *in vivo*. Такой подход дает возможность понять, может ли сложная методика диффузионного моделирования давать точные карты аксональных связей при ее применении к данным исключительного качества, полученным с помощью диффузионно-взвешенной МРТ. В качестве норматива были использованы данные атласа «Волоконные пути мозга», содержащего результаты введения меченых веществ, маркирующих аксоны. Так, были измерены чувствительность и специфичность нескольких видов диффузионно-взвешенной трактографии. Вопреки исключительному качеству данных диффузионно-взвешенной картографии, ни один из методов не продемонстрировал высокой анатомической точности. Те методы, которые показали самую высокую чувствительность, в то же время, продемонстрировали самую низкую специфичность, и наоборот. Кроме того, оказалось, что анатомическая точность в большой степени зависела от параметров алгоритма трактографии, с различными оптимальными значениями для картирования различных путей. Эти результаты предполагают, что существуют внутренние ограничения в определении анатомических проекций на основании предположения о локальной ориентации волокна в усредненном пространственном элементе. Такие ограничения вероятнее всего невозможно преодолеть, совершенствуя только сбор данных или анализ. Необходимо дополнять результаты трактографии комбинацией гистологических или нейрофизиологических методов для точного картирования структурных связей.

О.Е. Сварник

## ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Нанотехнологии

### Искусственная химическая и магнитная структура в доменных стенках эпитаксиального оксида

Artificial chemical and magnetic structure at the domain walls of an epitaxial oxide. S. Farokhipoor, C. Magen, S. Venkatesan, J. Iniguez, C. J. M. Daumont, D. Rubi, E. Snoeck, M. Mostovoy, C. de Graaf, A. Muller, M. Doblinger, C. Scheu, B. Noheda. Nature. 2014. Vol. 515. No 7527. P. 379–383.

Прогресс в области нанотехнологий требует новых подходов к синтезу материалов, делающих возможным контроль над их свойствами вплоть до мельчайших масштабов, например контроль над физическими свойствами таких материалов как ферромагнетики, ферроэлектрики и сверхпроводники. Гетероэпитаксия оксидов является мощным методом деформационной инженерии, поскольку эпитаксиально выращенные тонкие пленки на монокристаллической подложке со слегка отличающимися параметрами решетки, могут принимать структуру подложки. Для сложных оксидов и неорганических перовскитов характерен тонкий баланс различных конкурирующих взаимодействий, незначительное изменение их атомной структуры может привести к кардинальным изменениям в их магнитных и электрических свойствах и, как следствие, к возникновению новой функциональности. Эти материалы часто содержат сегнетоэластические домены. Внутреннее нарушение симметрии, происходящее на границах домена, может привести к возникновению свойств, не присущих доменам, например магнитного или сегнетоэлектрического порядка. Кроме того, большие плотности

доменных стенок создают интенсивные градиенты деформации, которые также могут влиять на свойства материала. Авторы работы показывают, что из-за больших местных напряжений доменные стенки могут способствовать образованию необычных фаз. Для формирования интерфейса между пленками в работе использовался способ, при котором эпитаксиальный рост осуществляется между двумя областями с различной ориентацией кристаллографических осей. В рамках проведенного исследования синтезирована двумерная ферромагнитная фаза в доменных стенках ромбического перовскита манганита тербия ( $TbMnO_3$ ), выращенного на подложках из титаната стронция ( $SrTiO_3$ ). Несмотря на почти 5%-е несоответствие параметров пленки и подложки, сходство их кристаллических решеток в плоскости подложки позволяет вырастить атомарно гладкие и высококачественные кристаллы  $TbMnO_3$  на монокристаллических подложках  $SrTiO_3$ , что способствовало образованию кристаллографических доменов. Полученную фазу еще предстоит реализовать с помощью стандартных методов. Плотность двумерных листов может быть изменена путем изменения толщины пленки или параметров решетки подложки (возникающего напряжения при эпитаксиальном росте). Расстояние между получаемыми двумерными листами может достигать 5 нм для ультратонких пленок, так что толщина новой фазы может составлять до 25% от объема пленки. Общая концепция использования доменных стенок эпитаксиальных оксидов для формирования необычных фаз может быть применена и к другим материальным системам, тем самым открывая доступ к новым классам наноразмерных материалов для применения в наноэлектронике и спинтронике.

*А.В. Моисеев*



## ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Промышленные биотехнологии

### Направленная эволюция сверхстабильной карбоангидразы для высокоэффективного улавливания углерода из дымовых газов

Directed evolution of an ultrastable carbonic anhydrase for highly efficient carbon capture from flue gas. Oscar Alvizo, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16436–16441.

Ежегодно выброс CO<sub>2</sub> во всем мире превышает 9 млрд т; при этом, угольные электростанции являются ведущим антропогенным источником CO<sub>2</sub>. Потенциальное решение сокращения выбросов CO<sub>2</sub> заключается в реализации технологии улавливания и связывания углерода на тепловых электростанциях, работающих на угле и природном газе. В настоящее время для удаления CO<sub>2</sub> из дымовых газов наиболее часто используется аминный растворитель. Однако, большое количество энергии, необходимое для высвобождения CO<sub>2</sub> и регенерации растворителя, может привести к значительному удорожанию вырабатываемой электроэнергии. В идеальном процессе захвата для сведения к минимуму энергии регенерации растворителя используют растворитель с быстрой кинетикой абсорбции CO<sub>2</sub> и низкой теплотой десорбции. Тем не менее, высокий уровень кинетики абсорбции CO<sub>2</sub> для аминного растворителя коррелирует с высокой температурой десорбции, в то время как растворители с низкой теплотой десорбции, как правило, имеют гораздо более медленную кинетику абсорбции. Карбоангидраза (CA) регулирует содержание CO<sub>2</sub> практически в каждом живом организме и является одним из наиболее эффективных ферментов в природе. Она может использоваться для улавливания углерода в сложных средах, таких как угольные электростанции. До сих пор использование CA для ускорения захвата углерода было ограничено чувствительностью фермента к жестким условиям технологического процесса. В рамках данного исследования, авторам удалось с помощью направленной эволюции катализатора получить высокостабильную карбоангидразу β-класса, стойкую к условиям промышленного захвата углерода. Полученная форма CA грамметрически сульфатредуцирующих бактерий *Desulfovibrio vulgaris*, может ускорять абсорбцию CO<sub>2</sub> при температуре до 107 °C в присутствии щелочного аминного растворителя при pH > 10,0. По сравнению с некатализируемой реакцией, эволюционировавший катализатор повышает скорость абсорбции CO<sub>2</sub> в 25 раз. Стратегия направленной эволюции катализатора позволяет быстро выявить много хороших ферментов, без необходимости поиска лучшего. В конечном счете эта стратегия привела к повышению стабильности соединения в 4 млн раз по сравнению с природным ферментом.

А.В. Моисеев

### Обонятельный рецептор для DEET и метилжасмоната у комара

Mosquito odorant receptor for DEET and methyl jasmonate. Pingxi Xu, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16592–16597.

С древних времен репелленты использовались для профилактики заболеваний, переносимых комарами и другими членистоногими. К одним из широко используемых активных веществ репеллентов относится *N,N*-диэтилметил-3-бензамид (DEET), синтетическое вещество, разработанное в США более шести десятков лет назад. Недостатками DEET является неприятный запах и высокая стоимость. Аналогами DEET являются IR3535 и пикаридин, однако прогресс в разработке более эффективных и доступных репеллентов тормозится по причине того, что рецептор для DEET остается неизвестен. Ионотропный рецептор IR40a, а также обонятельные рецепторы были предложены конкурирующими школами в качестве рецепторов к репеллентам. Авторами было обнаружено, что у южного домового комара *Culex quinquefasciatus* рецептором, отвечающим за чувствительность к DEET, пикаридину, *l*-ментан-3,8-диолю (PMD) и метилжасмонату является обонятельный рецептор CquiOR136. Было проведено клонирование рецептора IR40a а также серии обонятельных рецепторов комара *C. quinquefasciatus* (обозначенных как CquiIR40a, CquiOR136 и т.д.). Рецепторы были экспрессированы в ооцитах шпорцевой лягушки *Xenopus laevis* и электрофизиологический ответ к различным репеллентам был измерен при помощи вольт-клемпа с двумя электродами. Авторами было показано, что ответ на действие DEET и других репеллентов наблюдался только в ооцитах, экспрессирующих обонятельный рецептор CquiOR136. Был проведен анализ чувствительности CquiOR136 к 200 веществам, среди которых наиболее активными оказались DEET, PMD, пикаридин и IR3535. Для изучения роли рецептора CquiOR136 в чувствительности комаров к репеллентам *in vivo* авторами были произведены инъекции двухцепочечной РНК, специфичной к CquiIR40a или к CquiOR136, которая приводила к нокауту соответствующего белка по механизму РНК-интерференции (RNAi). Методом электроантеннографии, а также с применением поведенческого теста, авторами было показано, что комары с нокаутом CquiOR136 потеряли чувствительность к репеллентам, в то время как чувствительность комаров с нокаутом CquiIR40a не изменилась. Неожиданным оказалось то, что CquiOR136 был чувствительным также к метилжасмонату, который выделяется поврежденными растениями для отпугивания насекомых. На основе полученных результатов была обнаружена связь между синтетическим репеллентом и метил-жасмонатом, и было предложено, что DEET может действовать, подражая натуральными защитным веществам растений. Было также отмечено, что открытие рецептора к DEET может проложить путь к разработке более эффективных и доступных репеллентов.

Д.А. Лим

## ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Технологии материалов

### Структура и динамика расплавленного диоксида урана

Molten uranium dioxide structure and dynamics. L. B. Skinner, C. J. Benmore, J. K. R. Weber, M. A. Williamson, A. Tamolonis, A. Hebden, T. Wiencek, O. L. J. Alderman, M. Guthrie, L. Leibowitz, J. B. Parise. Science. 2014. Vol. 346. No 6212. P. 984–987.

В настоящее время ядерная энергия составляет около 10% от всего объема мирового потребления электроэнергии. Поскольку большинство действующих на данный момент реакторов использует в качестве топлива либо  $UO_2$  (диоксид урана), либо смесь, состоящую из  $UO_2$  на примерно 90 %, понимание и прогнозирование поведения этого вещества при чрезвычайно высоких температурах является важным для повышения безопасности и оптимизации работы источников электроэнергии с малыми выбросами углерода. Основными проблемами на пути к обозначенной выше цели являются высокая температура плавления  $UO_2$  и его высокая химическая активность при взаимодействии с другими веществами, что затрудняет проведение экспериментов. Отсутствие ранее осуществленных систематических экспериментальных исследований структуры и свойств  $UO_2$  также осложняет работу в этом направлении. Существуют несколько описанных в литературе молекулярных динамических моделей для поведения расплава  $UO_2$ , измерены его некоторые физические характеристики, однако все они носят разрозненный характер и зачастую содержат противоречивую информацию. Большинство моделей базируется на свойствах и характеристиках твердого  $UO_2$  и не годятся для интересующего нас анализа расплава. Например, длина связи U–O в различных моделях расплава варьируется в пределах от 1,9 до 2,2 Å. Эта неопределенность в значениях физических характеристик негативно влияет на возможности прогнозирования поведения  $UO_2$  при различных условиях и, как следствие, отрицательно сказывается на безопасности функционирования реакторов. Авторы данной работы постарались частично исправить эту ситуацию, для этого был проведен ряд экспериментов. Объектом исследования являлись сфероиды из  $UO_2$  диаметром 3 мм. Образец был подвешен в аэродинамическом левитаторе, что позволило свести на нет возможность контакта с какими-либо поверхностями. В то же время лазер нагревал подвешенный образец вплоть до температуры, немногим превышающую температуру плавления  $UO_2$  (3140 °K). При заданных температурах с помощью синхротронного рентгеновского излучения производилось просвечивание образца с целью определения характеристик его внутренней структуры. Полученные экспериментальные данные оказались гораздо точнее уже существующих и позволили лучше описать внутреннюю структуру  $UO_2$  на границе твердое тело — расплав (в частности, было продемонстрировано уменьшение при нагревании длины связи U–O). В свою очередь, это дает возможность создания более качественной атомистической модели данного вещества. Следует отметить, что наличие высокоточных данных подобного рода является инструментом, который позволит проверить на достоверность и состоятельность уже существующие модели, описывающие внутреннюю структуру и характеристики  $UO_2$ .

*В.Н. Раков*

### Сверхпроводящая фаза FeSe, индуцированная полем в промежуточном состоянии БКШ-БЭК

Field-induced superconducting phase of FeSe in the BCS-BEC cross-over. Shigeru Kasahara, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16309–16313.

В теории Бардина — Купера — Шриффера (БКШ), объясняющей явление сверхпроводимости в большинстве металлов, спаривание частиц (электронов) возникает за счет слабого притягивающего взаимодействия в вырожденной фермионной системе. В противоположном пределе конденсата Бозе — Эйнштейна (БЭК), композитные бозоны состоят из сильно-связанных фермионов, конденсирующихся в когерентное квантовое состояние. Ферми-системы в промежуточном состоянии между БКШ и БЭК являются одним из самых интересных объектов для исследования поведения ансамблей сильно взаимодействующих частиц. В этом состоянии, со средней силой связи, размер (длина когерентности) образованной пары частиц становится сравним со средним расстоянием между частицами (так что произведение момента Ферми на длину когерентности оказывается порядка единицы), а отношение критической температуры к температуре Ферми может иметь наивысшее значение (порядка 0,1–0,2), которое когда либо наблюдалось в фермионных сверхжидкостях. Одним из интересных моментов, касающихся такого состояния, является вопрос о влиянии спинового дисбаланса на свойства ферми-системы. FeSe является идеальным объектом для изучения сильно спин-поляризованных фермионных систем в промежуточном состоянии между БКШ и БЭК. FeSe — это сверхпроводник с критической температурой порядка 9 K. Структурный переход из тетрагональной в орторомбическую симметрию происходит при температуре около 90 K, при этом возникает большая электронная анизотропия в плоскости кристалла. В отличие от других железосодержащих соединений, ниже этой температуры не наблюдается никакого магнитного упорядочения. Несмотря на то, что возможность возникновения смешанного состояния БКШ — БЭК было предсказано теоретически, до сих пор оно не было экспериментально реализовано. Авторами показано, что в чистых монокристаллах сверхпроводящего FeSe можно изучать ранее неисследованные состояния вещества, в которых энергия Ферми  $\epsilon_F$ , сверхпроводящая щель  $\Delta_{\epsilon_F}$  и энергия Зеемана сравнимы между собой. Продемонстрировано, что энергия Ферми FeSe экстремально мала:  $\Delta/\epsilon_F \sim 1$ . Кроме того, измерения теплопроводности свидетельствуют о наличии отчетливой фазовой линии ниже критического поля, около которой энергия Зеемана становится сравнимой с  $\epsilon_F$  и  $\Delta$ . Наблюдение за фазой, индуцированной магнитным полем, дает представление о плохо изученных аспектах сильно спин-поляризованной Ферми жидкости в БКШ — БЭК состоянии. В сверхчистых монокристаллах FeSe была измерена подвижность частиц. Получена зависимость удельного сопротивления от температуры при отсутствии магнитного поля. С помощью сканирующего туннельного микроскопа измерена туннельная проводимость пропорциональная плотности состояний. Обнаружено появление неожиданной сверхпроводящей фазы в сильных магнитных полях. Продемонстрировано, что Зеемановское расщепление порядка энергии Ферми приводит к сильным изменениям свойств фермионных систем в таких структурах. Экстремально низкое значение энергии Ферми позволяет рассматривать такую систему в качестве необычного «высокотемпературного» сверхпроводника, находящегося на границе состояния БКШ — БЭК.

*В.И. Ружицкий*

## ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Химические технологии

### Никелевый катализатор, модифицированный аминокислотами, демонстрирует обратимое окисление/восстановление H<sub>2</sub> в широком диапазоне pH при повышенных температурах

Amino acid modified Ni catalyst exhibits reversible H<sub>2</sub> oxidation/production over a broad pH range at elevated temperatures. Arnab Dutta, Daniel L. DuBois, John A. S. Roberts, Wendy J. Shaw. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16286–16291.

Гидрогеназы являются металлоферментами, которые катализируют взаимное превращение молекулярного водорода (H<sub>2</sub>) и протонов (H<sup>+</sup>) в биологических процессах некоторых организмов. Этот факт послужил основой для разработки молекулярных катализаторов. Исследования того, как белковый остов может влиять на активный центр, привели к синтезу производных аминокислотных комплексов вида [Ni(P<sub>2</sub>N<sub>2</sub><sup>R</sup>)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>, [Ni(P<sub>2</sub>CyN<sub>2</sub><sup>Amino Acid</sup>)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup> (CyAA). Эти комплексы способны катализировать полностью обратимое H<sub>2</sub> выделение/окисление со скоростями, приближающимися к скоростям, с которыми этот процесс проходит при участии природных ферментов — гидрогеназ. В настоящей работе изучалась каталитическая активность комплексов глицина (CyGly), аргинина (CyArg) и метилового эфира аргинина (CyArgOMe), состав и строение которых подтверждались методами ЯМР-спектроскопии. Обратимость процесса была достигнута в условиях кислых водных растворов (pH = 0–6), при давлении газовой смеси в 1 атм (25% H<sub>2</sub>/Ar) и повышенных температурах в диапазоне от 298 до 348 К. Подтвердилось предположение о том, что каталитическая активность зависит

от концентрации молекулярного водорода и протонов. Комплекс CyArg, как выяснилось, значительно эффективнее катализирует процесс в обоих направлениях (~300 с<sup>-1</sup> выделение 20 с<sup>-1</sup> окисление H<sub>2</sub>) по сравнению с двумя другими комплексами. Более медленный катализ соединений CyArgOMe (35 и 7 с<sup>-1</sup>) и CyGly (3 и 4 с<sup>-1</sup>) при тех же условиях по сравнению с CyArg позволяет предположить, что важную роль в этом процессе играет карбоксильная группа (–COOH) и дополнительные структурные особенности, связанные с наличием гуанидиновых групп. Присутствие карбоксильных групп и боковых цепей во внешней координационной сфере катализатора за счет введения аминокислот оказывает существенное влияние на каталитические свойства активного центра во многом таким же образом, каким белковая матрица влияет на каталитическую активность ферментов. Следует отметить, что хотя отсутствие перенапряжений и высоких каталитических частот оборотов при выделении и окислении H<sub>2</sub> при 348 К для CyArg наблюдаются также и у природных ферментов [NiFe]-гидрогеназ, модифицированные комплексы имеют значительные преимущества, в частности, высокую стабильность в более широком диапазоне условий реакции. Комплекс CyArg не ингибируется молекулами CO, остается стабильным в течение длительного периода времени при высоких концентрациях кислоты и при этом является достаточно стабильным также и при высокой кислотности и повышенных температурах. Эти условия являются оптимальными для работы топливных элементов и могут быть реализованы на основе строения ферментов природного происхождения, в частности, конструкции первой, второй и внешней координационных сфер.

К.С. Дотолева

## СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ · Психологические науки

### Полевые исследования прямых и косвенных наказаний среди незнакомых людей

Direct and indirect punishment among strangers in the field. Loukas Balafoutas, Nikos Nikiforakis, Bettina Rockenbach. PNAS. 2014. Vol. 111. No 45. P. 15924–15927.

Масштабы человеческого сотрудничества не имеют аналогов в мире живых существ. При этом многие взаимодействия в современном человеческом обществе происходят между незнакомцами. Объяснение сотрудничества в таких взаимодействиях является крайне сложной задачей, поскольку оно не может быть объяснено преимуществами, получаемыми от повторных встреч. Два наиболее известных объяснения таких случаев практически полностью зависят от готовности индивидов наказывать отступников. Разница заключается в форме применяемого наказания и его материальных последствиях. В моделях прямого (альтруистического) наказания, люди наказывают антиобщественное поведение, принимая на себя все материальные последствия. Данный вид требует затрат времени и усилий, а также несет в себе риск возмездия со стороны нарушителя. Стабильность сотрудничества в моделях косвенного взаимного альтруизма поддерживается угрозой косвенного наказания: индивидов, ведущих себя эгоистично, наказывают опосредовано путем удержания вознаграждения. Ключевое отличие заключается в том, что косвенное наказание не обязательно должно быть затратным, поскольку может быть достигнуто путем удержания вознаграждения. Это существенно упрощает объяснение подобных взаимодействий. Однако как в таком случае могут быть объяснены случаи прямого наказания? Типичное объяснение заключается в том, что индивиды, осуществляющие прямое наказание, как правило, вознаграждаются другими людьми, ценящими социальные нормы и желающими их сохранить. Вознаграждение может принимать форму дара, положительных отзывов или предложения помощи. Все это помогает компенсировать материальные последствия, связанные с непосредственным наказанием. Т. о., оно не обязательно является затратным для индивида, осуществляющего прямое наказание. Тем не менее, имеется мало эмпирических доказательств вознаграждения непосредственного наказания незнакомцами. Отсутствие вознаграждения для индивидов, осуществляющих прямое наказание в повседневной жизни, приведет их к использованию косвенного наказания. Авторами исследованы эти конкурирующие объяснения в полевом эксперименте с реальными взаимодействиями между незнакомыми людьми. Исследование проводилось на различных платформах двух крупных международных железнодорожных вокзалах в Кельне, что делает вероятность взаимодействия между знакомыми практически нулевой. Авторами было собрано 447 наблюдений, а также опрошено 232 человека об их отношении к смоделированным ситуациям. Анализ полученных данных позволил сделать вывод о том, что прямое наказание не вознаграждается третьими лицами, что делает его индивидуально затратным. Отсутствие какого-либо вознаграждения приводит к вытеснению прямых наказаний косвенными, поскольку индивиды, осуществляющие прямое наказание, ожидают немедленной положительной реакции со стороны незнакомцев. Так, использование прямых наказаний зафиксировано только в 6,8% случаев. Т. о., существование прямого и косвенного наказания в повседневной жизни свидетельствует об их важности для понимания эволюции сотрудничества.

А.В. Моисеев

### Бессознательное различение социальных сигналов по белкам глаз у младенцев

Unconscious discrimination of social cues from eye whites in infants. Sarah Jessen, Tobias Grossmann. PNAS. 2014. Vol. 111. No 45. P. 16208–16213.

Глаза играют важную роль в социальных взаимоотношениях. Наличие зрительного контакта помогает лучше понять собеседника, а также стимулирует создание благоприятного психологического климата. Белок человеческого глаза в несколько раз больше белка приматов. Считается, что данная «доработка» позволяет облегчить межличностное общение и взаимодействие между людьми, т. к. при личном контакте большую часть невербальной информации мы получаем именно от глаз. Неспособность уделить особое внимание области глаз во время восприятия лица может быть связана с тяжелым социальным дефицитом, который наблюдается, например, у страдающих аутизмом. Глаза также играют ключевую роль в выявлении страха, реакция происходит исключительно быстро и бессознательно. На нервном уровне в восприятии страха в глазах важную роль играет миндалевидное тело. У пациентов с его двусторонним поражением замечены проблемы в распознавании страха, которые исчезают, когда их просят сосредоточиться на области глаз. Другую важную информацию о мыслях и возможном будущем поведении человека передает направление взгляда. Полагают, что зрительный контакт играет важную роль в раннем развитии социальных навыков. С самого рождения младенцы чутко реагируют на глаза человека. Несмотря на наше растущее понимание истоков развития эмоций, некоторые фундаментальные вопросы, касающиеся природы взгляда остаются без ответа. В настоящей работе затронуты два основных вопроса, имеющих большое значение для понимания механизмов, лежащих в основе реакции на взгляд у детей раннего возраста. Во-первых, смогут ли младенцы бессознательно замечать социальные сигналы по глазам, а во-вторых, можно ли зафиксировать ответ на эти сигналы, опираясь только на информацию, полученную от белков глаз. Ученые предположили, что если глаза действительно несут очень важную функцию в социальной коммуникации человека, то бессознательное обнаружение социальных сигналов по белкам глаз должно быть очевидно. Предполагалось, что использование вызванного мозгового потенциала ЭЭГ (Event-related potential, ERP) предоставит доказательства различения на уровне нервной системы между страхом в глазах и отсутствием такового и между направленным взглядом и взглядом, отведенным в сторону. В эксперименте участвовали 7-месячные младенцы. Им демонстрировали изображения глаз в течении 50 мс, что гораздо меньше времени, необходимого для сознательного восприятия детьми этого возраста. Лицо в опыте полностью прикрывали за исключением глаз. Исследователи установили, что мозг младенцев реагирует по-разному, в зависимости от того, насколько большая часть белков глаз видна и каково выражение глаз. Также было выяснено, что направление взгляда не влияет на раннюю визуальную обработку, но позднее фиксируется лобной долей. Результаты работы показывают, что человеческий мозг настроен на социальные сигналы, передаваемые глазами с самого раннего возраста. Возможность бессознательно собирать информацию от взгляда подтверждает гипотезу, что эволюция человеческого глаза была направлена на продвижении просоциального поведения.

А.В. Моисеев

## СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ · Психологические науки

### Вентромедиальная префронтальная кора осуществляет моделирование будущих событий путем интеграции имеющихся знаний

Ventromedial prefrontal cortex supports affective future simulation by integrating distributed knowledge. Roland G. Benoit, Karl K. Szpunar, Daniel L. Schacter. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16550–16555.

Прогнозирование будущих событий обеспечивает определенную степень прозрачности грядущих процессов. Мысленное моделирование эпизодов будущего имеет огромное адаптивное значение: оно дает возможность для планирования, облегчает решение проблемных ситуаций и формирование будущих намерений. Особенностью данного процесса является способность к передаче эмоциональной окраски будущих событий. Путем кодирования воображаемых сценариев в долговременную память, мы можем использовать наши более ранние модели позднее, замещая ими реальный опыт. Подобное моделирование осуществляется вентромедиальной префронтальной корой (vmPFC). Данная область участвует в процессе интеграции знаний об элементах, составляющих эпизод, и представлении эмоциональной окраски эпизода. Вентромедиальная префронтальная кора достигает подобной интеграции путем взаимодействия с другими участками, обрабатывающими информацию об отдельных элементах. vmPFC является частью сети, объединяющей детали случившихся событий и рекомбинирующей эти детали в поисках возможных сценариев будущего. Использование фМРТ позволило продемонстрировать механизм,

с помощью которого вентромедиальная префронтальная кора осуществляет интеграцию. Была разработана процедура, измеряющая уровень кислорода в крови во время моделирования эпизода, как функции уровня знаний о деталях ситуации и эмоциональной вовлеченности. До начала эксперимента каждый испытуемый называл 200 человек и 200 знакомых ему мест, ранжируя их по степени эмоциональной привязанности. Во время эксперимента участник исследования случайным образом выбирал одного из людей и одно из мест, моделируя эпизод с данными обстоятельствами. Было отмечено, что парагиппокампальная кора больше всего активизируется при оценке места, а дорсальная медиальная кора — при воспоминаниях о знакомых людях, причем именно с этими структурами vmPFC имеет двунаправленные связи. Сама vmPFC активизируется тем сильнее, чем больше знакомых деталей используется при моделировании эпизода. Кроме того, данный участок коры активизируется больше во время переживания положительных эмоций по сравнению с отрицательными. После окончания испытуемые проранжировали каждый конкретный составленный ими эпизод по уровню связанных с ним положительных эмоций. Было выяснено, что новая градация оказалась не связана с системой оценок, выставленной отдельно людям и местам перед экспериментом, т. е. vmPFC осуществляет анализ ситуации в целом, а не отдельных ее компонентов. Таким образом, vmPFC обеспечивает гибкое моделирование большого числа возможных эпизодов будущего и их долгосрочного хранения в памяти, что, в свою очередь, является основой для дальновидного, обдуманного поведения.

А.Ю. Ольховик

## СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ ·

## Социальная и экономическая география

**Роль здоровья пострадавших от урагана Катрина в прогнозировании концентрации малообеспеченного населения**

Role of health in predicting moves to poor neighborhoods among Hurricane Katrina survivors. Mariana C. Arcaya, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16246–16253.

В настоящее время существует большое количество исследований влияния окружения на здоровье, но мало изучена обратная связь. Для оценки, какие именно проблемы со здоровьем определяют последующее уменьшение благосостояния были использованы данные переписи за 2003–2004 (569 человек) и за 2009–2010 гг. (648 человек). Начальное состояние здоровья определялось по данным за 2003–2004 гг. Респонденты — преимущественно афроамериканцы возраста 18–34 лет, являющиеся родителями как минимум одного ребенка в возрасте до 19 лет, обладающие семейным доходом на 200% ниже федерального уровня бедности и имеющие диплом средней школы. Участники исследования сообщали о наличии астмы, повышенного кровяного давления, диабета, высокого уровня холестерина, проблем с сердцем, болей в спине, мигреней, проблем желудочно-кишечного тракта. Для анализа были выбраны следующие параметры предсказания: какие-либо проблемы со здоровьем, диагностированные заболевания и соматические жалобы. Было выявлено, что начальные проблемы со здоровьем предвещают жизнь в более бедном окружении у 4 из 5 уцелевших после урагана Катрина. Различия между выборками 2003–2004 г. и 2009–2010 г. сохраняются даже после учета таких факторов, как личностные характеристики, начальная бедность окружения, воздействие урагана, проживание в районе центра Нового Орлеана. При учете этих факторов начальные проблемы со здоровьем определили на 3,4% более высокий уровень бедности (95%, доверительный интервал 1,41–5,47). Вероятно, более крепкое здоровье защищает от депривации окружения в очень мобильной, социально уязвимой популяции. Были предложены возможные причины взаимосвязи слабого здоровья и уменьшения благосостояния: 1) материальные (слабое здоровье является причиной низкого дохода, что снижает возможности поселиться в более обеспеченном районе; уверенность в доступности медицинских сервисов по средствам стоит выше других удобств при переезде); 2) социальные (зависимость от социальных связей для заботы друг о друге); 3) психологические (психологическая адаптация к проблемам со здоровьем сопровождается сниженными психическими ресурсами, необходимыми для осуществления переезда, знакомства с новым окружением). Таким образом, в последующих исследованиях следует учитывать взаимосвязь между здоровьем и выбором окружения для проживания. Понимание такой взаимосвязи может помочь в разработке программ помощи семьям с низким доходом.

*М.В. Константинова*

**Сокращение численности человеческой популяции не решит проблемы окружающей среды в краткосрочной перспективе**

Human population reduction is not a quick fix for environmental problems. Corey J.A. et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16610–16615.

Демографическая ситуация в мире является одной из глобальных проблем, стоящих перед человечеством. Стремительный рост человеческой популяции провоцирует множество экономических, социологических и эпидемиологических проблем. При этом производство продуктов питания, увеличение городов и промышленности не успевают за ростом численности населения, наравне с другими видами воздействия на окружающую среду провоцируя изменения климата. Ряд экспертов полагают, что новые технологии позволяют нивелировать часть проблем при сохранении нынешних темпов рождаемости и смертности. При этом антропогенные воздействия на среду оказывают различные эффекты в краткосрочной перспективе, самыми пагубными из которых являются: изменение ландшафтов для сельскохозяйственных работ, лесозаготовок, постройки городов; эксплуатация ресурсов экосистем посредством увеличения рыбной ловли и заготовки мяса диких животных; увеличение загрязнения окружающей среды и увеличение выбросов в атмосферу. В рамках данного исследования была предпринята попытка спрогнозировать изменения численности населения к 2100 г., путем корректировки показателей уровней рождаемости и смертности (как в долгосрочной, так и в краткосрочной перспективе) и влияние вариаций данных параметров на изменение климата. Оценки осуществлялись с помощью применения матрицы Лесли, учитывающей исключительно женский пол. Данный показатель был прямо пропорционален коэффициенту, отражающему соотношение полов в конкретной популяции в каждый период заданного промежутка времени. При сохранении нынешних темпов уровня рождаемости и смертности к 2050 г. население Земли составит 9,3 млрд человек, а к концу века — 10,3 млрд. Постепенное снижение рождаемости до одного ребенка на женщину к 2100 г. позволит удержать рост населения до 8,9 млрд к 2056 г. с последующим снижением до 7 млрд к концу века. Однако, при введении политики, регламентирующей одного ребенка на женщину, к 2045 г. при сохранении нынешних показателей выживаемости, пик популяции придется на 2037 г. и составит 7,95 млрд человек, а в 2050 г. — 7,59. При этом к 2100 г. население будет составлять 3,45 млрд человек. Однако даже при введении жестких ограничений рождаемости в ближайшем будущем нивелирование проблем изменения климата окажется несущественным. По расчетам исследователей, эффективно подвинуться в решении данной проблемы подобного рода воздействием возможно только к 2100 г., что, собственно, не остановит уже начавшиеся процессы изменения климата, а лишь замедлит их проявление. Одним из главных путей решения демографической проблемы является доступность средств контрацепции, а также улучшение медицинского обслуживания младенцев, что поможет сократить детскую смертность.

*А.Ю. Ольховик*

## СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ · Прочие социальные науки

### Дикие шимпанзе планируют место, время и тип завтрака

Wild chimpanzees plan their breakfast time, type, and location. Karline R. L. Janmaat, Leo Polansky, Simone Dagui Ban, and Christophe Boesch. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16343–16348.

30 лет назад Катарина Милтон (Katharine Milton) предположила, что главной движущей силой отбора в пользу развитого и сложного мозга было разнообразие пищи и ее распределение в пространстве («гипотеза экологического интеллекта», the ecological intelligence hypothesis). Положительные корреляции между размерами мозга и долей скоропортящейся и неравномерно распределенной в пространстве пищи в рационе были найдены у приматов, грызунов и летучих мышей. Затем эта гипотеза была интегрирована в «гипотезу технологического интеллекта» в качестве одной из 4 составляющих и переименована в «гипотезу познавательных карт» (the cognitive map hypothesis), что неумышленно сделало акцент лишь на пространственном распределении пищи и проигнорировало факт необходимости и сложности предсказывать время ее появления и доступности. Ван Верден (Van Woerden) предположил, что крупный мозг развился для обеспечения когнитивно-поведенческой гибкости, необходимой для сглаживания последствий сезонности доступной пищи («гипотеза разумного буфера», the cognitive buffer hypothesis). На сегодняшний день остается неясным, что такое когнитивная гибкость и как она работает. Не все

тропические фрукты одинаково вкусны и востребованы их собирателями в дождевых лесах, и с некоторых видов деревьев фрукты собираются быстрее, т. е. остаются на дереве меньшее количество времени. Авторы предположили, что такие специалисты по сбору фруктов, как шимпанзе (*Pan troglodytes verus*), приходят к деревьям со скоропортящимися, но востребованными фруктами (например, фигами) раньше, чем к тем деревьям, фрукты на которых можно найти в течение всего дня. В течение 275 дней фиксировались данные о том, где в период дефицита фруктов 5 самок с потомством проводят ночь и где находят пищу в дождевом тропическом лесу восточной Африки (Кот-д'Ивуар). Выяснилось, что шимпанзе оставляют места ночевки раньше, иногда даже до рассвета, в те дни, когда завтракают скоропортящимися фруктами, по сравнению с теми днями, когда они завтракают другими фруктами. Более того, в такие дни самки даже располагают свои ночевки ближе к местам утреннего кормления. Авторы показали, что самки запоминали информацию о фруктовых деревьях в течение предыдущих кормежек и даже предыдущих сезонов созревания фруктов, а не просто «натыкались» на завтрак. Анализируя время отправления и позиционирование гнезда в зависимости от типа фруктов и места их произрастания, одновременно учитывая более простые объяснения, такие как температура, авторы обнаружили, что дикие шимпанзе гибко планируют свое время завтрака, его тип и расположение гнезда, сглаживая этим поведением эффекты сезонного дефицита пищи, а также увеличивая свою внутривидовую конкурентоспособность за счет получения доступа к более калорийной пище.

Н.В. Лупачева

## СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫЕ НАУКИ ·

## Сельское хозяйство, лесное хозяйство, рыбное хозяйство

**Влияние современного климата и загрязнения воздуха на сельское хозяйство Индии**

Recent climate and air pollution impacts on Indian agriculture. Jennifer Burney, V. Ramanathan. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16319–16324.

Последние исследования влияния климатических изменений на сельское хозяйство сосредоточены, в первую очередь, на роли температуры и количества осадков. Тем не менее, антропогенное изменение климата является следствием выбросов долгоживущих парниковых газов (LLGHG) и короткоживущих загрязняющих веществ (SLCP), непосредственная роль которых была оценена авторами данной работы. Группа SLCP включает в себя аэрозоли сажи, метана, тропосферный озон и гидрофторуглероды (HFC), составляющие примерно 40% от текущего радиационного воздействия и оказывающие косвенное влияние на температурный режим и количество осадков. В отличие от LLGHG, сохраняющихся в атмосфере в течении многих столетий, данные вещества имеют более короткие сроки жизни в атмосфере: от недели (BC) до десятилетий для метана и ГФУ, что делает их важным объектом регионального воздействия на показатели урожайности. Авторы исследования использовали статистическую модель оценки урожайности пшеницы и риса в Индии с 1980 по 2010 гг., учитывающую усредненные значения температуры и осадков, вегетационные периоды и выбросы загрязняющих веществ над посевной площадью. Урожаи данных культур при развитии технологической оснащенности и улучшении показателей выращиваемых сортов за последнее время вышли на плато, а в некоторых областях наблюдается уменьшение значений данного показателя. В анализируемом промежутке времени описан положительный температурный тренд во время вегетационного периода, оказавший, наравне с изменением количества осадков, негативное влияние на сельскохозяйственное производство Индии. Согласно данной модели, в среднем урожайность пшеницы в 2010 г. могла быть выше на 36% при отсутствии нынешней тенденции выбросов загрязняющих атмосферу веществ, при этом данные показатели для густонаселенных областей составляют 50% (для риса среднее значение составило 20%, однако данная оценка не является статистически значимой). Подавляющая часть данных потерь производства (90%) происходит из-за непосредственного влияния SLCP. По оценкам изменений LLGHG их прямое воздействие на изменение климата и, как следствие, урожайности приводит к потерям производства. Как решение данной проблемы предложена региональная борьба с загрязнением воздуха от SCLP, позволяющая в перспективе привести к уменьшению потерь урожая практически незамедлительно и в свою очередь оказать положительное влияние на температурный режим и количество осадков. Данное исследование, представляющее собой, вероятно, первое интегрированное рассмотрение влияния SLCP и LLGHG на урожайности пшеницы и риса в Индии, имеет высокое значение для увеличения производства сельскохозяйственных культур и охраны природы.

А.Ю. Ольховик

**Основной количественный локус, *Days to heading 7*, определяет фотопериодическую чувствительность и региональную адаптацию у риса**

Days to heading 7, a major quantitative locus determining photoperiod sensitivity and regional adaptation in rice. He Gao, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16337–16342.

Успех сельского хозяйства опирается на возделывание культур, которые максимально адаптированы к произрастанию в данном регионе и обладают максимальной урожайностью. Одним из ограничивающих урожайность факторов является время цветения растений (или колошения у зерновых). Оно в значительной степени регулируется продолжительностью дня (фотопериодом) и температурой. Растения развили несколько генетических путей, объединяющих внутренние сигналы и внешние раздражители, чтобы контролировать время цветения. Среди них путь, управляющий ответом на фотопериод, является одним из основных. Управление изменениями в ответе на фотопериод широко использовалось в процессе окультуривания и усовершенствования диких зерновых растений, однако молекулярные механизмы, лежащие в основе чувствительности растений к фотопериоду, все еще не исследованы. Рис (*Oryza Sativa* L.) — важный источник питания более чем для половины населения земного шара. Рис является растением короткого дня и проявляет устойчивую чувствительности к фотопериоду. Цветение риса задерживается, если дни длинные, а ночи короткие, но ускоряется, когда дни становятся короче. Обнаружены гены, определяющие время цветения. Одним из них является главный локус количественных признаков, *Heading date 3a* (*Hd3a*). Он способствует переходу растения в стадию цветения в условиях коротких дней. Белок *Hd3a* функционирует в качестве системного сигнала цветения. Он синтезируется в листьях и движется через флоэму к апикальной меристеме побега, где он запускает развитие цветка. Обнаружено, что *RICE FLOWERING LOCUS T1* (*RFT1*) ближайший паралог *Hd3a*, также функционирует в качестве мобильного сигнала цветения, который работает в основном в условиях длинных дней. Активность обоих генов, *Hd3a* и *RFT1*, регулируются локусами *Hd1*, *Early heading date 1* (*Ehd1*), и *Days to heading 2* (*DTH2*). Причем *Ehd1* активирует экспрессию *Hd3a* и *RFT1* в условиях как длинных так и коротких дней. Кроме этого, выявлены десятки регуляторов подавляющих активность *Ehd1*, включая белок *OsphyB*. Этот белок подавляет транскрипцию экспрессии *Ehd1*. Авторы идентифицировали и описали главный генетический локус *Days to heading 7* (*DTH7*), лежащий в основе чувствительности к фотопериоду и, урожайности зерна у растений риса. Показано, что *DTH7* кодирует регуляторный белок псевдоответа, *OsphyB*, а экспрессия *DTH7* регулируется фотопериодом, воспринимаемым циркадными часами. Установлено, что *DTH7* действует после фоторецептора, фитохрома *B*, и подавляет экспрессию *Ehd1*, активатора генов цветения (*Hd3a* и *RFT1*). Это приводит к задержке цветения. Обнаружено, что комбинации гаплотипа локуса *DTH7* с *Grain number, plant height* и *heading date 7* (*Ghd7*) и *DTH8* хорошо коррелирует со временем колошения и урожайностью риса в разных условиях фотопериода.

С.К. Жармухамедов



## СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫЕ НАУКИ ·

## Сельское хозяйство, лесное хозяйство, рыбное хозяйство

**Быстрая диверсификация пяти AA геномов рода *Oryza* связана с адаптацией риса**

Rapid diversification of five *Oryza* AA genomes associated with rice adaptation. Qun-Jie Zhang, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. E4954–E4962.

Сравнительный геномный анализ между близкородственными видами может значительно улучшить наше понимание эволюции генов и генома растений. Род *Oryza*, состоящий из 24 видов, представляет уникальную мощную и многочисленную систему для изучения сравнительной геномики и эволюционной биологии. Многие гены, ответственные за улучшение свойств культивируемых сортов риса, являются производными AA-генома диких видов. Расширение генофонда культурных сортов риса за счет процесса интрогрессии от других диких родственников рода *Oryza* привлекает большое внимание. С помощью филогенетического анализа диплоидных AA-геномных видов обнаружена целая серия недавних событий видообразования в роде *Oryza*, произошедших на ограниченном пространстве. Виды рода *Oryza* распространены практически во всех пантропических регионах мира, а также локально в других климатических поясах Азии, Африке, Австралии и Южной Америке. После расхождения менее чем три миллиона лет назад, от общего предка, виды рода *Oryza* развили обширный комплекс особенностей для адаптации и размножения. Несмотря на богатство фенотипического разнообразия и адаптивные различия, многие атрибуты известных геномов риса в значительной степени консер-

вативны. Авторы предприняли попытку провести анализ всех последовательностей генома пяти диплоидных видов AA-генома, которые являются близкородственными видами *O. sativa* (азиатский рис). Авторам удалось полностью упорядочить и собрать заново геномные последовательности видов риса: *O. nivara*, *O. glaberrima*, *O. barthii*, *O. glumaepatula* и *O. meridionalis*. Эти виды произрастают в природе в совершенно разных условиях окружающей среды, представляющих четыре континента, проявляя таким образом очень разные способы адаптации. Авторы выявили большое количество генов, сохранившихся после искусственной селекции, особенно тех генов, которые участвуют в развитии цветка, в воспроизводстве и в процессах, связанных с сопротивляемостью организма к внешним воздействиям. Проведенные исследования идентифицировали специфические генетические изменения, как в количестве копий генов так в и степени диверсифицирующего естественного отбора. Выявленные авторами изменения указывают на конкретные гены, ответственные за приобретенные элементы адаптации, в частности, в тех генах, которые связаны с управлением механизмами защиты от патогенных микроорганизмов и с репродуктивной диверсификацией. Предполагается, что изменяющиеся гены сыграли ключевую роль в адаптации растений риса к процветанию в разных экологических нишах. Авторы статьи полагают, что полученные результаты исследований генома и данные сравнительного анализа могут быть использованы в качестве мощного инструмента для дальнейшего изучения рода *Oryza* и улучшения параметров, определяющих высокую урожайность и потребительские свойства риса.

С.К. Жармухамедов

## МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Асимметричное складывание крыльев у стафилинов

Asymmetric hindwing foldings in rove beetles. Kazuya Saito, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16349–16352.

Сложные механизмы складывания крыльев насекомых представляют интерес не только для энтомологии, но и для инженерии. Крылья насекомых способны выдерживать до 1000 взмахов в секунду, и в то же время мгновенно складываться и раскладываться при необходимости. Наибольшее разнообразие паттернов складывания крыльев обнаружено у жуков (*Coleoptera*). Из всех изученных представителей отряда самым сложным механизмом сворачивания обладают жуки-стафилины (*Staphilinidae*). Адаптацией к роющему образу жизни стафилин стала частичная редукция надкрыльев, обеспечивающая большую подвижность брюшка. Обычно редукция элитр приводит к утрате крыльев у насекомых, однако стафилины сохранили крылья благодаря уникальному паттерну сворачивания — левое и правое крылья стафилин складываются по-разному. Чтобы детально изучить лево-право-асимметричный механизм складывания крыльев стафилин, использовали съемку процесса взлета и сворачивания крыльев *C. vestitus* с помощью высокоскоростной камеры. Было показано, что жук помогает процессу складывания крыльев двумя типами движений брюшка: «раскачиванием» и «подъемом». В отличие от других насекомых, наложение крыльев здесь происходит не после, а в начале складывания крыльев. При этом можно выделить два варианта — когда левое крыло покрывает правое, и наоборот. Интересно, что каждая особь может складывать крылья обоими способами. После наложения крылья продолжают сворачиваться вместе, что и приводит к формированию лево-правой асимметрии. Находящееся сверху крыло сворачивается по характерной для жесткокрылых схеме, однако механизм складывания лежащего снизу крыла оказался уникальной особенностью стафилин. С инженерной точки зрения каждое крыло представляет собой структуру с тремя локально стабилизированными состояниями: полностью разложенное, сложенное поверх второго и сложенное под вторым крылом. Наблюдения показали, что возможность такой структуры достигается за счет особой структуры жилок. Жилки крыльев стафилина не содержат детерминированных шарнирных точек, а способны сгибаться во множестве участков в зависимости от этапа складывания крыльев и от выбранного варианта сворачивания. Исследования методом сканирующей электронной микроскопии или компьютерной томографии необходимы для детального изучения процессов в точках изгиба жилок и создания искусственных аналогов. По-видимому, энергия, запасаемая при складывании крыльев при помощи движений брюшка, позволяет стафилину мгновенно раскладывать крылья перед полетом. Увеличение этой энергии достигается за счет более компактной упаковки крыльев, чем у других жесткокрылых. Полученные в работе данные могут стать основой для создания новых типов солнечных панелей и антенн спутников, не требующих энергии для развертывания.

Е.П. Барыкин

### Обертоновая основа пения пестрого американского дрозда: неожиданное сходство с устройством гаммы в музыке

Overtone-based pitch selection in hermit thrush song: unexpected convergence with scale construction in human music. Emily L. Doolittle, Bruno Gingras, Dominik M. Endres, W. Tecumseh Fitch. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16616–16621.

На протяжении долгого времени остается открытым вопрос, в какой мере принципы генерации гамм в музыке определены биологией или культурой. Пролить свет на эту проблему могут данные о «пении» животных. В настоящей работе исследовались частотные соотношения в пении пестрого американского дрозда (*Catharus guttarus*). Было записано 114 песен 14 самцов данного вида. Для анализа выбраны песни, содержащие 10 и более нот (71 песня). Выразительный элемент в начале, называемый «вступительным свистом», был исключен из анализа, так как его высота сильно варьирует в течении времени (разница высот 200 центов и более), следовательно, он не может быть четко классифицирован в определенной частоте. Для оценки принадлежности песен пестрого американского дрозда к обертоновому ряду использовались модель линейной регрессии и генеративная модель Байеса. Линейная модель классифицировала 57 песен из 71 как близкие к натуральному звукоряду, а не как случайные логарифмически-нормальные распределения; модель Байеса — 61 из 71 песни как близкие к обертоновому ряду. В качестве контроля были проанализированы 10 коммерческих записей звука альпийского рога. Выбор инструмента был обусловлен тем, что певчий тракт птиц резонирует на манер духовых инструментов, таких как альпийский рог. Обе статистические модели классифицировали все записи данного инструмента как принадлежащие к натуральному звукоряду, так как его звук только минимально отличается от чистого обертонового ряда. Таким образом, в основе песни *C. guttarus* лежат те же математические принципы, что и в музыкальных гаммах. Это демонстрирует удивительное сходство между «пением» человека и животных. Кроме того, важно подчеркнуть, что генерация нот гармоник является результатом не только строения вокального аппарата, но и зависит от произвольного контроля мускульных параметров и параметров нервной системы. Гипотеза подкрепляется тем фактом, что птицы способны обучаться производить обертоновый ряд: например белобровая овсянка (*Zonotrichia leucophrys*) может перенимать песню пестрого американского дрозда в экспериментальных условиях. Следовательно, использование малых целочисленных частотных отношений не уникально для человека. Предположительно, такие частотные отношения легче обрабатываются слуховой системой и лучше запоминаются как человеком, так и некоторыми видами птиц. Полученные результаты имеют большое значение для понимания происхождения музыкальной системы и позволяют по-другому взглянуть на существующие теории музыкального консонанса, базирующегося на специфике вокальных характеристик человека.

М.В. Константинова

Еженедельный журнал Российской ассоциации содействия науке

# НАУКА В мире

**Следующий номер журнала выйдет  
9 декабря 2014 года**