

НАУКА **В мире**

Обзор журналов
Nature, PNAS, Science

Номер 12 (1)
9 декабря 2014 г.

Марат Юсупов:
«Понимание того, как действуют антибиотики, позволяет разрабатывать новые вещества, подавляющие рост бактерий, эукариотических патогенов или раковых клеток»

стр. 6

Белок IRBIT консервативен в эволюции, а значит — жизненно важен. Он выключает такой фундаментальный процесс, как синтез ДНК... Зачем? Рассказывает Алексей Арнаут

стр. 7

Предложены молекулярные комплексы для ячеек флэш-памяти компьютеров будущего

стр. 49

Обнаружен ген-маркер для предсказания терапевтической эффективности человеческих стволовых клеток

стр. 33

Генетические корни европейцев — в России: исследован самый древний геном «современного европейца»

стр. 47



ЖУРНАЛ «НАУКА В МИРЕ» № 12 (1)

9 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:

Николай Викторович КЛЕНОВ
Александр Станиславович ЕЛСАКОВ

Редакторы-референты

Братцева А.Л., Дедков Г.В., Жармухамедов С.К.,
Константинова М.В., Корепанов А.П., Кутукова Е.А.,
Лим Д.А., Лупачева Н.В., Марыгин Р.А., Моисеев А.В.,
Мохосоев И.М., Образцов А.Б., Ольховик А.Ю.,
Петрова Н.С., Петухов С.П., Прудских Н.С., Раков В.Н.,
Ружицкий В.И., Сварник О.Е., Сидоров Р.П.,
Стрекопытов В.В., Суязова П.А., Ташкеев А.И.,
Шустикова Л.А., Щеголев А.Е., 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

Что есть?

В недавней публикации журнала Nature проанализировали связь диетологических пристрастий людей с глобальным изменением климата

Пыль по уму

Космический аппарат Розетта завершает маневры вокруг кометы Чурюмова — Герасименко, а ученые из Санкт-Петербурга направляют полученные в ходе миссии навыки на исследование наномира

6 Комментарий эксперта

Подавить,
чтобы спасти

Вещества, ингибирующие синтез белка эукариотической клетки, могут блокировать жизненно важные участки рибосомы

7 Сложности регуляции

Биохимики изучили один из странных механизмов, позволяющих клетке вовремя выключать белок, работа которого совершенно для нее необходима

Nature · PNAS · Science: рефераты статей

9 Естественные и точные науки

29 Медицинские науки и общественное здравоохранение

47 Гуманитарные науки

48 Техника и технологии

53 Социальные науки

56 Сельскохозяйственные науки

58 Междисциплинарные исследования



Космический аппарат Розетта. Фотография: официальный сайт Европейского космического агентства.

Самое интересное в рефератах

Топ-10 статей текущего номера

- 1. Европейцы из России.** Исследован геном останков стоянки «Костенки 14» возрастом около 37 тысяч лет. Это самый древний образец материала «анатомически современного европейца». Человек из «Костенок 14» имеет относительно мало родства с населением современной Азии, относительно много – с неандертальцами, и больше всего близок генетически к находкам из Центральной, Северной и Западной Европы. *Реферат на с. 47.*
- 2. Диеты и парниковые газы.** Сельскохозяйственная деятельность человека будет вносить все больший вклад в рост концентрации парниковых газов в атмосфере до 2050 г. В статье сравнили разные компоненты пищи по тому, сколько CO₂-эквивалента выбрасывается в атмосферу при производстве единицы пищевой стоимости. Говядина для планеты обходится в 5 раз дороже, чем свинина, пшеница — в 5 раз дешевле, чем рис, а порция кукурузы в 100 раз безопаснее, чем порция баранины. *С. 58, см. также новость на с. 5.*
- 3. Молекулярная флэш-память.** Размеры ячеек флэш-памяти на кремнии уже вплотную приблизились к своему физическому пределу. В работе предложено использовать молекулы полиоксометаллатов в качестве таких ячеек. Показано, как можно «встроить» данные молекулярные элементы в традиционные технологические процессы. *С. 49.*
- 4. Ингибитор памяти.** В процессе запоминания информация должна быть переработана специальной структурой мозга — гиппокампом, а затем передана в структуры коры для длительного хранения. В работе показан новый молекулярный механизм, работающий в клетках гиппокампа и влияющий на память. Это альтернативный вариант гистона (структурного белка), который обеспечивает правильную упаковку ДНК и может влиять на считывание генов. При выключении этого гистона способности к обучению у мышей возрастают. *С. 31.*
- 5. Маркер эффективности.** Популяции стволовых клеток сильно неоднородны. Какие из выделенных клеток будут эффективны для лечения, а какие нет, определить невозможно. В работе предложили маркер — ген TSG-6. Если он экспрессируется, значит данная клетка будет полезна для терапии. *С. 33.*
- 6. Как забывают президентов.** Американские президенты сменяются часто и при этом являются самыми узнаваемыми людьми в период своей работы. В статье показали, как происходит стирание памяти из коллективного сознания. В среднем, президент забывается через 87 лет после ухода с поста. *С. 54.*
- 7. Анализ сигналинга.** До сих пор фундаментальный вызов для биологов состоит в том, чтобы понимать и измерять работу сигнальных путей клетки как целого, но при этом видеть влияние единичных молекул и передачу сигнала по конкретному пути. Предложен подход для анализа и визуализации таких явлений. *С. 42.*
- 8. Проводящий оксид.** Необычные свойства материалов зачастую проявляются при фазовых переходах — изменении параметров упаковки в кристаллической решетке. В работе показано, что оксиды переходных металлов могут при определенных условиях проявлять металлические свойства — в частности, высокую электропроводность. *С. 51.*
- 9. Нашли пол-Земли.** При исследовании структур древнего метеорита ученым наконец-то удалось обнаружить минерал, который составляет 38% нашей планеты. Эта форма (Mg,Fe)SiO₃ устойчива лишь при давлении и температуре земной мантии, а в метеорите минерал смог сохраниться благодаря экстремальным нагреву и охлаждению. *С. 23.*
- 10. Нейронный чистильщик.** Причиной многих нейродегенеративных заболеваний является неправильное сворачивание белков в третичную структуру. Белок НТТ при некорректной работе вызывает болезнь Хантингтона. В работе показано, что в норме он отвечает за сворачивание белков, необходимых для аутофагии — переваривания клеткой ненужных и неправильных белков. *С. 38.*

Что есть?

В недавней публикации журнала Nature проанализировали связь диетологических пристрастий людей с глобальным изменением климата

На тему диет человечество ломает много копий. Особым пристрастием отличаются представительницы прекрасной половины, которые более внимательно следят за изменениями своей внешности и за факторами, которые на нее влияют. Объективно доказано, что содержание определенных компонентов в пище — или их дефицит — отражается не только на внешнем виде, но и на здоровье — по крайней мере, на уровне статистических вероятностей.

В опубликованной недавно статье необычным образом подошли к проблеме выбора диеты: калории калориями, но как различаются продукты по воздействию на окружающую среду, которое люди оказывают в процессе производства этих продуктов? Разница оказалась значительной. Например, производство одной килокалории говядины приводит к выделению в атмосферу 5,6 г углекислого газа, молочных продуктов — 0,5 г, картофеля — 0,03 г. Вместе все эти граммы в 2009 году дали $2,3 \times 10^9$ т CO₂.

Очевидно, что при анализе в таких масштабах интересны не столько абсолютные величины, сколько тренды — как эти гигантские цифры будут меняться в ближайшем будущем с учетом того, что мы знаем о планете и о себе. Главный фактор, который определяет выбор диеты у подавляющего большинства людей на Земле в настоящее время, — это деньги. Неумолимая статистика показывает почти линейный рост в потреблении калорий вообще и мяса в частности с

ростом благосостояния на уровне национальной экономики. По приведенным в работе данным, средний гражданин 15 наиболее развитых стран съедает в 7,5 раз больше мяса, чем средний гражданин 27 самых бедных стран. И во всех группах за последние 50 лет показана одинаковая зависимость потребления от роста ВВП: линейный рост до уровня примерно 25 г мяса на человека в сутки и потом постепенный выход на плато к уровню около 35 г. Единственное исключение — Индия, там и сейчас мяса едят в разы меньше, значительно меньше и динамика роста. В целом можно с большой определенностью прогнозировать рост потребления наиболее «опасных» для климата продуктов. Авторы оценили прирост до 2050 г. в $1,8 \times 10^9$ т CO₂ в год — столько сейчас выделяют в атмосферу все транспортные средства.

А почему рост потребления мяса тормозится в экономически развитых странах? Потому что высококалорийные мясные диеты крайне вредны для здоровья. Переход с обычной «диктуемой деньгами» диеты на вегетарианскую на 42% снижает вероятность для человека заболеть диабетом II типа, на 25% — сердечно-сосудистыми заболеваниями, на 12% — раковыми. Не удивительно, что многие поддаются убеждению и отказываются от жирных стейков.

Выводы авторов достаточно очевидны: конкретные цифры прогнозов могут меняться — в зависимости от климата, технологий земледелия, экономической конъюнктуры, — но если люди возьмут за основу питания максимально «здоровые» продукты и на их базе сформируют для себя диету «по карману», то людям будет лучше, а Земле — легче.

Источник: Global diets link environmental sustainability and human health. David Tilman, Michael Clark. Nature. 2014. Vol. 515. No 7528. P. 518–522.

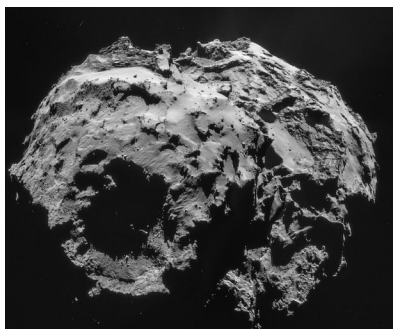
Пыль по уму

Маневры Розетты обернулись исследованием наномира

3 декабря космический аппарат Розетта начал маневры по выходу на наименьшую за все время работы орбиту — 20 км над поверхностью кометы 67P/Чурюмова — Герасименко. Ученые постепенно получают новые порции данных, добытых спускаемым модулем Филы, а вместе с ними и возможность проверки результатов большой подготовительной аналитической работы. Значительную роль в этой работе сыграли специалисты Центра перспективных исследований Санкт-Петербургского государственного политехнического университета. Кометы интересны тем, что они содержат в конденсированном виде те вещества, которые присутствовали в Солнечной системе на ранних этапах ее формирования. Особенно интересна органика, поскольку предполага-



Сергей Козырев, директор Центра перспективных исследований СПбПУ. Фотография: официальный сайт СПбПУ.



Изображение поверхности кометы Чурюмова — Герасименко от 5 декабря 2014 г. Фотография: официальный сайт Европейского космического агентства.

ется, что именно с комет она попала на Землю и дала начало всем формам современной жизни. Чтобы исследовать вещество и атмосферу кометы, нужно правильно, во всех деталях представлять себе, в каком виде анализируемый материал будет собран. В частности, очень важно знать, какие частицы и по каким законам распределения находятся непосредственно вблизи ядра и на удалении от него.

Разработке методов моделирования частиц пыли под действием самых различных сил была посвящена серия публикаций сотрудников ЦПИ СПбПУ. Основа расчетов — общепринятый метод Монте-Карло. Главный вопрос, на который надо ответить — какие силы необходимо аккуратно учитывать в моделях, а какими можно пренебречь.

Интересно, что такой же подход используется при моделировании технологических процессов создания современных наноматериалов. Именно понимание взаимодействия нанодисперсных структур и сил, которые являются определяющими в этих взаимодействиях, позволяет получить уникальные свойства новых композиций. Поднаторев в космических расчетах, наши ученые продолжают работу в исследовании микрокосма.

Источники: Modelling of water clusters formation processes in the inner atmosphere of comets. N. Y. Bykov, D. V. Leshchev. Journal of Physics: Conference Series. 438 (2013), 012008. Monte-Carlo and multifluid modelling of the circumnuclear dust coma II. Aspherical-homogeneous, and spherical-inhomogeneous nuclei. V.V. Zakharov, A.V. Rodionov, G.A. Lukyanov, J.F. Crifo. Icarus (2009), doi: 10.1016/j.icarus.2008.12.022. Navier-Stokes and direct Monte Carlo simulations of the circumnuclear gas coma. III. Spherical, inhomogeneous source. V.V. Zakharov, A.V. Rodionov, G.A. Lukyanov, J.F. Crifo. Icarus. 194 (2008), p. 327–346. Collision Models of Monomer-Cluster and Cluster-Cluster Interaction for the Direct Simulation Monte Carlo Method Fullerenes Nanotubes and Carbon Nanostructures. N. Y. Bykov, D. V. Leshchev. Nanotubes (and Carbon Nanostructures) 01 (2011), p. 109–113.

Подавить, чтобы спасти

Вещества, ингибирующие синтез белка эукариотической клетки, могут блокировать жизненно важные участки рибосомы

Большая часть известных антибиотиков нарушает один из ключевых биологических процессов бактериальной клетки — синтез белка. Это удобно: белоксинтезирующие рибосомы прокариот заметно отличаются от эукариотических, что делает их отличной мишенью для действия лекарств. Однако многие болезни вызываются эукариотами, и чтобы этот подход столь же эффективно работал против них, требуется узнать, какие вещества и как именно подавляют работу рибосом у таких патогенов.

Об исследованиях в этой области рассказывает *Марат Миратович Юсупов*, глава лаборатории структурной биологии Казанского федерального университета (КФУ) и лаборатории интегративной структурной биологии французского Института генетики, молекулярной и клеточной биологии (IGBMC).

— Еще в 1980-х, работая в пушчинском Институте белка РАН, мы начали проект по выяснению детальной трехмерной структуры бактериальной рибосомы. Однако завершить этот проект удалось лишь около пятнадцати лет назад. К этому времени я уже работал в США.

Когда структура прокариотической рибосомы была установлена, стало понятно, что ее пространственную модель можно использовать в новых рентгеноструктурных исследованиях для выяснения механизма работы антибиотиков. Ведь мишенью более чем половины из них являются именно бактериальные рибосомы. Небольшие молекулы антибиотиков, связываясь с громадной рибосомальной молекулярной машиной, нарушают ее функциональность, а значит — и всю систему бактериальной клетки, связанную с биосинтезом белка.

Уже в 2010-х была получена структура первой эукариотической рибосомы — дрожжевой. Она чрезвычайно сходна с человеческой, поэтому структура, полученная на дрожжах, может служить хорошей моделью для изучения рибосом в клетках человека, а также клетках других эукариот. Так открылось новое важное направление нашей работы.

Дело в том, что многие патогенные организмы — такие как трипаносомы сонной болезни, некоторые дизентерийные амебы, малярийные плазмодии — являются эукариотами. Поэтому для борьбы с ними естественным решением кажется создание ингибиторов рибосом — аналогов антибактериальных агентов, которые специфически ингибируют синтез белка.

Более того, аналогичные соединения можно использовать для борьбы с онкологическими заболеваниями. Показано, что белоксинтезирующий аппарат раковой клетки работает намного интенсивнее, чем здоровой, и отличается от нее механизмами регуляции. Поэтому возможно создание противоопухолевых лекарств — ингибиторов рибосом. И кстати, такие средства уже созданы, и при некоторых формах рака с успехом применяются.

В этом направлении развивалась и наша недавняя работа. Мы изучили ряд веществ, которые, по данным предыдущих биохимических исследований, нарушают работу именно эукариотических рибосом. В общей сложности мы рассмотрели 16 различных соединений-ингибиторов, выяснив, что практически все они связываются с рибосомальной РНК (рРНК), причем не в

СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»:

Рибосомы — одни из ключевых оргanelл клетки, ответственные за синтез белка на основе генетической информации, предварительно перенесенной с ДНК на матричную РНК. Это крупные комплексы, масса которых достигает миллионов Дальтон, состоящие примерно в равных долях из белков и молекул РНК. В качестве исходного материала для синтеза рибосомы используют комплексы транспортных РНК с соответствующими аминокислотами. Эволюционно они весьма консервативны, однако бактериальные рибосомы меньше, чем у эукариот, и заметно от них отличаются.

случайном месте, а в функциональных участках одной из двух молекул рРНК, присутствующих в рибосоме.

Стоит сказать, что для бактериальных рибосом описано два типа таких ингибиторов, — в нашей же работе с эукариотической рибосомой удалось идентифицировать четыре. Одни антибиотики блокируют сайт связывания транспортной РНК (тРНК), другие — место распознавания антикодона тРНК кодоном матричной РНК (мРНК). Третьи связываются с самой мРНК, нарушая процесс транслокации — перемещения белоксинтезирующего комплекса по нити мРНК. Наконец, четвертые занимают пептидилтрансферазный центр, где идет главный синтетический процесс — образование пептидных связей. 9 из 16 рассмотренных нами ингибиторов действуют именно по последнему механизму, хотя у бактерий он пока не известен.

«Понимание того, как действуют и могут действовать антибиотики, позволяет целенаправленно разрабатывать вещества, ингибирующие работу рибосом...».

Такая работа представляет интерес не только в научном плане. Понимание того, как действуют и могут действовать антибиотики, позволяет целенаправленно разрабатывать вещества, ингибирующие работу рибосом, будь то рибосомы бактерий, эукариотических инфекционных агентов или раковых клеток.

В связи с этим не могу не упомянуть, что сегодня мы активно занимаемся созданием новой лаборатории структурной биологии в Казанском федеральном университете. Заниматься в ней будем именно фармакологическим направлением — исследовать структуры ферментов и тем самым готовить почву для разработки новых лекарственных препаратов. В идеале, вся работа должна увенчаться созданием полноценной фармацевтической компании, в которой будут создаваться вещества — ингибиторы рибосом и ферментов самых различных патогенных организмов.

Публикация: Structural basis for the inhibition of the eukaryotic ribosome. N. de Loubresse, et al. Nature. 2014. Vol. 513. No 7519. P. 517–522.

Сложности регуляции

Биохимики изучили один из странных механизмов, позволяющих клетке вовремя выключать белок, работа которого совершенно для нее необходима. Как этот процесс организован и для чего нужен, «Науке в мире» рассказал один из авторов работы, кандидат биологических наук Алексей Арнаут, сотрудник Национального института детского здоровья и развития человека им. Юнис Кеннеди Шрайвер.

— Дезоксирибонуклеотиды, структурные элементы ДНК, не синтезируются в организме «с нуля», а образуются при восстановлении рибонуклеотидов, входящих в состав в РНК. Это довольно сложный биохимический процесс, один из ключевых этапов которого реализуется с помощью фермента рибонуклеотидредуктазы. Фермент — один из самых сложных белков, с которым мне доводилось работать. А между тем он, по большому счету, определяет всю нашу жизнь: без него не было бы ДНК.

Сложна и реакция, которую фермент катализирует, и регуляция его работы клеткой. Этими вопросами занимаются довольно давно, в целом биохимия рибонуклеотидредуктазы была изучена еще лет 20 назад, однако исследования механизмов ее регуляции и сегодня далеко не закончены. Чтобы в клетке не накапливался избыток одних дезоксирибонуклеотидов при недостатке других, процессы должны быть организованы чрезвычайно сложно.

В частности, в регуляции участвуют продукты реакции — сами дезоксирибонуклеотиды. Так, дезоксиаденозин (дА) стимулирует реакцию для дезоксицитозина (дЦ) и дезоксиуридина (дУ), дезоксигуанозин (дГ) — для дА, а дезокситимидин (дТ) — для дГ. И это далеко не единственный путь регуляции работы рибонуклеотидредуктазы, в которую вовлечен и целый ряд белков. Все это позволяет клетке точно контролировать присутствие азотистых оснований, необходимых для синтеза ДНК.

Предметом наших исследований стал один из «дополнительных» путей регуляции активности рибонуклеотидредуктазы. Еще некоторое время назад было продемонстрировано, что на поверхности фермента имеется дополнительный участок (сайт) свя-

зывания дезоксирибонуклеотидов, способный связывать только дА. Такое взаимодействие ингибирует работу всего белка. С другой стороны, эксперименты показывают, что связь дА с ферментом в этом сайте исключительно слаба — и, соответственно, слабо и ингибирование.

Однако нам удалось обнаружить белок IRBIT, который «распознает» это слабое взаимодействие и стабилизирует его. Связь дА с рибонуклеотидредуктазой становится более прочной, и благодаря этому она способна эффективно ингибировать работу фермента. Скорее всего, белок «выключается» полностью, хотя точно мы проверили только два из четырех субстратов, с которыми работает белок.

Пожалуй, самая важная проблема в том, для чего именно нужен столь сложный механизм ингибирования рибонуклеотидредуктазы. Зачем «выключать» белок, абсолютно необходимый для нормального синтеза ДНК?.. Ответить на этот вопрос пока не получается, но мы точно можем сказать, что клетке он абсолютно необходим: когда в лабораторных экспериментах

СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»:

ДНК-полимеразы, отвечающие за удвоение ДНК в ходе клеточного деления, — ферменты, не отличающиеся высокой точностью работы. Их многочисленные ошибки при синтезе комплементарной нити ДНК корректируются целой группой специальных белков. Но если бы в клетке накапливался заметный избыток одних строительных блоков ДНК при недостатке других, уровень ошибок был бы настолько высок, что с ними не справились бы и эти системы. Отсюда и важность точной и всесторонней регуляции работы рибонуклеотидредуктазы.

мы подавили работу гена IRBIT и тем самым не позволили ему в нужный момент «выключать» рибонуклеотидредуктазу, организм оказался вообще не способен развиваться дальше стадии гастрюлы.

Есть подозрения, что в некоторый момент такое ингибирование необходимо организму для коренной перестройки работы клеток, которые должны прекратить «простое» размножение и деление — и перейти к «сложным» процессам развития и дифференциации. Заблокированная рибонуклеотидредуктаза перестает поставлять строительный материал для массового нового синтеза ДНК и клетка переключается от пролиферации к дифференциации, становясь специализированной.

Твердых результатов, которые однозначно свидетельствовали бы в пользу этой гипотезы, пока нет, однако об этом говорят некоторые косвенные данные — например высочайшая консервативность гена *IRBIT*. Имеющиеся геномные библиотеки показывают, что впервые белок, кодируемый этим геном, появился еще у столь древних и простых многоклеточных существ, как морские звезды и вплоть до человека практически не изменился.

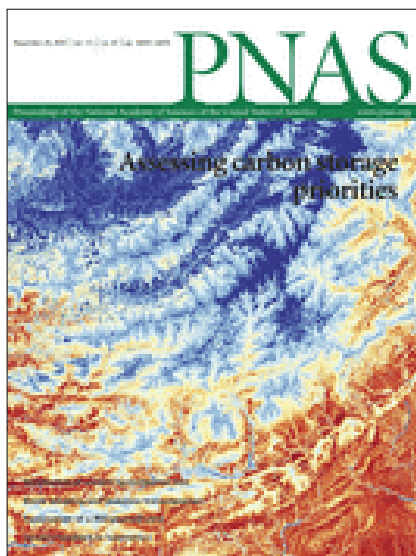
Другой показатель — поведение «раковой» клеточной линии HeLa при нокаутировании (блокировке) гена *IRBIT*. Для таких клеток отсутствие механизма ингибирования проходит практически незаметно. В конце концов, они опухолевые, и им дифференцироваться нет нужды: достаточно бесконечно пролиферировать, размножаться. Выключение IRBIT-регуляции приводит к многочисленным нарушениям клеточного цикла и хромосомным аберрациям, однако на поведении в целом почти не сказывается. Возможно, мутации в гене *IRBIT* играют определенную роль в раковом перерождении — впрочем, это еще предстоит исследовать.

Публикация: IRBIT is a novel regulator of ribonucleotide reductase in higher eukaryotes. Alexei Arnaoutov, Mary Dasso. Science. 2014. Vol. 345. No 6203. P. 1512–1515.

Vol. 515. No 7528.
27 ноября 2014 года



Vol. 111. No 47.
25 ноября 2014 года



Vol. 346. No 6213.
28 ноября 2014 года



Nature · PNAS · Science: рефераты статей

Естественные и точные науки

- 9** Физика и астрономия
- 11** Биологические науки
- 23** Науки о Земле и смежные экологические науки

Медицинские науки и общественное здравоохранение

- 29** Фундаментальная медицина
- 43** Клиническая медицина

Гуманитарные науки

- 47** История и археология

Техника и технологии

- 48** Электротехника, электронная техника, информационные технологии
- 49** Нанотехнологии
- 50** Технологии материалов
- 52** Экологические технологии

Социальные науки

- 53** Психологические науки
- 54** Социологические науки

Сельскохозяйственные науки

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

Междисциплинарные исследования

- 58**

Nature · PNAS · Science: рефераты статей

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Физика и астрономия

Излучение черных дыр, связанное с ускоренным движением частиц вблизи горизонта событий

Black hole lightning due to particle acceleration at subhorizon scales. J. Aleksić, S. Ansoldi, L. A. Antonelli, P. Antoranz, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6213. P. 1080–1084.

Согласно существующим теоретическим представлениям, в центре галактики с активным ядром (АЯ) должна находиться сверхмассивная черная дыра (ЧД), масса которой значительно превышает массу Солнца (МС). Существование таких черных дыр как раз и объясняет саму активность ядер. Одной из нерешенных на сегодняшний день проблем этой теории является объяснение природы релятивистских выбросов вещества (джетов) из таких ядер. Астрономы стремятся зафиксировать образование джетов, используя методы радиоинтерферометрии, но их обнаружение затруднено недостаточно высоким доступным нам угловым разрешением. Альтернативным методом исследования структуры АЯ галактик является измерение временных вариаций излучения. В работе сообщается о наблюдениях сверхмощной вспышки гамма-излучения от радиогалактики IC 310 при помощи системы двух рентгеновских телескопов MAGIC (Канарские о-ва). Наблюдения выявили необычно высокую изменчивость гамма-излучения с характерным временем удвоения потока менее 4,8 мин. В одну из ноябрьских ночей 2012 г. был зарегистрирован поток гамма-квантов с энергией 300 ГэВ на уровне $(6,08 \pm 0,29) \times 10^{-11} \text{ см}^{-2} \text{ с}^{-1}$, что в 4 раза выше максимального потока, наблюдавшегося в 2009–2010 гг. Измеренный спектр имел спектральный индекс $\Gamma = 1,9$ в интервале от 70 ГэВ до 8,3 ТэВ.

В центре источника IC 310 находится ЧД с массой около $3 \times 10^8 \text{ МС}$, а время, за которое свет достигает гравитационного радиуса, равно 23^{+34}_{-15} мин. Масса ЧД была определена по дисперсии скоростей окружающих галактик. Экстремальная изменчивость излучения от IC 310 с множеством вспышек регистрировалась в течение 3,7 ч и зарегистрированная скорость изменения интенсивности была максимальной за все время наблюдений: в собственной системе отсчета источника $\Delta t / (1+z) = 4,8$ мин, где z — красное смещение. Оптическая светимость также быстро менялась на характерных временах порядка $\Delta t = 1$ мин. Исходя из отсутствия противоположно направленного радиоджета, и учитывая, что его длина не превышает максимальную величину длины джета для известных радиогалактик, сделан вывод о том, что угол ориентации джета составляет $10\text{--}20^\circ$, а доплеровский фактор $\delta \approx 4$. По этим параметрам источник IC 310 находится между радиогалактиками и блазарами. Мощность наблюдаемого радиоджета оценивается величиной 2×10^{42} эрг/с, а суммарная мощность вспышки IC 310 составляет 5×10^{43} эрг/с. Исходя из ограничений, накладываемых принципом причинности, размер излучающей области не должен превышать 20 % от величины гравитационного радиуса центральной ЧД. В итоге авторы заключают, что излучение джета формируется при ускорении частиц полем магнитосферы ЧД вблизи горизонта событий, что подобно механизму, зафиксированному для пульсаров. При этом гамма-излучение генерируется при аннигиляции электрон-позитронных пар и обратном комптоновском рассеянии тепловых фотонов.

Г.В. Дедков

Магнитные поля солнечной туманности, записанные в веществе метеорита Семаркона

Solar magnetic fields recorded in the Semarkona meteorite. Roger R. Fu, Benjamin P. Weiss, Eduardo A. Lima, Richard J. Harrison, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6213. P. 1089–1092.

Предполагается, что магнитные поля играли ключевую роль в некоторых наиболее загадочных процессах образования планет, способствуя быстрой аккреции вещества протопланетного диска на центральную звезду и образованию первых твердых частиц. Однако экспериментальные оценки для напряженности этих полей до сих пор отсутствуют. В работе показано, что содержащие оливин пылевидные хондры метеорита Семаркона были намагничены в магнитном поле солнечной туманности, величина которого менялась в диапазоне от 21 до 54 мкТ. Такие результаты свидетельствуют о том, что хондры образовались при столкновениях планетезималей, а не в результате прохождения электрических токов. Из астрономических наблюдений молодых звездных объектов известно, что эволюция протопланетного диска происходила в течение короткого периода времени менее 5 млн лет после коллапса родительских молекулярных облаков. Для быстрой аккреции на центральное тело требуется эффективный перенос массы внутрь диска с одновременной передачей момента количества движения во внешнюю область. В настоящее время механизм перераспределения массы и момента импульса неизвестен. При магнитно-вращательной неустойчивости (МВН) и магнитном замедлении предсказывается величина магнитного поля небулярной туманности около 100 мкТ на расстоянии 1 а. е. от центра. При альтернативном транспорте вещества и момента импульса с помощью магнитно-центробежного ветра (МЦВ) требуется протяженное упорядоченное магнитное поле с величиной около 10 мкТ на расстоянии 1 а. е. от центра туманности. Обсуждались также возможные механизмы транспорта и без помощи сильного магнитного поля. Хондритный метеорит Семаркона является наиболее древним. Его пылевидные оливиновые кристаллиты состоят из микронных зерен почти чистого камацита железа (kamacite) с объемно-центрированной (ОЦК) решеткой, вкрапленных в форстерит-оливиновую матрицу. В работе исследовались 8 изолированных оливиновых хондрул этого метеорита из Американского Музея Естественной Истории. Перед размагничиванием образцы исследовались с помощью СКВИД-микроскопа и магнитного сенсора на основе алмаза с азотными вакансионными центрами. Возраст намагниченных хондрул оценивается как 2–3 млн лет от момента образования. Было обнаружено 3 постаккреционных однонаправленных магнитных «отпечатка», 2 из которых характеризовались низкой коэрцитивной силой, и 1 — средней. При полученных значениях величины магнитного поля верхний предел скорости МВН-аккреции составляет $< (0,04\text{--}3,5) \times 10^{-8}$ масс Солнца (м.с.) в год. Скорость МЦВ-аккреции составляет $(0,3\text{--}30) \times 10^{-7}$ м.с./год. Обе модели согласуются с ожидаемой скоростью аккреции, что свидетельствует в пользу гипотезы о решающем влиянии магнитного поля на процесс быстрого формирования планет из протопланетного диска.

Г.В. Дедков

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ ·

Физика и астрономия

Расстояние 19 Мпк до сверхмассивной черной дыры в галактике NGC 4151, определенное методом эхокартирования инфракрасного излучения пыли

A dust-parallax distance of 19 megaparsecs to the supermassive black hole in NGC 4151. Sebastian F. Hönig, Darach Watson, Makoto Kishimoto, Jens Hjorth. Nature. 2014. Vol. 515. No 7528. P. 528–530.

NGC 4151, наряду с NGC 3227, играет чрезвычайно важную роль, как одна из двух галактик, в которых масса черных дыр может быть калибрована путем сравнения результатов, полученных разными методами измерений. Проведение такой калибровки возможно только при точной информации о величине расстояния до галактики. Для NGC 4151, по разным данным, величина расстояния колеблется в диапазоне от 4 до 29 Мпк. В данной работе получена оценка расстояния $19,0_{-2,6}^{+2,4}$ Мпк. Центральные черные дыры в активных галактических ядрах (АГЯ) окружены предполагаемыми аккреционными дисками, которые излучают преимущественно в ультрафиолетовом (УФ) и видимом диапазоне спектра. На достаточно большом расстоянии от центра АГЯ температура газа понижается ниже 1500 К, и в этой области уже возможно образование пылевых частиц. Пылевой тор поглощает УФ и оптическое излучение, исходящее из центральной области, и переизлучает тепловым образом часть энергии в инфракрасном (ИК) диапазоне с некоторой временной задержкой t . Поэтому любые вариации УФ и оптического излучения повторяются в форме «эхо» в ИК диапазоне. Сущностью метода эхокартирования (reverberation mapping) является измерение временной задержки t . Поскольку наиболее горячая пыль с температурой ~ 1500 К находится на расстоянии R от центра АГЯ, то максимуму интенсивности ИК излучения соответствует расстояние $R = ct$, где c — скорость света. Типичные значения t составляют от нескольких единиц до сотен световых дней, что соответствует физическому размеру пылевого тора порядка 0,1 пк. Параллельно с эхокартированием измеряется видимый угловой размер θ излучающей области в ИК диапазоне, который связывает угловой, D , и физический размер, R , через простое тригонометрическое соотношение $\sin(\theta) = R/D$. Имеющиеся сейчас ИК интерферометры позволили определить угловой размер θ у дюжины АГЯ. С учетом космологического замедления времени (при известном красном смещении z), угловое расстояние D находится по формуле $D = 0,173 \tau/\rho(1+z)$. Оценка расстояния до NGC 4151, полученная в работе, соответствует среднему значению в доверительном интервале 68%. Так как наблюдаемая интенсивность излучения I_0 изменяется обратно пропорционально квадрату расстояния, имеется также корреляция t и $I_0^{1/2}$. Преимуществом ИК интерферометрии и эхокартирования по сравнению с оптическим методом является отсутствие необходимости спектрального разрешения эмиссионных линий. Кроме того, тепловое излучение пыли значительно проще моделировать, чем линейчатый оптический спектр. Полученная оценка расстояния приводит к увеличению динамической массы черной дыры в NGC 4151 примерно в 1,4 раза по сравнению с оценкой, основанной на измерении скоростей звезд.

Г.В. Дедков

Непроницаемый барьер для ультрарелятивистских электронов в радиационных поясах Ван Аллена

An impenetrable barrier to ultrarelativistic electrons in the Van Allen radiation belts. D. N. Baker, A. N. Jaynes, V. C. Hoxie, R. M. Thorne, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7528. P. 531–534.

Из ранних наблюдений радиационных поясов Земли (поясов Ван Аллена) следовало, что они разделяются на внутреннюю зону, в которой доминируют протоны высоких энергий, и внешнюю зону, в которой доминируют релятивистские электроны. В дальнейшем выяснилось, что электроны умеренно высоких энергий (менее 1 МэВ) могут находиться в обеих зонах. Между зонами существует область обедненной частицами. На расстоянии от поверхности порядка трех радиусов Земли магнитные силовые линии имеют диполеподобный вид. Граница этой области плотной холодной плазмы (плазмосферы) называется плазмопаузой. Структура двух радиационных поясов объясняется сильным взаимодействием электронов со свистящими атмосфериками — низкочастотными электромагнитными волнами (вистлерами) на границе плазмопаузы, причем граница внешней зоны излучения вистлеров соответствует внутренней границе области локализации плазмопаузы. Недавние наблюдения с помощью двух космических аппаратов миссии Ван Аллена (Van Allen Probes) выявили неожиданную морфологию радиационных поясов, в отношении движения электронов ультрарелятивистских энергий (с энергией более 5 МэВ). В данной работе проводится анализ обширной серии наблюдательных данных, из которых вытекает наличие исключительно резкой внутренней границы радиационных поясов, препятствующей проникновению релятивистских электронов. Наблюдения проводились с сентября 2012 по май 2014 г. Была обнаружена высокая, хотя и сильно неоднородная, концентрация ультрарелятивистских электронов на расстояниях больше трех радиусов Земли, $L > 3$ (расстояния отсчитывались от пересечения магнитной силовой линии магнитной экваториальной плоскости в статической модели магнитного поля Земли). При этом даже в периоды высокой солнечной активности и интенсивного солнечного ветра электроны с энергий от 2 до 10 МэВ не попадали в область $L < 2,8$. В большинстве случаев граница плазмопаузы находилась на расстоянии $L \approx 4$. В то же время из данных конкурирующей группы, изучавшей радиационные пояса с помощью космических аппаратов Radiation Belt Storm Probes, следует, что барьер не может возникнуть из-за физической границы магнитного поля земли и поэтому подавление радиальной диффузии маловероятно. В отличие от этого, авторы данной работы обнаружили, что радиальная диффузия релятивистских электронов внутри радиационных поясов идет исключительно медленно (с временем затухания порядка 100 дней и выше), и в сочетании с постоянным малоугловым рассеянием на низкочастотных электромагнитных волнах в глубоких слоях плазмосферы приводит к образованию почти непроницаемого барьера, через который электроны высоких энергий не проходят. Этот вывод имеет большое значение для физики плазмы и внеземных космических систем с магнитным удержанием частиц высоких энергий.

Г.В. Дедков

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ ·

Биологические науки

Закрытие когезинового кольца: структура и функции интерфейса Smc3-kleisin

Closing the cohesin ring: Structure and function of its Smc3-kleisin interface. Thomas G. Gligoris, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6212. P. 963–967.

Белки комплекса когезии входят в состав семейства белков Smc/kleisin, осуществляющего когезию сестринских хроматид у эукариот. Этот комплекс содержит два родственных белка Smc1 и Smc3, которые связываются с альфа-субъединицей клейзина (Scc1/Rad21). В результате образуется удлинённое трехчленное кольцо, внутри которого размещаются сестринские хроматиды. Установлено, что в когезиновом кольце имеются вход и выход для молекул ДНК, расположенные на интерфейсах Smc1/Smc3 “hinge” и Smc3/kleisin, соответственно. Предполагается, что когезиновый комплекс участвует в процессе репарации двуцепочечных разрывов и модулирует структуру и транскрипцию хроматина во время интерфазы. На настоящий момент времени структура интерфейсов Smc1/Smc3 и Smc1/Scc1 известна, в то же время до сих пор нет структуры интерфейса Smc3/Scc1. В настоящей работе авторы определили кристаллическую структуру интерфейса Smc3-kleisin, чтобы выяснить молекулярный механизм, посредством которого разъединение интерфейса Smc3/kleisin регуляторными субъединицами Wapl, Pds5 и Scc3 способствует высвобождению когезина из хроматина, а ацетилирование белка Smc3 приводит к закрытию колец. Ранее авторы получили экспериментальные данные с помощью индуцируемых светом шивков в условиях *in vivo*, что N-концевой домен белка Scc1 связывается со спирализованной спиралью на головном домене белка Smc3, обладающего АТФазной активностью. В настоящей работе авторы ко-экспрессировали в *Escherichia coli* N-концевой фрагмент (первые 115 аминокислотных остатков) белка Scc1 (Scc1-N) вместе с фрагментом спирализованной спирали головного домена с АТФазной активностью белка Smc3, содержащим 75 аминокислотных остатков (Smc3hdCC). Было показано на полученной кристаллической структуре комплекса Smc3/Scc1, что одиночный полипептид Scc1 связывается с АТФазными головками гетеродимеров Smc1/Smc3, образуя гетеротримерное кольцо. Были продемонстрированы стабильные взаимодействия между шарнирными структурами в комплексах Smc1/3, Smc1 ATPase/Scc1-C и Smc3CC/Scc1-N. Авторы высказали предположение, что интактные когезиновые кольца обладают чрезвычайной прочностью в отсутствие специальных механизмов их разрушения. Это качество позволяет когезиновому комплексу удерживать вместе сестринские молекулы ДНК в течение продолжительного времени, которое может длиться вплоть до нескольких десятилетий как, например, в случае ооцитов человека. Аминокислотные замены, влияющие на эти взаимодействия, приводили к нарушению связывания когезинового комплекса с хромосомами. Авторы предположили, что ацетилирование, приводящее к блокированию высвобождения когезинового комплекса, может напрямую регулировать АТФазную активность белка Smc3. На основании сравнения последовательностей, авторы предположили, что большинство эукариотических комплексов Smc/kleisin имеют конфигурацию, сходную с когезиновым кольцом, описанным в данной работе, и, по-видимому, характерны для всех геномов.

И.М. Мохосоев

Характеристика молекулярных ворот для выхода ДНК из когезинового кольца при расхождении сестринских хроматид у человека

Characterization of a DNA exit gate in the human cohesin ring. Pim J. Huis in't Veld, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6212. P. 969–972.

Чтобы обеспечить правильное расхождение хромосом во время деления клетки, сестринские хроматиды должны быть связаны друг с другом с начала процесса репликации ДНК вплоть до перехода из состояния метафазы в анафазу. Когезия сестринских хроматид осуществляется когезином, белковым комплексом, который также участвует в процессах организации хроматина, регуляции активности генов и репарации поврежденной ДНК. Нарушение функции когезина приводит к возникновению ряда наследственных заболеваний, таких как, например синдром Корнелии де Ланге. Кроме того, была установлена корреляция дисфункции когезинового комплекса с возрастным женским бесплодием и развитием рака. Ядро когезинового комплекса у человека образовано субъединицами Smc1, Smc3, Scc1 (также известным как Rad21 или Mcd1) и SA1 или SA2. Когезиновый комплекс напоминает по форме кольцо, и он образуется в результате димеризации белков Smc1 и Smc3 через шарнирные участки, содержащие длинные спирализованные спирали, и соединенные мостиком, образованным белком kleisin (Scc1), посредством их нуклеотид-связывающих доменов. Наложение когезинового комплекса на молекулу ДНК зависит от комплекса Scc2 — Scc4 и гидролиза АТФ. Было предположено, что этот процесс осуществляется в результате краткосрочного открытия шарнирного участка между белками Smc1 и Smc3, так как искусственная стабилизация этого интерфейса препятствовала наложению когезина на молекулу ДНК. На протяжении долгого времени существовало мнение, что когезин образует кольца, которые в определенные моменты могут открываться, чтобы молекулы ДНК могли входить или выходить из этой структуры. Однако до сих пор не было получено прямых доказательств существования открытых форм когезинового комплекса. В настоящей работе авторы использовали метод электронной микроскопии и показали, что субъединицы когезинового комплекса Smc1, Smc3 и Scc1 образуют трехчленные кольца, которые, предположительно, открываются в определенных местах для осуществления входа или выхода молекулы ДНК. Было показано, что предполагаемые ворота для выхода молекулы ДНК образуются в результате взаимодействий между белком Scc1 и спирализованной спиралью белка Smc3. Аминокислотные замены, произведенные на этом интерфейсе, приводят к потере способности когезинового комплекса стабильно связываться с хроматином и осуществлять когезию сестринских хроматид. Также было показано, что ослабление взаимодействий в интерфейсе Smc3-Scc1 приводит к открытию когезионных колец подобно тому, как это происходит в случае протеолитического расщепления белка Scc1. Авторы также идентифицировали аминокислотные остатки, расположенные на внешней стороне соленоид-подобного белка Pds5B, локализованного в непосредственной близости к белку Wapl и интерфейсу Scc3 — Scc1, что позволило им сделать предположение о том, что белки Wapl и Pds5 осуществляют контроль над выходом ДНК через прямые взаимодействия. Дестабилизация ворот выхода ДНК в структуре когезинового комплекса приводит к его неспособности осуществлять когезию сестринских хроматид.

И.М. Мохосоев

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Геном мыши выявляет эволюцию ландшафта цис-регуляторных элементов млекопитающих

Mouse regulatory DNA landscapes reveal global principles of cis-regulatory evolution. Jeff Vierstra, Eric Rynes, Richard Sandstrom, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6212. P. 1007–1012.

Лабораторная мышь (*Mus musculus*) является основным модельным организмом для изучения биологии млекопитающих и предоставляет широкий спектр возможностей взглянуть на процесс развития заболеваний у людей. 2,7 Гб ДНК мышиного генома сравнимы с 3,3 Гб человеческого по структуре и составу, а более чем 80% генов ортологичны. Прошлые эксперименты на трансгенных мышах показали, что даже в случае неортологичных генов, мыши с поразительной точностью повторяют основные особенности геной регуляции человека. Напротив, сравнительный анализ регуляторных областей отдельных систем генов, а также моделей нескольких транскрипционных факторов (ТФ), выявили потенциал к расхождению цис-регуляторных элементов ДНК. Тем не менее, более широкие усилия по идентификации основных факторов, определяющих эволюцию ландшафта цис-регуляторных элементов млекопитающих, были затруднены из-за отсутствия обширных и весьма подробных карт регуляторов ДНК в различных клетках, которые могут быть непосредственно сопоставлены между мышью и человеком. В сочетании с результатами проекта исследования мыши ENCODE (Mouse Encyclopedia of DNA Elements Consortium), авторы настоящей работы провели всестороннее картирование сайтов, гиперчувствительных к действию ДНКазы I (DHSs—DNase I—hypersensitive sites), в мышинных клетках и тканях, а также сопоставили полученные отображения с человеческими. Ученые обозначили 1334703 отличия примерно у 150 пар оснований DHSs, которые были обнаружены между 74386 и 218597 DHS каждого типа клеток. Геномное распределение DHSs по отношению к аннотированным генам и транскриптам было похоже на наблюдаемое у человека. В среднем 13,5% DHSs отмечены как промоторы, а остальные 86,5% распределены по интронным и межгенным промежуткам в примерно равных пропорциях; подавляющее большинство DHSs были расположены в пределах 250 кб от ближайшего аннотированного сайта начала транскрипции (TSS — transcriptional start site). Тем не менее, средние межгенные расстояния от DHS до TSS в геноме мыши заметно сжимаются (48,7 кб в сравнении с 91,6 кб для человека) по отношению к размеру генома (2,7 Гб против 3,3 Гб), что указывает на различие в темпах геномной перестройки в DHS-богатых регионах, с выраженной разницей в размере и плотности дистальных элементов. Для отслеживания эволюционной и динамики отдельных регуляторных областей, авторы приравнивали DHSs мыши и человека к более чем 30 геномам позвоночных, тем самым охватив ~ 550 млн лет эволюции. Несмотря на сохранение последовательности многих DHSs, генетики заметили, что в пределах различных ветвей эволюционного дерева менялись отдельные регуляторные области. Из 80% DHS мышей, которые предшествуют дивергенции человека от общего предка, только 58,5% были обнаружены у человека, а сравнение цис-регуляторных элементов в DHS области практически не дает одинаковых эволюционных профилей. Результаты данного исследования имеют большое значение для понимания основных механизмов и сил, управляющих эволюцией регуляторных механизмов ДНК у млекопитающих.

Р.П. Сидоров

Регуляция клеточным циклом транслоказы белков-предшественников

Cell cycle dependent regulation of mitochondrial preprotein translocase. Angelika B. Harbauer, Magdalena Opalińska, Carolin Gerbeth, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6123. P. 1109–1113.

Митохондрии играют важную роль при решении множества задач — от синтеза АТФ до метаболизма аминокислот, липидов, железа и гемов, используемых клеткой для активации апоптоза. При этом митохондрии не образуются заново, а только с помощью роста и деления уже существующих органелл. Для собственного роста митохондрии импортируют более 1000 различных белков-предшественников (прекурсоров), синтезированных в цитозоле. В настоящее время выявлено несколько путей импорта белка в митохондрии. Практически во всех из них используются главные митохондриальные «входные ворота» — транслоказы внешней мембраны митохондрий (ТОМ — the outer membrane). Митохондрии создают динамическую сеть, которая постоянно перестраивается путем слияния и деления, что вместе с цитоскелет-зависимым внутриклеточным транспортом и закреплением в материнских и дочерних клетках обеспечивает правильное распределение митохондрий в процессе деления клеток. Однако по-прежнему не ясно, связан ли механизм импорта митохондриальных белков с циклом клеточного деления. В качестве перспективного модельного организма для изучения механизма импорта митохондриальных белков в различных фазах клеточного цикла использовались дрожжи. Проведенный ранее полногеномный скрининг уровней иРНК дрожжей позволил авторам проанализировать содержание компонентов механизма импорта митохондриальных белков для всего клеточного цикла. В G2/M-фазах отмечено умеренное повышение уровней иРНК Tom6, но не других компонентов транслоказы. Tom6 представляет собой небольшой интегральный мембранный белок, участвующий в сборке ТОМ-комплекса. Для анализа влияния изменения уровня иРНК на изменение содержания белка Tom6 в зависимости от фазы клеточного цикла, клетки дрожжей были задержаны в различных фазах цикла. В G1-фазе — с помощью феромона α -фактор; в S-фазе — с использованием гидроксимочевины; в M-фазе (в конце анафазы) — благодаря веретенному яду нокодазолу. Авторы отмечают увеличение уровня Tom6 в M-фазе. Таким образом, в рамках проведенного исследования, установлено, что циклин-зависимая киназа Cdk1 способна стимулировать транслоказу внешней мембраны митохондрий в M-фазе. Молекулярный механизм вовлекает киназу Cdk1, активированную с помощью циклина Clb3, в процесс фосфорилирования цитозольного прекурсора транслоказы Tom6, что приводит к повышению импорта Tom6 в митохондрии. Фосфорилирование Tom6 способствует сборке каналообразующих белков Tom40, а также импорту гибридных белков, что позволяет стимулировать дыхательную активность митохондрий в процессе митоза. Повышение количества биоэнергии может ускорить энергозависимые фазы цитокинеза. Непосредственная связь между клеточным циклом и импортом митохондриальных белков указывает на особую роль импорта гибридных белков для митохондриальной активности и эффективного протекания процесса деления клеток.

А.В. Моисеев

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Мировое разнообразие и география почвенных грибов

Global diversity and geography of soil fungi. Leho Tedersoo, Mohammad Bahram, Sergei Polme, et al. Science. Vol. 346. No 6213. P. 1256688-1–9.

Царство Грибы является одной из самых разнообразных групп организмов на Земле, они являются неотъемлемой частью экосистемы, регулируют циркуляцию углерода в лесных почвах и обеспечения растения минеральным питанием. Грибы широко распространены во всех наземных экосистемах, однако распределение видов, типов и функциональных групп было плохо документировано. На основании 365 глобальных проб почвы авторы настоящей работы определили основные биогеографические закономерности многообразия грибов и состава их сообществ. Ученые использовали разнообразные регрессионные модели, чтобы разделить роль влияния климатических, пространственных, почвенных и флористических параметров на грибковое разнообразие и состав сообществ. Для определения прямых и косвенных климатических воздействий применялось моделирование структурными уравнениями. Биологи также проверили соответствие полученных моделей известным парадигмам для растений и животных, а именно правилу Рапопорта. Было замечено, что расстояние от экватора и среднегодовое количество осадков оказали сильнейшее влияние на богатство грибов, в том числе и на грибковые таксономические и функциональные группы. Разнообразие большинства групп достигало своего пика в тропических экосистемах, однако эктомикоризные и некоторые другие классы грибов были самыми разнообразными в умеренных или северных широтах, а многие группы предпочитали конкретные почвенные условия (разная кислотность почвы, уровень кальция или фосфора). Как и ожидалось, в соответствии с правилом Рапопорта, ареал грибных таксонов расширяется по направлению к полюсам. Грибковая эндемичность была особенно сильна в тропических регионах, но несколько грибковых таксонов были космополитичны. Авторы сделали вывод, что климатические факторы и структура почвенного рисунка, являются лучшими предикторами грибкового разнообразия и состава сообществ в глобальном масштабе, а богатство большинства грибов и функциональных групп не связано с разнообразием растений, за исключением эктомикоризных корневых симбионтов. Многообразие грибов по отношению к растениям экспоненциально снижалось по направлению к полюсам, из чего следует, что прошлые оценки грибкового богатства существенно переоценены, примерно в 1,5–2 раза. Тем не менее, большинство грибов следует тем же биогеографическим моделям, что растения и животные, за исключением нескольких крупных таксономических и функциональных групп, которые идут вразрез с общей схемой. Сильные биогеографические связи между удаленными континентами показывают, что грибы рассеиваются на большие расстояния значительно эффективнее макроорганизмов. Результаты работы показывают, что наше понимание принципов распределения природных микроорганизмов до сих пор крайне низко, следовательно подрывает возможность ученых оценить фактическую роль человека в формировании этих биологических процессов.

Р.П. Сидоров

Структуры бактериальных гомологов транспортеров SWEET в двух различных конформациях

Structures of bacterial homologues of SWEET transporters in two distinct conformations. Xu Y., Tao Y., Cheung L.S., et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7527. P. E448–E452.

SWEET и его прокариотические гомологи являются транспортерами моно- и дисахаридов. Транспортеры SWEET имеют широкое распространение в живой природе: от архей до клеток растений и животных. В клетках человека SWEET осуществляют транспорт глюкозы через цитоплазматическую мембрану. Транспортеры SWEET клеток эукариот состоят из 6 α -спиралей с двумя внутренними повторами THB (triple-helix bundle). Транспортеры SemiSWEET — бактериальные гомологи белков SWEET, состоящие из 3 трансмембранных α -спиралей. Пространственные структуры SWEET и SemiSWEET остаются недостаточно изученными. Были получены кристаллы транспортеров SemiSWEET, находящихся в двух конформациях. Транспортеры были выделены из *Vibrio sp.* и *Leptospira biflexa*. SemiSWEET обоих микроорганизмов состоит из 2 протомеров. Основным мотивом протомеров является THB. 3 трансмембранные α -спирали (TM) в составе THB протомера уложены в порядке 1, 3, 2, так что TM1 и TM2 в значительной степени изолированы друг от друга посредством TM3. В составе димера TM1 первого протомера тесно контактирует с TM2 второго протомера. α -спирали TM1 транспортера, выделенного из *Vibrio sp.*, содержат в своих аминокислотных последовательностях PQ-мотивы, располагающиеся в зоне контакта протомеров. Остаток глутамина PQ-мотива поддерживает конформацию петли между TM1 и TM2 другого протомера. Вероятно, остаток пролина в составе PQ-мотива обуславливает протекание взаимных конформационных изменений протомеров в ходе транспортного цикла. Между двумя протомерами SemiSWEET располагается широкая полость. В SemiSWEET, выделенном из *Vibrio sp.*, полость открыта со стороны, обращенной во внеклеточную среду. Пространственные структуры SemiSWEET в области контакта протомеров крайне сходны для *L. biflexa* и *Vibrio sp.*, несмотря на низкую схожесть (15%) последовательностей протомеров. Транспортер *L. biflexa* закристаллизован в состоянии, при котором внутренняя полость изолирована от внешней среды. Изолированность обусловлена аминокислотными остатками D57 и Y51, покрывающими полость SemiSWEET в «закрытом» состоянии транспортера. Данные аминокислотные остатки крайне консервативны для последовательностей транспортеров из семейства SemiSWEET, SWEET и MPC (mitochondrial pyruvate carrier). Фиксация субстрата в SemiSWEET, по-видимому, осуществляется при участии боковых радикалов консервативных остатков триптофана и аспарагина обоих протомеров. Замена консервативных остатков триптофана или аспарагина на аланин в последовательностях протомеров SemiSWEET и в обоих THB-повторах SWEET1 препятствовала транспорту сахаров внутрь клетки посредством данных транспортеров. Не известно, способен ли мономер SWEET формировать канал или для формирования канала необходима олигомеризация SWEET. Результаты исследования структуры SemiSWEET позволяют предположить, что двух THB-повторов SWEET было бы достаточно для формирования транспортного пути для переносимой молекулы субстрата. Представленная работа является важным этапом изучения структуры и транспортного цикла SWEET и его гомологов.

Р.А. Марыгин

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

РНК-транскрипты могут служить матрицей для рекомбинации и репарации ДНК

Transcript-RNA-templated DNA recombination and repair. Havva Keskin, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7527. P. 436–439.

Гомологичная рекомбинация играет большую роль в процессе репарации поврежденной молекулы ДНК и в поддержании генетического разнообразия всех форм жизни. Как правило, она заключается в обмене генетической информацией между двумя идентичными или почти идентичными молекулами ДНК. Однако гомологичная рекомбинация может также происходить между молекулами РНК, как это было продемонстрировано на примере РНК-содержащих вирусов. В предыдущей работе авторами было показано, что синтетические олигонуклеотиды РНК могут служить матрицей для репарации двуцепочечных разрывов ДНК (DSB—DNA double-strand break) в клетках дрожжей и человека, а синтетические длинные РНК-матрицы, введенные в инфузории, могут управлять перестановками в их геноме. В настоящей работе авторы разработали определенную стратегию для мониторинга процесса гомологичной рекомбинации, инициируемой транскриптом (мРНК). Они индуцировали двуцепочечные разрывы в маркерном гене *His3* и оценивали эффективность процесса репарации РНК-транскриптом молекулы ДНК по восстановлению функции этого гена в результате репарации хромосомных двуцепочечных разрывов как в гомологичном, но удаленном локусе, так и в локусе, генерирующем этот транскрипт, в линиях дрожжевых клеток, дефектных по обратной транскриптазе. Было показано, что эндогенный РНК-транскрипт осуществляет гомологичную рекомбинацию с хромосомной ДНК, в то время как рибонуклеазы H1 и H2 блокируют рекомбинацию РНК и ДНК. В присутствии рибонуклеаз H-типа репарация двуцепочечных разрывов протекает через комплементарный ДНК-содержащий промежуточный продукт. В их отсутствие репарация двуцепочечных разрывов в молекулы ДНК происходит с непосредственным участием РНК-транскрипта. Близкое расположение РНК-транскрипта к хромосомной ДНК облегчает движимую белком Rad52 (гомологом бактериального белка RecA у *Escherichia coli*) гомологичную рекомбинацию во время репарации двуцепочечных разрывов. Авторы показали, что рекомбинационные белки Rad52 (но не белок Rad51) у дрожжей и человека эффективно катализируют *in vitro* отжиг РНК на молекуле ДНК. Также было показано, что белок Rad52 катализирует реакцию с РНК примерно с той же эффективностью, как и в случае с гомологичной одноцепочечной ДНК (ssDNA — single-stranded DNA). Более того, авторами было показано, что репликационный белок A (RPA, replication protein A), широко распространенный белок, связывающийся с одноцепочечной ДНК, вызывает умеренное ингибирование Rad52-опосредуемого отжига между двумя комплементарными одноцепочечными ДНК, но не влияет на отжиг молекул одноцепочечной РНК и одноцепочечной ДНК. Таким образом, в настоящей работе были получены результаты в пользу существования нового механизма гомологичной рекомбинации и репарации молекулы ДНК, при котором молекула РНК-транскрипта используется в качестве матрицы для репарации двуцепочечных разрывов. Принимая внимание тот факт, что большое количество РНК-транскриптов постоянно присутствует в клетках в тот или иной момент времени, авторы высказали предположение, что молекулы РНК могут оказывать значительное влияние на стабильность и пластичность генома.

И.М. Мохосоев

Рибозим с кросс-хиральной РНК-полимеразной активностью

A cross-chiral RNA polymerase ribozyme. Jonathan T. Sczepanski, Gerald F. Joyce. Nature. 2014. Vol. 515. No 7527. P. 440–442.

Структурная организация биополимеров строго следует принципу монохиральности. Например, это соблюдается при построении полимерных цепей полисахаридов и полипептидов, мономерными структурными единицами которых являются только D-моносахариды и L-аминокислоты, соответственно. Известны очень редкие случаи присутствия L-моносахаридов и D-аминокислот, например L-арабинозы в гемицеллюлозе растений и D-аланина в пептидогликане у бактерий. 30 лет назад было показано, что неферментативная матричная реакция полимеризации активированных мононуклеотидов легко протекает в монохиральной системе и ингибируется в присутствии противоположного энантиомера. Это открытие, противоречило общепринятому мнению, согласно которому первыми биополимерами, способствующими возникновению жизни на Земле, были РНК, построенные из разных энантиомеров. Было сделано предположение о том, что еще до возникновения РНК уже существовал некий генетический полимер, не подвергающийся хиральному ингибированию и том, что хиральная асимметрия могла возникнуть еще до возникновения РНК-мира, но была разрушена разными химическими процессами. Появление на Земле РНК, обладающих ферментативной активностью (рибозимов) и способных катализировать синтез полимерной цепи РНК только из одного из двух энантиомеров, создало механизм репликации РНК и эволюции жизни на основе РНК (РНК-мира). Предполагается, что РНК-полимеразы, обладавшие способностью реплицировать РНК с участием D- или L-рибозы, могли возникнуть одновременно. Таким образом, РНК, содержащие рибозу, принадлежащую к одному ряду, могла катализировать репликацию РНК с участием рибозы, принадлежащей к другому ряду. В настоящей работе авторы создали модель искусственной эволюции *in vitro* и разработали кросс-хиральную РНК-полимеразу, которая способна катализировать репликацию РНК, избегая классический принцип комплементарности (по модели Уотсона-Крика), что обуславливает большее разнообразие нуклеотидных последовательностей. Ими был проведен поиск РНК-фермента (рибозима), обладающего кросс-хиральной РНК-полимеразной активностью, среди популяции из 10^{15} случайных последовательностей РНК, содержащих D-рибозу, которые были прикреплены через гибкую линкерную молекулу к матричной цепи комплекса матрица-праймер, состоящего из молекул РНК, содержащих L-рибозу. Выбор кросс-хиральной полимеразы был обусловлен тем, что этот фермент распознает пространственное строение РНК-дуплекса и индифферентен к природе азотистого основания. Полученный авторами РНК-фермент, содержащий D-рибозу, состоял из 83 нуклеотидов и катализировал связывание моно- или олигонуклеотидов, содержащих L-рибозу, на комплементарной РНК-матрице, содержащей L-рибозу. Аналогичным образом РНК-фермент, содержащий L-рибозу, проявляет активность в отношении субстратов с D-рибозой на РНК-матрице, содержащей D-рибозу. При этом фермент обладал достаточной активностью и не подвергался хиральному ингибированию. Таким образом, описанный авторами пример образования своей зеркальной копии РНК-ферментом, содержащим D-рибозу, является первым случаем синтеза РНК-фермента другим его энантиомером.

И.М. Мохосоев

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Топологически ассоциированные домены являются стабильными единицами регуляции синхронизации репликации

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

Определение времени репликации разных частей хроматина у человека и у мышей привело к выявлению сегментов хроматина с примерно одинаковым временем репликации, названных кластерами синхронной инициации репликации (CTRs). Локализация этих кластеров различается у разных типов клеток. Те CTRs, время репликации которых может изменяться, сдвигаться, например из ранней репликации в позднюю, называются регионами со сдвигом времени репликации (TTRs). Время репликации TTR с ранней инициацией определено более четко, чем у TTRs с поздней репликацией. Такая разница указывает на то, что события ранней инициации скоординированы лучше, чем события поздней. У млекопитающих во время развития по крайней мере у половины генома время репликации смещается, в первую очередь — у геномных единиц размером примерно 400–800 килобаз (так называемых репликативных доменов). Местоположение этих доменов в разных типах клеток и у разных видов консервативны. Ранняя и поздняя репликация связаны с открытой и закрытой трехмерной структурой хроматина, которую можно идентифицировать при помощи съёмки хромосомы с высоким разрешением (Hi-C) и, в меньшей степени, поздняя репликация наблюдается у доменов, ассоциированных с ядерной ламинной (LADs). Ранее полученное Hi-C-картирование позволило определить наличие субструктур в хроматиновых компартментах, названных топологически ассоциированными доменами (TADs). Их позиция консервативна у клеток разных типов, и они похожи по размеру на репликативные домены. В представленной статье авторы локализовали границы репликативных доменов в ранней репликации и составили карту их позиций у 18 человеческих и 13 мышиных типов клеток. Авторы продемонстрировали, что границы репликативных доменов распределяются примерно по границам TAD. При этом границы TTRs с ранним временем репликации являются структурными границами областей репликации. Для определения стабильности репликативных доменов во время развития авторы составили перечень границ репликативных доменов и классифицировали каждый домен по принадлежности к TTR в каждом исследованном типе клеток. В результате авторы сделали вывод о том, что TADs стабильны во время развития и функционируют как репликативные домены. Более того, TADs функционируют как стабильные единицы регуляции инициации репликации во время развития. Границы репликативных доменов разделяют эу- и гетерохроматин. Кроме того, плотность некоторых повторов и мотивов ДНК увеличивается на границах репликативных доменов. Геном эукариот разделен на несколько зон по состоянию хроматина, и эти зоны коррелируют с границами репликативных доменов и временем начала репликации. Полученные результаты согласуются с моделью, согласно которой TADs являются стабильными регуляторными единицами времени репликации. Полученные результаты также показывают, как соотносятся специфичная для разных типов клеток субъядерная компартиментализация и время репликации с развитием устойчивых структурных доменов в хроматине. Взятые вместе, представленные данные иллюстрируют крупномасштабную структуру и функционирование хромосом.

Е.А. Кутукова

Позиционный код Toll-рецепторов направляет конвергентное растяжение у дрозофил

A positional Toll receptor code directs convergent extension in *Drosophila*. Adam C. Paré, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7528. P. 523–538.

Конвергентное растяжение — консервативный среди многоклеточных механизм сужения ткани по одной оси и удлинения в противоположном направлении. У дрозофилы расширение тканей регулируется паттернами экспрессии транскрипционных факторов, задающими пространственную организацию перемещений клеток. Механизм этой регуляции долгое время оставался неизвестным. В данном исследовании для определения мишеней двух таких транскрипционных факторов — *Eve* и *Runt* — было проведено РНК-секвенирование эмбрионов дрозофилы после инъекций дцРНК их генов *eve* и *runt*. 42 гена в этих условиях изменяли характер экспрессии по сравнению с контролем. Экспрессия 24 из них, в том числе генов рецепторов Toll-2 и Toll-8, заметно усиливалась при РНК-интерференции *eve* и *runt*. Известно, что основной рецептор этого семейства Toll необходим для дорсовентральной организации тела дрозофилы. Рецепторы этого семейства регулируют не только врожденный иммунный ответ у членистоногих и позвоночных, но и клеточную адгезию и морфологию эпителия, что позволяет предположить их участие в конвергентном растяжении. Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* были выявлены зоны экспрессии *Toll-2*, *Toll-6* и *Toll-8*, располагающиеся перекрывающимися полосами поперек продольной оси тела. У эмбрионов с мутациями *eve* и *runt* нарушалось расположение полос экспрессии *Toll-2*. При мутации в *eve* наблюдался недостаток *Toll-6*, *Toll-8* практически отсутствовал, однако мутации в *runt* усиливали экспрессию обоих генов. Для определения роли Toll-рецепторов в конвергентном растяжении эмбрионам с мутацией в *Toll-8* вводили дцРНК *Toll-2* и *Toll-6*. Формирование продольной оси эмбрионов с недостатком одного из этих рецепторов оставалось нормальным, но при мутациях в двух из этих генов ось сокращалась на 20–40%. Одновременное удаление всех трех генов с помощью эфektorных нуклеаз значительно препятствовало удлинению продольной оси. Удлинение продольной оси тела обеспечивается интеркаляцией клеток. Мутация в двух из рассмотренных генов снижает ее частоту на 17–19%, в трех — на 30%. Примерно у трети тройных мутантов нарушалось формирование контактных зон клеток, необходимое для интеркаляции, как и повышение содержания миозина II на сокращающихся переднем и заднем концах клеток и стабилизатора адгезии *Par-3* — на дорсовентральных концах. У тройных мутантов полярность распределения этих белков была снижена на 47% и 48% соответственно, при этом эктопическая экспрессия *Toll-2* и *Toll-8* достаточна для создания полярного распределения миозина II на плоскости. У организмов с мутацией только в *Toll-2* наблюдались менее серьезные нарушения, особи с мутациями в *Toll-6* либо *Toll-8* были более близки к дикому типу. Таким образом, *Toll-6* и *Toll-8* компенсируют отсутствие *Toll-2* не полностью. Кроме того, клетки, экспрессирующие *Toll-2*, активно контактируют с клетками с экспрессией *Toll-6* или *Toll-8*, с образованием цепочек клеток. Однако среди клеток с экспрессией *Toll-6* или *Toll-8* этого эффекта не наблюдалось. Полученные результаты говорят о вкладе совместного действия Toll-рецепторов в конвергентное растяжение.

А.Л. Братцева

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Длинная некодирующая H19 РНК контролирует деградацию мРНК, вызываемую белком KSRP

H19 long noncoding RNA controls the mRNA decay promoting function of KSRP. Matteo Giovarelli, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. E5023–E5028.

Длинные некодирующие РНК (lncРНК) имеют относительно большие размеры (> 200 нуклеотидов) и относятся к новому классу некодирующих рибонуклеиновых кислот, которые в комплексе с РНК-связывающими белками, контролируют экспрессию генов на уровне транскрипции или посттранскрипционно. Они регулируют клеточный цикл, состояние полипотентности клеток, апоптоз и клеточную реакцию на повреждение ДНК. Уровни экспрессии lncРНК изменяются при раке, что может свидетельствовать об их связи с процессами злокачественного перерождения. Известно, что РНК-связывающий белок KSRP (K homology-type splicing regulatory protein) осуществляет негативную регуляцию экспрессии генов на посттранскрипционном уровне, способствуя разрушению некоторых мРНК и созреванию геноспецифичных микроРНК (miРНК), и играет ключевую роль в миогенной дифференцировке (миогенезе) клеток C2C12. C2C12 — полипотентные клетки мезенхимы, образующие многоядерные волокноподобные структуры (миотубулы) в процессе миогенеза в ответ на активацию сигнального пути, включающего в себя серин/треонин специфическую протеинкиназу АКТ. Представленная работа посвящена исследованию взаимодействия lncРНК с белком KSRP в клетках C2C12 и изучению функциональных последствий этого взаимодействия. Авторы провели транскриптомный анализ широкого спектра рибонуклеиновых кислот, способных взаимодействовать с KSRP, и идентифицировали среди них H19 lncРНК. С использованием антител к KSRP было установлено, что этот белок непосредственно связывает H19 lncРНК в цитоплазме пролиферирующих недифференцированных клеток C2C12. Образующийся комплекс обладал способностью взаимодействовать с миогенин мРНК и вызывать ее деградацию. Поскольку белок миогенин является фактором транскрипции, специфичным для скелетных мышц и координирующим миогенез и репарацию мышечной ткани, то его недостаток приводил к сохранению клеток C2C12 в недифференцированном состоянии. Проведенные авторами эксперименты *in vivo* и *in vitro* показали, что активация протеинкиназы АКТ и фосфорилирование KSRP по остатку S193, приводило к его диссоциации из комплекса с H19 lncРНК, стабилизации миогенин мРНК и возобновлению процесса дифференцировки клеток C2C12. Аналогичное воздействие оказывала на клетки малая интерферирующая РНК (siРНК), которая на короткое время подавляла экспрессию H19 lncРНК и нарушала образование функционально активного комплекса KSRP—H19 lncРНК. Происходящее при этом накопление свободного KSRP приводило к ускорению созревания миогенных miРНК из их предшественников, что также способствовало дифференцировке клеток C2C12. Авторы предполагают, что H19 lncРНК функционирует в качестве каркаса для поддержания KSRP при его взаимодействии с миогенин мРНК, что позволяет оптимизировать АКТ-регулируемый контроль миогенеза.

С. П. Петухов

Полиспецифичные пирролизил-тРНК-синтетазы как продукты направленной эволюции

Polyspecific pyrrolysyl-tRNA synthetases from directed evolution. Li-Tao Guo, Yane-Shih Wang, Akiyoshi Nakamura, Daniel Eiler, Jennifer M. Kavran, Margaret Wong, Laura L. Kiessling, Thomas A. Steitz, Patrick O'Donoghue, Dieter Söll. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16724–16729.

Стандартная таблица генетического кода состоит из 64 триплетов для кодирования 20 аминокислот и 3 стоп-кодонов. Некоторые организмы, в том числе и человек, имеют расширенный генетический код из 21 или, в редких случаях, 22 аминокислот. Воспроизведенные в лаборатории системы трансляции, включающие в себя тРНК, аминоацил-тРНК синтетазы (AARS), факторы элонгации и рибосомы, позволили создать организмы с искусственным расширенным генетическим кодом: бактерии, дрожжи, клетки млекопитающих и даже животных, способных синтезировать белки с сайт-специфично расположенными неканоническими аминокислотами. Неканонические аминокислоты по структуре сходны с каноническими, и эндогенные РНК-синтетазы не всегда эффективно отделяют их от обычных аминокислот. Например, исследования влияния аналогов аминокислот на стенку бактерий показали, что многие неканонические аминокислоты были включены в создаваемые белки. При этом направленная эволюция в лаборатории приводит к образованию полиспецифичных РНК-синтетаз. Так, направленная эволюция AARS путем нескольких этапов позитивной и негативной селекции привела к созданию фермента, активного с неканоническими кислотами и неактивного с 20 каноническими. AARS катализирует двухэтапную реакцию: изначально аминокислотный субстрат активируется в реакции с АТФ, после чего аминоацил-аденилат становится субстратом для аминоацил-РНК. Созданная аминоациллизил-тРНК-синтетаза обладает в 30 раз большей эффективностью по сравнению с AARS, поскольку ускоряет оба эти этапа. Пирролизил тРНК-синтазы (PylRS) возникли как идеальные участники трансляции для обновления генетического кода. Различные варианты фермента облегчают включение более 100 неканонических аминокислот в белки. Анализ структурных и биохимических данных ацетил-лизил-тРНК синтетазы раскрыли молекулярную основу ее полиспецифичности, объясняющую повышенную активность и способность работать с разнообразным субстратом: она имеет различные места связывания для неканонических аминокислот, что позволяет работать быстрее за счет их одновременного связывания, но при этом менее специфично. Таким образом, был произведен успешный синтез белков из неканонических аминокислот, что расширяет возможности генной инженерии, потенциально позволяя создать полностью функциональные клетки и организмы из более чем 22 аминокислот с использованием полиспецифичных тРНК-синтетаз. Кроме того, полученные данные указывают на то, что селекция *in vivo* также не приводит к появлению наиболее специфичной тРНК-синтетазы. Предполагается, что точность трансляции станет доминирующим фактором в расширении генетического кода за рамки 20 аминокислот.

А.Ю. Ольховик

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Траектории видообразования и сопутствующая эволюция геномов у паразитических грибов

Trajectory and genomic determinants of fungal-pathogen speciation and host adaptation. Xiao Hu, Guohua Xiao, Peng Zheng, Yanfang Shang, Yao Su, Xinyu Zhang, Xingzhong Liu, Shuai Zhan, Raymond J. St. Leger, Chengshu Wang. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16796–16801.

Видообразование у грибов до сих пор изучено относительно слабо. Несомненно, у паразитических грибов основной движущей силой дивергенции служат отношения паразита с хозяином, приводящие в конце концов к смене последнего. В данной работе эти явления исследовались генетическими методами на примере энтомопатогенного рода *Metarhizium* (*Ascomycota*). Из семи изученных видов 1 паразитирует только на клопах, еще 1 — только на саранчовых (специалисты); 3 вида не имеют никакой специализации, паразитируя на насекомых, относящихся как минимум к 7 разным отрядам (генералисты); и 2 вида имеют ограниченный разброс хозяев, паразитируя в основном или на жуках, или на бабочках (промежуточное состояние). Анализ геномов всех 7 видов показал, что эволюция в этом роде шла в целом от специалистов к генералистам и была связана с эволюцией самих насекомых. Промежуточной стадией являются малоспециализированные виды с ограниченным кругом хозяев (*intermediate host range*). Выяснено, что специализация у этих грибов коррелирует с сохранением полового процесса и быстрой эволюцией аминокислотных последовательностей, а генерализация — с расширением некоторых семейств белков (особенно белков-рецепторов), перестройкой генома, утратой механизмов его защиты и обширным горизонтальным переносом генов. Виды-генералисты имеют значительно более широкий набор вторичных метаболитов. Для их геномов характерно большое количество дубликаций, встроенных мобильных элементов, псевдогенов. Что касается горизонтального переноса генов, то у видов-генералистов рода *Metarhizium* обнаружены гены бактерий, архей, членистоногих, позвоночных, высших растений. В основном это гены, кодирующие разнообразные ферменты метаболизма. Наконец, многие группы генов у грибов несут следы недавнего положительного отбора, приводящего к быстрой эволюции. Видам-специалистам (например, тому виду, который паразитирует только на саранчовых) тоже свойственна быстрая эволюция некоторых белков, но там она не сопровождается массовыми дубликациями и иными перестройками генома. Вместе с тем история рода *Metarhizium* противоречит старой гипотезе, согласно которой виды-специалисты должны быть более склонны к потере полового процесса, чтобы не разрушать удачно сложившиеся генные комбинации. В этом роде как раз у видов-специалистов половой процесс устойчиво сохраняется. В целом же полученные результаты подтверждают вполне классический взгляд: образование новых видов сопровождается положительным отбором, ведущим к быстрой эволюции белков, с последующим становлением репродуктивной изоляции.

С.А. Ястребов

Сохранность вирусных геномов в семисотлетних фекалиях оленей карибу, обнаруженных в субарктическом леднике

Preservation of viral genomes in 700-y-old caribou feces from a subarctic ice patch. Terry Fei Fan Ng, Li-Fang Chen, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16842–16847.

Вирусы способны заражать все клеточные формы жизни, однако описания древних автономных вирусных геномов по-прежнему немногочисленны. Вирусы, сохранившиеся в древних веществах, позволяют проследить их эволюцию во времени, а также оценить вирусное разнообразие прошлого. Но их изучение ограничено в связи с низкой концентрацией и плохой сохранностью вирусных частиц в древних биологических образцах. До настоящего времени список известных древних вирусов ограничивался РНК вируса гриппа эпидемии 1918–1919 гг., извлеченной из тканей легкого человека, сохранившихся в условиях вечной мерзлоты, РНК вируса табачной мозаики, обнаруженной в древних ледяных ядрах в Гренландии и некоторыми другими наименованиями. Определение характеристик древних вирусных гомологов современных вирусов позволит расширить наше представление об эволюции вирусов. Ледники альпийского типа представляют собой уникальные хранилища археологических артефактов и биологических образцов. Так, в горах Селвин (с.-з. часть Канады) были обнаружены фекалии оленей карибу (*Rangifer tarandus caribou*), находившиеся во льду в течение последних 5000 лет. Карибу посещали участки оледенения во время летних месяцев, что способствовало накоплению слоев фекального вещества. Таяние льда на ряде участков позволило выделить хорошо сохранившееся биологическое вещество. В обнаруженном материале ученым двух различных лабораторий удалось выявить, восстановить и охарактеризовать два вируса — кольцевую вирусную ДНК (aCFV) и фрагменты вирусной РНК (aNCV). Оценка содержания ДНК вируса и хозяина в криогенно-сохранившихся фекалиях травоядных животных осуществлялась с помощью метода метагеномного секвенирования. Филогенетический анализ показал, что aCFV находится в отдаленном родстве с геминивирусами, поражающими растения, и патогенами, заражающими грибы вида *Sclerotinia sclerotiorum*, а aNCV — с вирусами рода *Cripavirus*, заражающими насекомых. Согласно выдвинутой авторами гипотезе, данные вирусы попадали в организм оленей вместе с растительным материалом или со случайно оказавшимися на нем насекомыми. Для исследования тропизма восстановленного ДНК, вирус aCFV был введен в растение вида *Nicotiana benthamiana*. Установлено, что воссозданные ДНК способны к репликации и распространению в современных видах растений. Полученные данные свидетельствуют о том, что при постоянных условиях замораживания, инкапсулированные вирусные нуклеиновые кислоты могут сохраняться на протяжении веков. Поскольку изменение климата ускоряет таяние арктических льдов, вполне возможно, что древние вирусные частицы и соответствующие нуклеиновые кислоты могут оказаться в окружающей среде. Несмотря на то, что низкая температура может сохранить генетическую сигнатуру вирусов, до сих пор неизвестно, будет ли сохраняться их инфекционность. В случае если подобные вирионы являются инфекционными, их высвобождение может внести определенный вклад в разнообразие циркулирующих вирусов.

А.В. Моисеев

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Деградация двигательных паттернов в отсутствии проприорецептивной афферентации у мышей

Degradation of mouse locomotor pattern in the absence of proprioceptive sensory feedback. Turgay Akay, Warren G. Tourtellotte, Silvia Arber, Thomas M. Jessell. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16877–16882.

Для сложноорганизованной локомоции в любой среде обитания необходимы реципрокные взаимоотношения мышц сгибателей и разгибателей, наряду с сопоставлением взаимного расположения суставов в пространстве. В процессе эволюции сформировалась особая контролирующая система, способная группировать данные от различных видов рецепторов и индуцировать мышечный ответ, или же корректировать уже начатое движение. Показано, что главный компонент данной системы представлен пулом спинальных интернейронов. Пулы способны объединяться в большие группы и функционировать по типу генератора паттернов импульсной активности. Поскольку движения животных в однородной среде под воздействием константных факторов зачастую носят повторяющийся характер, данной системе интернейронов достаточно запустить движение и поддерживать периодичность импульсов. Механизм подобного рода осуществлен за счет проекций нейронов генератора паттернов на мотонейроны спинного мозга. Однако условия внешней среды в природе сложно считать однородными и константными, что подразумевает в себе необходимость корректировки двигательной программы. Данный процесс обеспечивается благодаря наличию большого числа рецепторов в коже и внутри мышц (проприорецепторов). Рецепторная афферентация поддерживает обратную связь, делая систему контроля за точностью движения высокоспецифичной, что было показано при исследовании локомоторной активности у мышей как при плавании, так и при беге. Мыши с генетически или биохимически ослабленной проприорецептивной передачей сигнала демонстрировали слабую активность локомоторного центра. Сопоставление информации от различных суставов и мышц, вовлеченных в движение, необходимо для функционирования центрального генератора паттернов для определения ритмичности движений и их временных характеристик. Чем сильнее развита афферентация, тем более тонкую настройку движения способны осуществить интернейроны спинного мозга. Мышечные веретена типов Ia и II оказывают существенное влияние на активность мышц-сгибателей, при этом избыточная активность данных веретен (вместе с повышенной активностью веретен типа Ib) осуществляет ключевое воздействие на интернейроны, определяющие активность мышц-разгибателей. Помимо регуляции мышечного тонуса, сенсорная обратная связь координирует расположение суставов друг относительно друга. При этом подобный механизм присутствует уже у насекомых. При тестировании мутантных мышей группы *Egr3* с ухудшенной активацией мышечных веретен было показано, что в тесте на бег для правильного позиционирования коленного и тазового суставов необходима также дополнительная афферентация от сухожильных органов Гольджи. Данное исследование позволяет пролить свет на функционирование локомоторного генератора паттернов, что важно для понимания механизмов двигательной активности.

А.Ю. Ольховик

Ионный канал A1 временного рецепторного потенциала сам по себе обладает холодовой и хемочувствительностью, которые проявляются как в присутствии, так и в отсутствии N-концевого домена анкириновых повторов

Human TRPA1 is intrinsically cold- and chemosensitive with and without its N-terminal ankyrin repeat domain. Lavanya Moparthi, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16943–16948.

Несколько представителей семейства ионных каналов временного рецепторного потенциала (TRPs) вовлечены в восприятие температуры. Однако было обнаружено, что только два из них, ментоловый рецептор TRPM8 и рецептор капсаицина TRPV1 крысы, сами по себе обладают чувствительностью к температуре. В 2003 г. исследователями было предложено, что TRPA1 мыши, характеристикой которого является наличие N-концевого домена анкириновых повторов (ARD), является сенсором пагубных холодовых стимулов. Было показано, что TRPA1 присутствуют в ноцицептивных (чувствующих болевые стимулы) сенсорных (афферентных) нейронах, а также что TRPA1, экспрессированные в клетках яичников китайского хомячка (CHO), обладали холодовой чувствительностью. Более того, gain-of-function-мутация (усиливающая функцию гена) канала TRPA1 являлась причиной развития семейного эпизодического синдрома, выраженного в холодовой гиперчувствительности, указывая на то, что каналу TRPA1 может быть присуща холодовая чувствительность. Оставалось неизвестным, однако, является ли TRPA1 холодовым сенсором сам по себе, т. е. в выделенном состоянии и в определенной среде. Авторами предложенной статьи были проведены выделение и очистка канала TRPA1 человека (hTRPA1) с последующим восстановлением его в билипидную мембрану и регистрацией одиночных каналов. Было обнаружено, что вероятность открытого состояния канала (OP) hTRPA1 возрастала при понижении температуры с 22 до 10 °С. Неожиданным для авторов явилось то, что чувствительность канала к понижению температуры сохранилась и после удаления ARD. Авторами было также показано, что активация канала hTRPA1 происходила при стимуляции химическими веществами: как электрофильными, такими как аллилизотиоцианат (AITC), который связывается с N-концевым сегментом hTRPA1, так и неэлектрофильными веществами, такими как ментол, который взаимодействует с пятым трансмембранным доменом канала. Термочувствительность канала hTRPA1 к химическим веществам не зависела от наличия ARD. На основе полученных результатов было заключено, что hTRPA1 сам по себе обладает холодовой и хемочувствительностью. Было предложено, что изменения конформации hTRPA1 вне N-концевого ARD при стимулировании холодом, электрофильными и неэлектрофильными веществами приводят к активации канала без необходимости во вторичных мессенджерах, таких как кальций, или в белках-посредниках.

Д.А. Лим

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Скоростная передача информации о запахе и восприятие ритма обонятельными рецепторными нейронами насекомых

High-speed odor transduction and pulse tracking by insect olfactory receptor neurons. Paul Szyszka, Richard C. Gerkin, C. Giovanni Galizia, Brian H. Smith. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16925–16930.

Сенсорные системы кодируют как статическое качество стимула (например, цвет или форма), так и его кинетику (например, скорость и направление). Ограничения, с которыми кинетика может быть воспринята, хорошо исследованы для зрения, слуха и осязания. Однако максимальное временное разрешение обонятельных систем точно не было определено. Как быстро может распознаться запах? Мы знаем, как быстро мы видим, но скорость восприятия запаха не известна, хотя считается, что это медленный процесс. Кроме того, восприятие запаха связано с последовательными дискретными носовыми вдохами. Запахи, переносимые сгустком воздуха, быстро разбиваются на тонкие струи, которые распространяются на короткие дистанции от источника запаха. Способность следить за временной структурой струй запаха является существенной для насекомых, потому что им необходимо выделять компоненты одновременно присутствующих запахов из разных источников. Однако не ясно, являются ли достаточно быстрыми передача сигнала и частота трекинга обонятельных рецепторных нейронов для того, чтобы можно было использовать высокочастотные компоненты информации, присутствующей в запахе. Поведение насекомых, связанное с восприятием запахов, заметно более устойчиво по сравнению с пространственной и временной вариативностью, присущей обонятельным стимулам. В данном исследовании определялись границы временного разрешения восприятия запахов у насекомых. Эксперименты были проведены на взрослых аргентинских тараканах (*Blaptica dubia*) обоего пола, на взрослых мадагаскарских шипящих тараканах (*Gromphadorhina portentosa*) обоего пола, на взрослых самцах саранчи (*Schistocerca americana*), на взрослых самках медоносной пчелы (*Apis mellifera*) и самцах мотыльков (*Manduca sexta*) в возрасте 3–8 дней. Насекомым подавались запахи с определенным высокочастотным ритмом, при этом измерялись сенсорный ответ антенн. Было установлено, что скорость передачи сигнала и восприятие ритма обонятельных рецепторных нейронов выше, чем считалось ранее. Как только запах попадал на граничный слой антенны, передача запаха происходила за период меньший, чем 2 мс. Временное разрешение восприятия ритмичного запахового стимула составляло более, чем 100 Гц. Таким образом, обонятельные рецепторные нейроны могут отслеживать очень короткие стимулы, например, в случае, когда антенна попадает в узкую струю запаха. Полученные результаты демонстрируют новую верхнюю границу кинетики восприятия запаха обонятельными рецепторными нейронами насекомых, а также задержку начального момента передачи обонятельного сигнала. Обнаруженное высокое временное разрешение может способствовать выделению отдельных компонентов в фоновых запахах. Эти данные могут иметь значение для изучения клеточных процессов, лежащих в основе восприятия, для экологии, а также для технологии развития быстрых сенсоров.

О.Е. Сварник

В растениях *Arabidopsis* Nер1-подобные белки из трех царств жизни действуют в качестве ассоциированных с микробом молекулярных паттернов (MAMP)

Nep1-like proteins from three kingdoms of life act as a microbe-associated molecular pattern in *Arabidopsis*. Stan Oome, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16955–16960.

Иммунный ответ у растений обычно начинается с опосредованного рецепторами обнаружения чужеродных молекул, которые, как правило, являются консервативными среди различных классов микроорганизмов, как патогенных так и непатогенных. Эти молекулы выступают в качестве ассоциированных с микробом молекулярных паттернов (MAMP). После их восприятия растением, молекулы MAMP запускают основные иммунные ответы, такие как биосинтез этилена, производство активных форм кислорода, выделение антимикробных соединений, а в некоторых случаях запрограммированную смерть клетки. В совокупности эти реакции являются частью системы сопротивляемости растений действию неадаптированных патогенов (MAMP-индуцированный иммунитет, МТИ). Молекулы, MAMP, микробов инфицирующих растения описаны для бактерий, грибов и оомицетов. Пептидные фрагменты семейства Nер1-подобных белков (NLP) могут вызывать некроз тканей растения и инициировать производство этилена. (Nep1)-подобные белки секретируются в целом ряде микроорганизмов, ассоциированных с растениями. Они лучше всего изучены в двудольных растениях из-за их цитотоксичности, которая приводит к индукции быстрого некроза тканей и целому ряду других иммунных реакций растения. Биотрофный возбудитель ложной мучнистой росы *Hyaloperonospora arabidopsidis* кодирует 10 различных нецитотоксичных белков семейства NLP (HaNLP), которые не вызывают некроз. Авторы статьи на растениях *Arabidopsis thaliana* обнаружили, что эти нецитотоксичные белки NLP, действуют как мощные активаторы иммунной системы растений. Они показали, что эктопическая экспрессия гена HaNLP3 (экспрессия гена в ткани, в которой в обычных условиях он не экспрессируется) в *Arabidopsis* инициирует невосприимчивость к *H. arabidopsidis*, активирует экспрессию большого набора генов, связанных с защитными реакциями. Это приводит к снижению роста растения, что, как правило, связано с резким повышением иммунитета. Проведенные авторами N- и C-концевые делеции белка HaNLP3, а также аминокислотные замены, точно указали на небольшую центральную область белка, которая необходима, чтобы активировать иммунные реакции. Авторы считают, что белок HaNLP3 действует в качестве ассоциированного с микробом молекулярного паттерна (MAMP). Это предположение было подтверждено авторами в экспериментах с помощью синтетического пептида. Этот пептид состоял из 24 аминокислотных остатков, 24-аа. Он был получен из центральной части белка HaNLP3 и соответствующей консервативной области, белков NLPs типа 1, которая участвует в инициации производства этилена, известный отклик MAMP. Авторы подчеркивают поразительный факт, что соответствующие 24-аа пептиды грибковых и бактериальных белков NLPs типа 1 также были в состоянии инициировать иммунитет в растениях *Arabidopsis*. По мнению авторов выявленное ими широкое филогенетическое распределение белков NLP типа 1 делает это семейство белков первым семейством MAMP, обнаруженным в трех различных царствах жизни.

С.К. Жармухамедов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Специфичность функций сигнальной системы Wnt в раннем развитии морского ежа

Specific functions of the Wnt signaling system in gene regulatory networks throughout the early sea urchin embryo. Miao Cui, Natnaree Siriwon, Enhu Li, Eric H. Davidson, and Isabelle S. Peter. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. E5029–E5038.

Сигнальный путь Wnt участвует в контроле дифференцировки клеток на протяжении всего эмбрионального развития. Исследователи из Калифорнийского технологического института в Пасадене заинтересовались работой включающих Wnt генных сетей (gene regulatory networks, GRNs) у иглокожих на стадиях, предшествующих гаструляции. У иглокожих генные сети, управляющие развитием, в целом изучены достаточно хорошо, и на эти данные можно было опереться при более тонком анализе. В раннем зародыше морского ежа была изучена экспрессия 5 генов семейства Wnt и еще 7 генов, относящихся к другим семействам, но связанных с Wnt через регуляцию экспрессии. Изученный период охватил первые 30 ч онтогенеза ежа. Для всех 12 генов была описана как экспрессия в разных областях зародыша, так и динамика этой экспрессии во времени, причем источники сигнальных молекул устанавливались с точностью, достигающей до отдельных клеток. Для исследования функций сигнального пути Wnt был также применен специфический ингибитор, блокирующий на ранних стадиях развития секрецию его лигандов. Показано, что роль лигандов разных генов семейства Wnt отличается, несмотря на частичное пространственное перекрывание областей их экспрессии. Специфичность проявляется как в областях активности, так и в наборе генов, на экспрессию которых белки Wnt влияют. В целом можно сказать, что функции ранней экспрессии Wnt сводятся к регуляции 3 аспектов эмбрионального развития: 1) обширная активация генных сетей, контролирующая развитие энтодермы; 2) региональная спецификация прилегающей полосы эктодермы; 3) установление границ апикальной нейрогенной зоны, в которой закладывается личиночный первичный мозг. Впрочем, некоторые из энтодермальных клеток, дифференцировка которых в начале запускается путем Wnt, впоследствии дают начало и мезодерме. А вот в большей части эктодермы, за исключением апикальной непосредственно прилегающей к энтодерме узкой зоны, Wnt не экспрессируется. Искусственное выключение сигнализации Wnt нарушает развитие как энтодермы, так и мезодермы. Вся Wnt-регуляция в раннем зародыше — ближнего действия, иногда она даже является аутокринной. Заодно установлено, что активность факторов, запускающих экспрессию Wnt-генов, в свою очередь зачастую привязана к определенным областям зародыша, так что работа пути Wnt через прямые и обратные связи «вписывается» в специфические региональные генные сети. Эта специфичность представляет собой в известной мере загадку, которую тонкий анализ функционирования генных сетей позволяет постепенно решать.

С.А. Ястребов

Влияние патогенного гриба *Batrachochytrium dendrobatidis* на микробиом кожи лягушек

The pathogen *Batrachochytrium dendrobatidis* disturbs the frog skin microbiome during a natural epidemic and experimental infection. Andrea J. Jani, Cheryl J. Briggs. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. E5049–E5058.

Патогенные микроорганизмы, поражающие животных, как правило, вступают во взаимодействия с живущими на тех же хозяевах в норме симбиотическими микробными сообществами. Микробиом хозяина может ограничить инфекцию, но возможен и обратный случай, когда инфекция вторгается в хозяйский микробиом, нарушая его функционирование. Американские ученые исследовали влияние паразитического хитридиевого гриба *Batrachochytrium dendrobatidis* на микробиом кожи лягушки *Rana sierrae*. У вида известны частые эпизоотии хитридиомикоза, которые даже представляют угрозу его численности. Методика была комбинированной: изучение популяции диких лягушек сочеталось с лабораторными опытами. Для диких лягушек была показана сильная корреляция между степенью зараженностью *Batrachochytrium dendrobatidis* и таксономическим составом микробиома кожи. Больше всего страдают представители групп *Betaproteobacteria*, *Gammaproteobacteria* и *Actinobacteria*. Показано, что одни и те же роды бактерий в разных популяциях лягушек реагируют на зараженность *Batrachochytrium* одинаковым образом. Продолжение анализа в лаборатории, где лягушек заражали грибом уже искусственно, показало, что реакция микробиома кожи неоднозначна: есть и такие роды бактерий, обилие которых при заражении *Batrachochytrium* даже увеличивается. В частности, есть два рода бета-протеобактерий, которые явно более многочисленны на зараженной грибом коже, чем на незараженной; причины этого пока непонятны, но нуждаются в выяснении. Кроме того, была изучена временная динамика микробиома кожи в зараженной популяции и показано, что обилие разных бактерий существенно зависит от стадии заражения. Отдельное сопоставление показало, что серии результатов как по относительному обилию, так и по динамике всех основных групп бактерий на коже зараженных лягушек совпадают для полевых условий, с одной стороны, и для лабораторных — с другой. Тяжесть заражения (независимо от стадии) тоже влияет на структуру микробиома, причем это не связано с защитным эффектом бактерий, судя по тому факту, что в одной из исследованных природных популяций зараженность *Batrachochytrium* приближалась к 100%. Между тем эта болезнь достаточно опасна — грибок нарушает осмотическое равновесие в организме лягушки, что приводит к высокой летальности. Таким образом, подтверждается, что инфекционные агенты и микробиом хозяина взаимодействуют в обе стороны: микробиом может препятствовать инфекции (это известно относительно давно), но и сам меняется под действием инфекции; это два самостоятельных процесса.

С.А. Ястребов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Опосредованное интерференцией формирование синаптомемного комплекса с обозначенным местом возникновения кроссинговера

Interference-mediated synaptonemal complex formation with embedded crossover designation. Liangran Zhang, Eric Espagne, Arnaud de Muyt, Denise Zickler, Nancy E. Kleckner. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. E5059–E5068.

Различные пространственные структуры возникают как в биологических, так и в небологических системах. Явление перекреста в процессе рекомбинации хромосом возникает в разных местах в различных мейотических ядрах. Тем не менее, возникновение кроссинговера в одной позиции уменьшает вероятность, что другой будет происходить где-то поблизости (явление интерференции). В результате такие перекресты хромосом, как правило, равномерно распределены в пространстве. В данной работе авторы показали, что такое классическое подавление кроссинговера является частью более обширной программы, которая одновременно определяет расстояние между сайтами формирования синаптомемных комплексов (synaptonemal complex, SC), возникающих между гомологичными хромосомами во время мейоза. Авторы проанализировали события, происходящие с хромосомами на стадии формирования филаментов в процессе мейоза у гриба *Sordaria macrospora*. У *S. macrospora* мейоз проходит по канонической программе, что обеспечило исследователей подробными данными о процессе рекомбинации и формировании синаптомемного комплекса, полученными в результате ультраструктурного анализа с серийной 3D реконструкцией и общеклеточного анализа флуоресцентных сигналов во время формирования рекомбинантных комплексов и SC в течение профазы мейоза. Авторы статьи обнаружили сайты образования синаптомемных комплексов, регулярно распределенные в пространстве вдоль хромосом, при этом их подмножество включает в себя сайты возникновения кроссинговера. Такая модель предполагает, что синаптомемный комплекс формируется регулярно по всей длине хромосомы, как требуется для поддержания гомологичного спаривания хромосом, и одновременно происходит кроссинговер, локально внедренный в структуру синаптомемного комплекса, что необходимо как для рекомбинации ДНК, так и для формирования хиазмы. Далее авторы исследовали возможный сценарий, в результате которого мог возникнуть подобный паттерн распределения. Такой паттерн возникает только в течение зиготены первой профазы мейоза. В результате детального анализа авторы пришли к выводу, что возникновение синаптомемного комплекса со встроенным обозначением места будущего кроссинговера происходит с помощью единого процесса, опосредованного интерференцией, т.е. процесса, который включает в себя распространение интерферирующего сигнала. Такая модель представляет процесс кроссинговера в контексте целой хромосомы, без привязки к сайтам рекомбинации, как считалось ранее. В этой модели передача информации происходит через структурные особенности хромосомы, а не только с помощью белковых комплексов рекомбинации. Данная авторская модель может быть обобщена для использования у различных типов родственных и/или частично перекрывающихся паттернов, в двух или нескольких измерениях и для любого типа объекта.

Л.А. Шустикова

Одиночные мутации в гене *sasA* восстанавливают эквивалентные циркадные свойства у клеток с удаленным геном $\Delta cikA$

Single mutations in *sasA* enable a simpler $\Delta cikA$ gene network architecture with equivalent circadian properties. Ryan K. Shultzaberger, Joseph S. Boyd, Takeo Katsuki, Susan S. Golden, Ralph J. Greenspan. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. E5069–E5075.

Сложные клеточные фенотипы зависят от лежащей в их основе большой сети генов взаимодействий. В данной работе авторы попытались понять, как генотип определяет фенотип на примере сети взаимодействий генов циркадных ритмов у цианобактерий. Гистидинкиназа *CikA* (circadian input kinase A) цианобактерии *Synechococcus elongatus* PCC 7942 важна как для синхронизации циркадных ритмов с циклами внешней среды, так и для передачи информации о времени между осциллятором (белки *KaiA*, *KaiB*, *KaiC*) и глобальным регулятором транскрипции *RpaA* (regulator of phycobilisome-associated A). Авторы статьи показали, что нокаут гена *cikA* приводит к сильно измененному, но остающемуся ритмическим, циркадному фенотипу (циркадный ритм на ~2,5 часа короче и с уменьшенной амплитудой). Кроме того, бактериальные клетки, лишенные *cikA*, теряют свою способность к сбросу фазы после пяти часов темного периода, что говорит о том, что *CikA* вовлечен в работу осциллятора. Авторы были заинтересованы в выявлении супрессорных мутаций, которые смогли бы компенсировать фенотипические последствия от удаления гена *cikA*. Авторами статьи были обнаружены две независимые мутации в гене *SasA* (*Synechococcus adaptive sensor A*), которые приводят к фенотипу с практически ритмом генной экспрессии бактерий дикого типа: точечная мутация в предполагаемом домене АТФазной активности, которая меняет остаток тирозина в положении 290 на остаток гистидина (Y290H) и замена одного основания выше домена АТФазной активности, которая меняет пролин в положении 263 на лейцин (P263L). Удаление гена *sasA* у нокаутных по *cikA* клеток привело к возникновению аритмического фенотипа. Это указывает, что простой инактивации белка *SasA* недостаточно для восстановления нормального циркадного ритма. Ранее было показано, что белки *SasA* и *CikA* производят антогонистический эффект на фосфорилирование регулятора транскрипции *RpaA*. Авторы показали, что мутанты *SasA* Y290H и P263L демонстрируют нормальное фосфорилированное состояние *RpaA* в клетках с нокаутом *cikA*. В дополнение, эти мутации восстанавливают способность сброса таймера после короткого темного периода, что предполагает прямое взаимодействие *SasA* с *KaiC*. Авторы полагают, что мутации в *SasA* восстанавливают свойства фенотипа дикого типа (период и амплитуду) путем изменения эффективности автофосфорилирования *SasA*, которое впоследствии модулирует фосфорилирование *RpaA* и циркадную регуляцию экспрессии генов. Таким образом, данная работа показывает, насколько легко сеть генетических взаимодействий может адаптироваться к различным условиям генетической нестабильности.

Л. А. Шустикова

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Бактерии в жабрах как основа новой пищеварительной стратегии питающихся древесиной моллюсков

Gill bacteria enable a novel digestive strategy in a wood-feeding mollusk. Roberta M. O'Connor, Jennifer M. Fung, Koty H. Sharp, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. E5096–E5104.

Бактерии играют множество ролей в пищеварительной системе животных, в том числе обеспечивают их важными для пищеварения ферментами. Как правило, сложные сообщества бактерий находятся в просвете кишечника в непосредственном контакте с поглощаемыми веществами, которые они помогают переваривать. В работе представлена ранее не описанная пищеварительная стратегия морских двустворчатых моллюсков *Bankia setacea*, у которых пищеварительные бактерии располагаются в удаленном от кишечника месте. Эти моллюски, также широко известные как корабельные черви, наносят значительный ущерб деревянным конструкциям, находящимся в морской и солоноватой воде, в том числе судам, катерам, причалам и рыболовному снаряжению. Тем не менее, они также очищают судоходные воды от древесного мусора, превращая его в более легко усваиваемую биомассу. Известен как минимум один вид корабельных червей, способный к росту и размножению, который использует древесину в качестве единственного источника пищи. В отличие от своих наземных аналогов — как травоядных, так и хищников — у моллюсков *B. setacea* отсутствует какая-либо заметная микрофлора в слепой кишке — отсеке кишечника, ответственном за переваривание древесины. Необходимые для пищеварения эндосимбиотические бактерии находятся внутри специализированных клеток в жабрах. В рамках проведенного исследования продемонстрировано, как это сравнительно простое бактериальное сообщество синтезирует разрушающие древесину ферменты, которые впоследствии избирательно доставляются из жабр в кишечник. По мнению авторов, транспортировка фермента между этими двумя тканями может осуществляться по протоку, расположенному вдоль внутренней поверхности афферентной жаберной вены. Рассматриваемая стратегия дистанционного образования ферментов позволяет моллюскам *B. setacea* поглощать высвобождаемые из древесины сахара без конкуренции со стороны эндогенной микрофлоры кишечника. Таким образом, пищеварительная система корабельных червей способна естественным образом определять ферменты эндосимбионтов, наиболее подходящие для разложения лигноцеллюлозного сырья без вмешательства со стороны других микробных белков. Выявленная пищеварительная стратегия позволила выделить комбинацию ферментов, минимально необходимую для полноценного разрушения древесины. Дальнейшее исследование процесса пищеварения корабельных червей потенциально может оказать существенное положительное влияние на отрасли, в которых происходит преобразование древесины и прочей растительной биомассы в возобновляемые виды топлива, продукцию тонкой химии, продукты питания, корма, текстиль, а также изделия бумажной промышленности.

А.В. Моисеев

Зрительный поток настраивает ретинотопическую карту посредством трансформации зрительной информации из пространственной формы во временную и обратно

Optic flow instructs retinotopic map formation through a spatial to temporal to spatial transformation of visual information. Masaki Hiramoto, Hollis T. Cline. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. E5105–E5113.

В зрительной системе сенсорный мир проецируется на плоскости ганглиозных клеток сетчатки. Эта репрезентация затем передается в центральную нервную систему через пространственное распределение аксонов сетчатки в области-мишени. Широко распространено мнение, что молекулярные метки направляют аксоны сетчатки приблизительно в регионы вдоль rostro-каудальной оси. Затем зависящие от активности механизмы уточняют эту грубую карту. Топографические карты сенсорного мира распределены по всему мозгу. Эти карты являются важными, поскольку они обеспечивают передачу информации внутри и между областями мозга. Они пластичны и отзываются на изменения сенсорного входа. Однако как сенсорный опыт создает ретинотопическую организацию, не ясно. У животных с прямонаправленной локомоцией доминирующий в передне-заднем направлении зрительный поток активирует ганглиозные клетки сетчатки в стереотипном височно-носовом порядке. В данной работе исследовались локализация и структурная пластичность тектофугальных ветвлений аксонов для оценки уточнения карты *in vivo*. Эксперименты проводились на головастиках, которым предъявлялись движущиеся полоски. Было установлено, что у молодых головастиков тектофугальные входы существенно перекрываются и ретинотопической организации не обнаруживается. Затем при стимуляции движущимися в передне-заднем направлении объектами происходит формирование организованной ретинотопической карты. При этом движение объектов в задне-переднем направлении не создает ретинотопической организации. Можно предположить, что последовательная активация ганглиозных клеток сетчатки вдоль височно-назальной оси обеспечивает информацию, которая является критической для ретинотопической организации. Для большего контроля временной организации конвергентных тектофугальных входов использовали головастиков с индуцированным бинокулярным входом в покрывку, а затем последовательно стимулировали левый и правый глаз с межстимульными интервалами от 15 до 100 мс. Визуализация показала, что время активности в конвергентных тектофугальных входах определяет позицию аксона вдоль rostro-каудальной оси покрывки. Аксоны, стимулированные на 15–50 мс раньше, чем конвергентные входы от другого глаза, смещают свою позицию, так что проекции приходят в относительно более ретроальное положение в покрывке, чем это наблюдается для более поздно стимулированных аксонов. Т. о., в данном исследовании показано, что временная последовательность активности сетчатки, контролируемая естественным зрительным потоком, создает ретинотопическую организацию, регулируя динамику ветвления аксонов. Неестественная последовательность активности сетчатки предотвращает формирование и уточнение карты. Это исследование демонстрирует, что трансформация зрительной информации из пространственной во временную, а затем в пространственную контролирует зависимую от опыта пластичность топографической карты. Этот организационный принцип, вероятно, может быть применим и к другим сенсорным модальностям и проекциям в мозге.

О.Е. Сварник

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

В ударном метеорите обнаружен бриджманит — самый распространенный минерал на Земле

Discovery of bridgmanite, the most abundant mineral in Earth, in a shocked meteorite. Oliver Tschauner, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6213. P. 1100–1102.

Ударные метеориты, подвергшиеся воздействию высоких давлений и температур во время столкновения с другими космическими телами, часто содержат минералы, характерные только для глубинных частей мантии Земли. На основе сейсмических данных и экспериментов с высокими давлениями и температурами ученым давно известно, что большая часть нижней мантии состоит из (Mg,Fe)SiO₃-перовскита, образовавшегося при распаде на глубинах более 660 км породообразующего (Mg,Fe)SiO₄ на (Mg,Fe)O периклаза и минерал состава (Mg, Fe)SiO₃ перовскитоподобной кристаллической структуры, условно названный «силикат-перовскитом». Минерал может оставаться стабильным вплоть до глубины 2900 км, до границы раздела нижней мантии и ядра, составляя, таким образом, около 38% объема нашей планеты. Несмотря на то, что в течение многих десятилетий этот самый распространенный на Земле минерал был предметом многих экспериментов и теоретических работ, до сих пор в распоряжении ученых не было природного материала, отвечающего ему по составу и структуре. В связи с этим было невозможно провести химический, структурный и петрографический анализы природного (Mg,Fe)SiO₃-перовскита, а у Международной минералогической ассоциации не было оснований для присвоения имени минералу. В работе сообщается о долгожданном открытии в составе хондритового метеорита Тенхам (Tenham L6), упавшего в Австралии в 1879 г., минерала со структурой (Mg,Fe)SiO₃-перовскита. Он присутствует там в прожилках, сформировавшихся при столкновении космических тел, когда могли возникнуть достаточно высокие температуры и давления, соответствующие условиям появления этой фазы. Теперь стало возможным описать подробно все его свойства и дать название минералу. По составу минерал отвечает формуле MgSiO₃ и обладает орторомбической перовскитоподобной кристаллической структурой ABO₃-типа. Минерал зарегистрирован Международной минералогической ассоциацией под названием бриджманит. Он назван в честь Перси Бриджмена (1882–1961), американского ученого, получившего в 1946 г. Нобелевскую премию по физике за фундаментальный вклад в физику высоких давлений. Условия образования бриджманита соответствуют давлению около 24 ГПа и температуре 2300 К. Главной особенностью минерала является то, что он остается стабильным только при очень высоких температурах и давлении, а при атмосферных условиях быстро переходит в форму стекла, что делает невозможным его обнаружение в условиях поверхности Земли. Что касается ударного метеорита, то в момент ударного события температура и давление были достаточно высокими для образования бриджманита, а последующий переход к условиям окружающей среды был настолько быстрым, что это кинетически заблокировало реакцию распада минерала. Открытие бриджманита несомненно является крупным научным событием, завершающим полувековой период поисков природного минерала, отвечающего по составу и структуре основной массе нижней мантии, а значит, и основной массе нашей планеты в целом.

В.В. Стрекопытов

Увеличение антропогенного азота в северной части Тихого океана

Increasing anthropogenic nitrogen in the North Pacific Ocean. Il-Nam Kim, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6213. P. 1102–1106.

Темпы осаждения химического азота (соединения NO_y + NH_x, а также растворимые органические формы) из атмосферы в воды Мирового океана за последние 100 лет увеличились более чем в 2 раза. На сегодняшний день объем осаждения атмосферного азота в глобальном масштабе всего вдвое меньше объема N₂, производимого в процессе океанской азотфиксации. Особенно заметен рост осаждения атмосферного азота в сев. части Тихого океана, что связано с антропогенным фактором резкого роста численности населения и промышленного производства в странах сев.-вост. Азии. Перенос антропогенного азота с континента в открытый океан осуществляется атмосферным путем благодаря преобладающим в регионе западным ветрам. Наиболее высокие темпы накопления избыточного азота в верхних слоях океана по отношению к фосфатам (около 0,24 мкмоль/кг в год) были зафиксированы непосредственно около побережья Азии, т. е. вблизи его континентального источника, с последующим уменьшением в вост. направлении. При этом содержание и распределение избыточного N в океане находится в соответствии с объемами и местами осаждения атмосферного N, а его рост не сопровождается соответствующими изменениями концентраций растворенного O₂ или P, т. е. исключается предположение о том, что причиной этого увеличения является усиление процессов азотфиксации в регионе. Кроме того, азотфиксация привела бы к увеличению концентраций N в более глубоких слоях океана, а мы имеем дело именно с обогащением азотом приповерхностных слоев. Ранее признавалось, что избыточный химически активный азот, осаждающийся из атмосферы, может привести к изменению цикла азота в верхних слоях океана и к нарушениям в биологической продуктивности, однако считалось, что эти изменения будут незначительными и ограничатся только прибрежной полосой и акваториями окраинных морей. Авторы исследования провели ретроспективный анализ результатов замеров концентраций N и P в верхних слоях сев. части Тихого океана за последние несколько десятилетий и сделали вывод, что антропогенное воздействие уже привело к нарушению цикла азота в открытом океане. Для сравнения, в юж. части Тихого океана, где нет активного роста темпов выброса антропогенного N, не фиксируется и рост его концентраций в поверхностных водах океана. Учитывая то, что в ближайшем будущем рост темпов выброса антропогенного N в странах с.-в. Азии продолжится, а следовательно, продолжится и рост объемов осаждения N из атмосферы, это может привести к увеличению внутреннего производства N₂O в этом азот-лимитированном морском бассейне, что в долгосрочном периоде приведет к превращению сев. части Тихого океана из азот-лимитированной экосистемы в фосфор-лимитированную, к нарушению структуры фитопланктонного сообщества, а затем, и к изменению всей экосистемы региона. Если подобные тенденции изменений будут зафиксированы для других крупных океанских бассейнов, можно будет говорить об еще одном глобальном процессе изменения экосистемы Земли.

В.В. Стрекопытов

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

Причины эволюции Эль-Ниньо за последние 21 тыс. лет

Evolution and forcing mechanisms of El Niño over the past 21,000 years. Zhengyu Liu, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7528. P. 550–553.

Явление Эль-Ниньо, или Южной Осцилляции (ENSO), является важнейшим природным фактором, определяющим характер межгодовых колебаний климата Земли. Однако его связь с общим процессом глобального потепления пока до конца не определена. Чтобы понять, как меняется характер ENSO под воздействием внешних климатических и других факторов, авторами был проведен ретроспективный анализ этого явления с привлечением палеоклиматических данных и использованием имитационного моделирования. Палеоклиматические данные показывают, что характер ENSO претерпел значительные изменения со времен последнего ледникового максимума, имевшего место 21 тыс. лет назад, а существенное усиление Эль-Ниньо произошло в последние 6 тыс. лет. Ранее для оценки характера временной эволюции ENSO использовались лишь упрощенные имитационные модели или данные моментальных экспериментов. Авторы впервые использовали для анализа ENSO временную связанную модель общей циркуляции (МОЦ), в которой на отрезке времени в 21 тыс. лет учитывалось влияние таких факторов, как содержание парниковых газов в атмосфере, изменение орбитальных параметров Земли, сброс талых вод периодов дегляциации (отступления ледников), изменение ледникового покрова. Как и большинство предыдущих палеореконов ENSO, исследование подтвердило обусловленное изменением орбитальных параметров усиление ENSO в голоценовую эпоху, что, в свою очередь, выразилось в усилении положительной обратной связи в системе океан-атмосфера. В период раннего отступления ледников характеристики ENSO резко поменялись в ответ на сброс большого количества талых вод в океан, что в результате привело к нарушению Атлантической меридиональной циркуляции (АМОС) и изменению годового экваториального цикла. Повышение концентраций CO₂ в атмосфере, приуроченное к периодам дегляциации, как правило, приводит к ослаблению ENSO, а с периодами роста ледникового покрова связана его интенсификация. На примере тропической зоны Тихого океана показано, что среднегодовая температура поверхности океана напрямую коррелирует с содержаниями CO₂ в атмосфере, а анализ изменений меридионального градиента температур в восточной Тихом океане позволяет отследить такое событие, как сброс талых вод и результирующее изменение АМОС, что позволяет рассматривать эти температурные параметры в качестве прокси-данных (косвенных индикаторов палеоклимата). Противонаправленным действием на ENSO двух факторов, роста CO₂ в атмосфере и роста ледникового покрова в полярных областях, объясняется тот факт, что один и тот же орбитальный фактор (рост прецессии земной оси) в голоцене вызвал мощный всплеск ENSO, а в период последнего ледникового максимума не оказал заметного влияния на магнитуду Эль-Ниньо. Это важный вывод для понимания характера изменения ENSO в прошлом и прогнозирования этого явления в будущем. Однако в силу большого набора комплексных факторов влияния и неоднозначной ответной реакции ENSO, не все выводы, обозначенные в работе, стоит воспринимать как окончательные, а, скорее, как предположительные, требующие дальнейшей проверки.

В.В. Стрекопытов

Поверхностное излучение в дальнем инфракрасном диапазоне и климат

Far-infrared surface emissivity and climate. D. R. Feldman, W. D. Collins, R. Pincus, X. Huang, X. Chen. PNAS. 2014. Vol. 111. No 46. P. 16297–16302.

Излучение земной поверхности играет важную роль в воздействии на климат. Большая часть спектра этого излучения (99%) лежит в диапазоне длин волн от 5 до 100 мкм. Тем не менее, количество спектральных измерений земного излучения для длин волн в диапазоне от 15 до 100 мкм, т.е. для так называемого дальнего инфракрасного (ИК) диапазона, весьма невелико. В этой статье авторы, несмотря на отсутствие исчерпывающих данных измерений, показали, что важно учитывать влияние излучательной способности поверхности Земли в дальнем ИК диапазоне на климат. Было показано, что такие параметры, как температура поверхности, скорости охлаждения и области мерзлоты чувствительны к дальнему ИК излучению. Так же было показано, что значительно меньшая излучательная способность поверхностей океанов и пустынь в этом диапазоне, по сравнению с излучательной способностью поверхностей снега и морского льда, представляет собой возможный механизм дополнительного нагрева горных областей в высоких широтах. Меньшая интенсивность излучения в дальнем ИК диапазоне ведет к уменьшению скоростей охлаждения за счет оттока тепла посредством излучения в космос и увеличению температуры излучающей поверхности. Для моделирования эволюции климата с учетом поверхностного излучения в дальнем ИК диапазоне авторы использовали несколько хорошо зарекомендовавших себя методов радиационного переноса и систему прогнозирования эволюции климатических характеристик Земли. Несмотря на отсутствие использования спектральных данных излучения в климатических моделях, авторы сделали их оценки. Оказывается, что учет разницы между предположениями, которые были заложены в климатическую модель Земли, и действительными значениями, основанными на литературных данных об эффективности теплового излучения в дальнем ИК диапазоне, приводит к существенным различиям климатических характеристик. Для горных областей различие в распределении поверхностной температуры, интенсивности длинноволнового излучения и областей мерзлоты достигает 2°, 10 Вт/м² и 15% соответственно всего за 25 лет. Локальные отличия двух моделей приводят к тому, что среднегодовые доли морского льда и снега увеличились на 10% и 15% соответственно при систематическом уменьшении степени промерзания поверхности в высоких широтах северного полушария. Также показано, что значительная разница в эффективности теплового излучения в дальнем ИК диапазоне с поверхностями океана и морского льда, может привести к уменьшению скорости охлаждения во время полярной зимы областей, в которых недавно растаял морской лед. Это, в свою очередь, может обеспечить еще один механизм положительной обратной связи в изменении полярного климата. С помощью спектральных измерений можно исследовать эффективность поверхностного излучения в дальнем ИК диапазоне, но пока таких исследований не проводилось.

А.Е. Щеголев

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

Дистальный перенос растворенного гидротермального железа в глубинных водах юга Тихого океана

Distal transport of dissolved hydrothermal iron in the deep South Pacific Ocean. Jessica N. Fitzsimmons, Edward A. Boyle, William J. Jenkins. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16654–16661.

Известно, что низкие концентрации микроэлементов Fe в морской воде ограничивают первичное образование и связывание азота в водах Мирового океана на региональном уровне. Важной задачей является определение источников поступления и осаждения растворенного в морской воде железа (dFe), входящего в том числе в состав микроэлементов, необходимых для питания поверхностного планктона. Как следствие, распределение dFe в океане может иметь опосредованное влияние и на глобальные климатические изменения как в настоящее время, так и в прошлом, т. к. dFe участвует в метаболизме фитопланктона, ассимилирующего углерод из морской воды. До последнего времени в качестве основных источников dFe упоминались атмосферная пыль и стоки континентальных окраин, а расположенные в зонах срединно-океанических хребтов и поднятий многочисленные гидротермальные жерла (так называемые «черные курильщики») не рассматривались в качестве значимого источника dFe, т. к. считалось, что основная масса гидротермального Fe осаждается в непосредственной близости от самих жерл. Однако основанная на исследовании абиссальных зон повышенной концентрации dFe так называемая гипотеза жерл просачивания утверждает, что часть гидротермального Fe остается в растворенной фазе, внося существенный вклад в запасы dFe вод Мирового океана. В работе впервые приведены данные замеров содержаний частиц dFe размером менее 0,4 мкм в абиссальных водах ю.-в. и ю.-з. частей Тихого океана, где на глубинах около 2 км были зафиксированы значения $dFe=1,0-1,5$ нмоль/кг, что на 0,4–0,9 нмоль/кг больше типичных для этих зон значений. Было установлено, что повышенные концентрации dFe связаны с производными гидротермальных источников. Доказательством является корреляция содержаний dFe с первичным 3He ($dFe:^3He=0,9-2,7 \times 10^6$) и с растворенным в воде Mn. При этом dFe гидротермального происхождения фиксировалось на расстоянии в тысячи км от известных в регионе гидротермальных жерл, что говорит об имеющих место мощных процессах дистального переноса dFe от источников к периферии. Также зафиксировано закономерное фракционирование гидротермального Fe и переход его от раствора (размер частиц <0,02 мкм) к коллоидной фазе (0,02–0,4 мкм) по мере удаления от жерл, что говорит о том, что фазовые изменения Fe продолжаются и на значительном удалении от гидротермального источника. И хотя через гидротермальные жерла ю. части Восточно-Тихоокеанского поднятия поступает только 0,02–1% от всего новообразованного dFe в регионе южной Пацифики, это dFe могло переноситься на значительные расстояния, продолжая присутствовать в абиссальных водах и на удалении в тысячи км от своих источников поступления. Таким образом, зона влияния гидротермальных жерл не ограничивается их ближайшим окружением, а сами они являются важным источником dFe, обеспечивая $\geq 3\%$ глобального поступления Fe-содержащих аэрозолей. В абиссальных же частях Мирового океана гидротермальные жерла служат главным источником поступления в воды океана растворенного Fe.

В.В. Стрекопытов

Вариации температур поверхности океана — существенные расхождения между прокси-данными и моделированием для мультидекадных и более длительных периодов

Ocean surface temperature variability: Large model—data differences at decadal and longer periods. Thomas Laepple, Peter Huybers. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16682–16687.

Знание амплитуд колебаний температур поверхности Мирового океана (SST) необходимо для понимания климата прошлого и предвидения будущих климатических изменений. Обычно для определения этих колебаний, помимо прямых инструментальных наблюдений, используют климатические прокси-данные (косвенные индикаторы климата), а также результаты имитационного моделирования. Однако никогда ранее результаты оценки вариаций SST, полученные различными методами для длинных временных шкал, не сравнивались между собой, а в масштабах сезонных и синоптических прогнозов их сходимость была вполне удовлетворительной. Вариации температур поверхности океана в масштабе мультидекадных или более длительных периодов также изучены пока недостаточно в силу того, что инструментальных наблюдений не так много, а прокси-данные содержат много «шума». Применив новую технику фильтрации шумов к глобальной сети комплексных прокси-данных периода позднего голоцена, авторы работы оценили амплитуды вариаций температур морской поверхности для разных временных шкал (от годичной до тысячелетней). Фильтровались данные, полученные при изучении кораллов (Sr/Ca, $\Delta^{18}O$ и скорость роста), фораминифер, отношения Mg/Ca в осадочных породах керн на глубоководных скважинах и алкенонов (непредельные кетоны, продукты жизнедеятельности фитопланктона). Для последних оценивался индекс ненасыщенности Uk37. Все эти данные хорошо согласуются между собой, а также с данными инструментальных наблюдений (там, где они накладываются в пределах одного временного диапазона), однако сильно расходятся с данными построения моделей общей циркуляции (МОЦ). Особенно велики расхождения для зон низких широт. Также они возрастают с увеличением временной шкалы оценки. Так, для тропических регионов расхождения достигают двух порядков в масштабе тысячелетий, что вызывает серьезные сомнения в достоверности результатов моделирования, или прокси-данных, или и тех и других. Аналогичная картина расхождения результатов оценки поверхностных палеотемператур, сделанных по прокси-данным (годовым кольцам деревьев и др.) и по результатам моделирования, отмечалась и для внутриконтинентальных областей. Учитывая то, что на колебания температур морской поверхности влияет большое количество региональных факторов, неудивительно, что моделирование предполагает более узкий диапазон колебаний на больших временных отрезках. И наоборот, на прокси-данные влияет слишком большое количество локальных факторов, что повышает разброс результатов и делает их недостаточно достоверными. Авторы рекомендуют в будущем полнее включать морские прокси-данные в модели общей циркуляции, задействовать в оценках седиментационные и другие косвенные индикаторы палеоклимата, а также указывают на то, что нахождения достоверного метода определения палеотемператур поверхности океана продолжает оставаться серьезной научной задачей.

В.В. Стрекопытов

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

Решающая роль рельефа ледникового покрова в событиях Хайнриха

Topography's crucial role in Heinrich Events. William H. G. Roberts, Paul J. Valdes, Antony J. Payne. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16688–16693.

События Хайнриха — резкие изменения в динамике Лаврентийского (Канадского) ледникового щита, послужившие причиной образования так называемых слоев Хайнриха (аномально толстых слоев обломков горных пород, принесенных ледником во время рафтинга), однозначно фиксируемых в разрезе ледниковых отложений. События Хайнриха часто приводят в качестве примера последствий внезапных климатических изменений. Но хотя изменения в ледниковом покрове, приводящие к возникновению этих событий, очевидны, механизм их связи с сопровождающими их изменениями климата до конца не ясен. В предыдущих работах, посвященных влиянию Событий Хайнриха на климатические изменения, чаще всего делался акцент на такой фактор как изменение циркуляции вод в океане, связанное с резким дополнительным притоком пресной воды, образующейся при таянии отколовшихся от ледникового щита айсбергов, и не рассматривался фактор изменения рельефа самого ледникового покрова и его высоты по отношению к Гудзонову заливу. Предполагалось, что резкий единовременный приток пресной воды в Северной Атлантике мог привести к нарушению нормального функционирования Атлантической меридиональной циркуляции (АМОС), что привело бы к переориентации направленных к полюсу тепловых потоков и к понижению температур во всей северной Атлантике. Авторами была построена модель возможных климатических изменений, вызванных как одним лишь изменением топографии ледникового покрова, так и совокупным влиянием этого фактора и эффекта дополнительного притока в океан пресной воды от таяния айсбергов. Для моделирования был взят период в 400 тыс. лет, охватывающий около 25 Событий Хайнриха. Были составлены сводные карты глобальных климатических полей для периодов, предшествующих Событиям Хайнриха и непосредственно следующих за ними. Показано, что изменение топографии ледникового покрова могло служить объективной причиной таких явлений, сопровождавших События Хайнриха, как потепление и рост влажности атмосферы во Флориде, а также повышение температур поверхности океана в центральной части Северной Атлантики. Объяснить эти явления только дополнительным притоком пресной воды в океан не представляется возможным. В работе выдвигается гипотеза о том, что более существенным фактором является уменьшение высоты самого ледникового покрова над Гудзоновым заливом, приводящее к изменениям в атмосферной циркуляции. В ряде регионов, например в тропической части Антарктики, климатические изменения были связаны с обоими факторами. И здесь важно оценить вклад каждого из механизмов в происходящие изменения, в чем может помочь комплексный анализ прокси-данных. В любом случае, результаты моделирования говорят о том, что простая парадигма, объясняющая климатические изменения, сопровождающие События Хайнриха, только дополнительным притоком пресной воды в воды Северной Атлантики, должна быть пересмотрена, а сам механизм изменений имеет более сложную природу, чем просто перестройка схемы циркуляции океана.

В.В. Стрекопытов

Выбросы метана на Аляске в 2012 г. по результатам авиаабортных наблюдений в рамках проекта CARVE

Methane emissions from Alaska in 2012 from CARVE airborne observations. Rachel Y.-W. Chang, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16694–16699.

Проект CARVE (Carbon Arctic Reservoirs Vulnerability Experiment), реализуемый NASA, ставит своей задачей сбор детальных данных о содержаниях основных парниковых газов в арктическом регионе Аляски с целью изучения влияния арктического цикла углерода на климатические процессы. Обеспокоенность по поводу возможного роста выбросов метана в арктических зонах Аляски возникла при появлении явных признаков климатических изменений в регионе (увеличение среднегодовых температур и активное таяние вечной мерзлоты), приводящих к высвобождению диоксида углерода (CO₂) из почвы и дополнительному выбросу CH₄ в атмосферу, что в свою очередь оказывает влияние на изменения химического состава атмосферы и климата. Так, высвобождение при таянии вечной мерзлоты CO₂ приведет к 2100 г., по разным источникам, к увеличению глобального температурного фона на 0,1–0,3 °C. В рамках проекта пробы атмосферного воздуха отбирались в ходе 30 авиационных полетов, проведенных в период с мая по сентябрь 2012 г. Отобранные пробы анализировались, а данные анализов затем обрабатывались с помощью кастомизированной версии модели прогнозирования погоды в полярных областях, связанной с моделью дисперсии частиц Лагранжа (стохастическая модель переноса Лагранжа с обратным направлением времени). Средний дневной уровень эмиссии CH₄ в течение летнего сезона зафиксирован на уровне 8±2 мг/м², что соответствует объемам выбросов метана, продуцируемых болотами на уровне около 56 мг/м² в день, если принять, что болота являются единственным источником метана на Аляске. Выбросы резко увеличиваются почти вдвое в период с мая по июль, а затем постепенно снижаются в период с августа по сентябрь при отсутствии повышенной эмиссии ранней весной или поздней осенью. Однако алгоритм проведения замеров и последующей обработки данных не исключает того, что отдельные, локализованные во времени и пространстве, выбросы могли остаться незафиксированными в ходе исследований. Общая интегрированная эмиссия CH₄ для всего летнего сезона и всей территории Аляски оценена на уровне 2,1±0,5 Мт, что примерно соответствует среднеарифметическому значению в 2,3 Мт, полученному ранее на основе результатов моделирования (от 0,7 до 6 Мт по данным различных моделей). Таким образом, вклад арктических областей в общий мировой атмосферный баланс метана (550 Мт/год) оценивается как незначительный, несмотря на большое количество заболоченных площадей в Арктике. При этом в таежных районах Аляски была зафиксирована эмиссия CH₄ на уровне даже выше, чем в тундровых районах Северного склона Аляски. Данное исследование было первым исследованием выбросов метана, которое когда-либо проводилось в арктических и субарктических регионах Аляски в летнее время. Его результаты могут служить отправной точкой для последующих наблюдений за факторами, влияющими на изменение климата в регионе, а полученные данные позволяют существенным образом дополнить и усовершенствовать глобальные климатические модели.

В.В. Стрекопытов

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

Вклад коротковолнового и длинноволнового излучений в глобальное потепление на фоне роста CO₂

Shortwave and longwave radiative contributions to global warming under increasing CO₂. Aaron Donohoe, Kyle C. Armour, Angeline G. Pendergrass, David S. Battisti. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16700–16705.

Парниковый эффект на планете на сегодняшний день является установленным фактом. Считается, что возрастающие концентрации парниковых газов, прежде всего CO₂, в атмосфере приводят к сокращению длинноволновой радиации (OLR) в системе Земля-космос вследствие ее поглощения в атмосфере, энергия OLR остается внутри климатической системы Земли, что приводит к глобальному потеплению. Главным резервуаром энергии при этом является Мировой океан, и именно оценка энергии Мирового океана, производимая на основе замеров его температур, позволяет говорить о существенном накоплении энергии в глобальной климатической системе за последние десятилетия. Однако, современные высокоточные модели общей циркуляции (МОЦ), используемые в качестве имитационных климатических моделей, оценивающие влияние роста CO₂ на климат планеты, объясняют накопление энергии в верхних слоях атмосферы не столько за счет сокращения величины OLR, происходящего из-за увеличения концентраций парниковых газов, сколько за счет накопления в климатической системе коротковолновой поглощенной солнечной радиации (ASR), которая и является первичным источником энергии для поддержания процесса потепления. В работе рассматривается этот кажущийся парадокс. Дело в том, что по мере увеличения ASR, параллельно с ростом температурного фона, усиливается и ответная реакция климатической системы, выражающаяся в таких проявлениях как рост влажности атмосферы и сокращение снежного покрова материков и ледового покрова океанов. Благодаря включению простой линейной схемы обратной связи, период времени, за который OLR возвращается к своему начальному значению после нарушения в балансе CO₂ в атмосфере, напрямую зависит от мощности «ответного» коротковолнового излучения. Если эта ответная реакция достаточно сильная, величина OLR восстанавливается в считанные десятилетия, и в дальнейшем все глобальное накопление энергии происходит исключительно за счет ASR. Средний период восстановления OLR по данным МОЦ составляет всего 20 лет, что объясняется наличием мощной коротковолновой ответной реакции, возникающей вследствие высоких концентраций водяного пара в атмосфере и альbedo поверхности. На основании данных наблюдений (спутниковые замеры излучений и замеры температур на поверхности Земли) также можно предположить, что значения OLR восстанавливаются за несколько десятков лет. Таким образом, несмотря на то, что накопление парниковых газов в атмосфере вызывает снижение OLR, главной причиной глобального потепления является ответный рост ASR. То есть, даже если механизм глобального потепления запускается благодаря росту содержания парниковых газов в атмосфере, что приводит к снижению длинноволнового излучения, сам процесс длительного роста температур поверхности Земли поддерживается за счет ответной реакции климатической системы и, как следствие, за счет накопления поглощенного коротковолнового солнечного излучения.

В.В. Стрекопытов

Скрытый цикл растворенного органического углерода в глубинных частях океана

Hidden cycle of dissolved organic carbon in the deep ocean. Christopher L. Follett, Daniel J. Repeta, Daniel H. Rothman, Li Xu, Chiara Santinelli. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16706–16711.

Воды Мирового океана являются гигантским резервуаром химически активного углерода, присутствующего в форме растворенного органического углерода (DOC), который не только служит важным звеном в пищевой сети микроорганизмов океана, но и оказывает влияние на глобальный климат как в краткосрочном, так и в долгосрочном периодах. Объем запасов DOC в водах Мирового океана сопоставим с общим количеством углерода в земной атмосфере (660×10¹² кг), однако пока до конца не изучены ни его состав, ни временные параметры цикла DOC в океане. Изотопные исследования C позволяют получить информацию как об источниках DOC (через δ¹³C), так и о его возрасте (через Δ¹⁴C). Широко проводимые в океане валовые изотопные измерения показывают, что DOC микробиологического происхождения состоит из двух фракций различного радиоуглеродного возраста. Однако такие измерения не могут дать видение внутренней динамики цикла DOC и плотности его потока. Авторы анализируют результаты серии экспериментов по окислению, проведенных на олиготрофном участке в центральной части Тихого океана. Задачей экспериментов было определение количественного распределения изотопов C, представленного в форме DOC, что позволило оценить как временные параметры цикла DOC, так и плотности его потока в системе. Результаты показали количественные различия в распределении на различных глубинах как для стабильных, так и для радиоизотопов C, подтвердив существование скрытого цикла DOC в океане. Было установлено, что большая часть DOC в глубинных частях океана имеет современный радиоуглеродный возраст и короткое время оборота в системе, связанное с растворением частиц. Что касается источников DOC, то кроме микробиологической активности выявлен еще ряд других источников стабильных изотопов C, существенным образом подпитывающих резервуар (наземный органический материал, черная сажа, DOC гидротермальных источников, высачивание метана). Результаты показали, что до 30% объема глубинного DOC относится к молодой фракции, что обусловлено высокой плотностью потока вещества в этой части системы — около 1×10¹⁵ кг C в год. Эта цифра в 10 раз выше, чем приводимая ранее по результатам валовых изотопных измерений. При этом цикл молодой, изотопно-обогатленной фракции DOC смещен в верхней части океана с циклом более древней, изотопно-обедненной фракции. Период оборачиваемости изотопно-обедненного материала оценивается авторами в 30 тыс. лет, что значительно медленнее оценки, полученной по результатам валовых экспериментов. Полученные результаты находятся в соответствии с глобальными измерениями DOC. Они также позволяют объяснить и флуктуации в концентрациях DOC на больших глубинах, и аномальные радиоуглеродные значения, полученные для Южного океана. В совокупности результаты исследований дают беспрецедентную картину поведения DOC в цикле углерода Мирового океана и показывают, что реальный цикл DOC в океане значительно более запутанный и, возможно, крайне изменчивый в краткосрочном масштабе, чем предполагалось ранее.

В.В. Стрекопытов

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

Историческое распространение диптерокарповых тропических лесов на территории Суנדальанда в период четвертичного ледникового максимума

Historical distribution of Sundaland's Dipterocarp rainforests at Quaternary glacial maxima. Niels Raes, Charles H. Cannon, Robert J. Hijmans, Thomas Piessens, Leng Guan Saw, Peter C. van Welzen, J. W. Ferry Slik. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16790–16795.

Под Суנדальандом понимается обширная территория, охватывающая современные острова Ю.-В. Азии (Борнео, Суматра, Ява, Бали), Малайский полуостров и объединяющую их шельфовую зону. В период последнего оледенения, когда уровень океана был на 120 м ниже, чем сейчас, вся эта территория представляла собой единый полуостров. Влияние циклов четвертичного оледенения на распространение влажных тропических лесов в Ю.-В. Азии до сих пор не выяснено. Изучение биогеографической истории Суנדальанда может стать ключом к пониманию современной структуры биологического разнообразия в регионе, а также помочь в разработке эффективной стратегии сохранения лесов. Существует предположение, что влажные тропические леса в периоды максимумов оледенения здесь сохранялись лишь в небольших рефугиумах, однако динамические модели распространения растительного покрова говорят о широком распространении тропических лесов в эти периоды. Так как деревья семейства диптерокарповых составляют основную массу современных тропических лесов Ю.-В. Азии, они были выбраны в качестве индикаторов распространения тропической растительности в регионе в историческом разрезе. Авторы использовали обширную коллекционную базу с географической привязкой для 317 видов растений семейства диптерокарповых, чтобы исходя из современных климатических условий, определить климатические ниши для каждого их видов. Полученные модели распределения были пересчитаны с учетом климатических условий периода максимума последнего четвертичного оледенения, а характер современного распространения диптерокарповых использовался в качестве одного из прокси-данных (косвенного индикатора палеоклиматических условий). Анализ пересчета моделей показал, что регион Суנדальанда, находившийся выше уровня моря в период последнего максимума глобального оледенения, представлял собой благоприятную биогеографическую среду для развития диптерокарповых, и, скорее всего, весь был покрыт влажными тропическими лесами. Таким образом, не подтверждается гипотеза о том, что здесь в рассматриваемый период существовала зона так называемого трансэкваториального саванного коридора. В пользу такого заключения говорят и многочисленные косвенные данные: палинологические анализы, анализы динамики распространения растительных покровов, присутствие на островах Суנדальанда сообществ млекопитающих и термитов, состав стабильных изотопов жирных кислот сосудистых растений, состав стабильных изотопов углерода пещерных отложений гуано. Конечно, видовое разнообразие диптерокарповых в период четвертичного ледникового максимума в целом было ниже, чем сейчас. Но на современных островах и на шельфе Сундальанда обнаружены участки высокого видового разнообразия, указывающие на то, что в промежуточные фазы ледникового цикла, переходные от ледниковых максимумов к теплым фазам, таким, как современный период, процессы миграции и смешения видов были достаточно активными.

В.В. Стрекопытов

Целенаправленные меры по консервации углерода в национальном масштабе и мониторинг высокого разрешения

Targeted carbon conservation at national scales with high-resolution monitoring. Gregory P. Asner, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. E5016–E5022.

Активность человека, связанная с природопользованием, является главной причиной эмиссии углерода в атмосферу. Это могут быть процессы прямого воздействия на ландшафт, как например вырубка лесов или открытая разработка полезных ископаемых, или косвенные процессы, такие как транспортировка или переработка природных ресурсов. Чтобы минимизировать вредное воздействие углерода, входящего в состав парниковых газов, на климат, нужно сделать все, чтобы как можно больше углерода оставалось внутри экосистемы, т. е. разработать меры по сохранению (консервации) наземного углерода, которые благоприятно отразятся не только на климате, но и на экологической и социальной обстановке в целом. Первым шагом для понимания ситуации и выработки биогеографической стратегии по предотвращению эмиссии углерода, связанной с использованием земель человеком, является составление карт плотности распространения наземного углерода. Задачей исследования было создание такой карты разрешением 1 га в масштабе отдельно взятой страны (Перу). Такое разрешение позволит рассматривать меры по консервации углерода в экосистеме в масштабе каждого отдельного участка земли, принадлежащего конкретному землевладельцу. Перу является характерным примером стран тропического региона, где в последнее время активными темпами развиваются процессы природопользования. Кроме того, эта страна отличается огромным разнообразием природно-климатических зон — от абсолютной пустыни на тихоокеанском побережье до влажных лесов подножья Анд, и от высокогорных лугов и ледников до жарких долин бассейна Амазонки. Авторы подсчитали, что в настоящее время около 8×10^{12} кг наземных запасов углерода в стране подвержены неизбежному риску эмиссии в атмосферу из-за природной активности человека. Для составления карты плотности распространения наземного углерода использовалась LIDAR-технология с расположением датчиков на борту самолета, что позволило при небольшой стоимости работ провести в короткие сроки детальную съемку территории целой страны (128,5 млн га). По своей экономичности и детальности данная технология существенно опережает как традиционные полевые методы опробования, так и методы спутникового картирования. Данные этих методов использовались авторами для калибровки данных LIDAR-картирования. По результатам замеров плотность распространения наземного углерода составила от <1 т/га для сухих пустынных районов тихоокеанского побережья до >150 т/га для влажных лесов Амазонки на северо-востоке страны. На основе анализа результатов картирования были предложены 3 детально проработанные стратегии предотвращения возможных экологических угроз. Предполагается, что описанная в работе технология геохимического картирования наземного углерода сможет стать основой для разработки целенаправленных мер по снижению эмиссии парниковых газов и в других быстроразвивающихся тропических странах.

В.В. Стрекопытов

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Ингибиторы обратной транскриптазы обладают собственной противовоспалительной активностью

Nucleoside reverse transcriptase inhibitors possess intrinsic anti-inflammatory activity. Benjamin J. Fowler, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6212. P. 1000–1003.

Ингибиторы обратной транскриптазы (NRTIs) являются основными лекарственными средствами для лечения ВИЧ-инфекции, поскольку блокируют репликацию ретровирусов. Возрастная макулярная дегенерация (AMD) — одно из самых распространенных заболеваний глаз, угрожающих значительным снижением зрения и инвалидностью во второй половине жизни. При возникновении географической атрофии, одной из форм поздних стадий AMD, переизбыток некодирующей *Alu*-РНК приводит к гибели клеток пигментного эпителия сетчатки (RPE). Поскольку последовательности *Alu*-РНК являются некодирующими ретротранспозонами, для жизненного цикла которых необходима обратная транскриптаза, авторы предположили, что NRTIs могут блокировать цитотоксичность, вызванную *Alu*-РНК. И действительно, одной из лекарственных форм NRTIs является ставудин, d4T, который блокирует индуцированную *Alu*-РНК дегенерацию RPE. *Alu*-РНК индуцируют клеточную смерть, активируя каспазу 1, эффектора инфламмосомы NLRP3. Исследования лизата культуры мышинных клеток пигментного эпителия сетчатки подтвердили, что обработка этих клеток d4T блокирует активацию каспазы 1. Кроме того, авторы получили данные о том, что d4T блокирует активацию каспазы 1 у мышей *in vivo*, не изменяя при этом уровень *Alu*-РНК. Эти данные указывают на то, что d4T может блокировать цитотоксичное действие *Alu*-РНК независимо от ингибирования обратной транскриптазы. Затем авторы исследовали уровень мРНК NLRP3 в клетках RPE, обработанных *Alu*-РНК. Авторы инкубировали эти клетки с d4T, снова продемонстрировали снижение клеточной дегенерации, а также показали, что уровень исследуемой мРНК не изменился. На основании полученных данных авторы еще раз подтвердили свой первоначальный вывод о том, что NRTIs снижает цитотоксичное воздействие *Alu*-РНК на клетку, ингибируя активность каспазы 1 и не затрагивая уровня экспрессии обратной транскриптазы. *Alu*-РНК активируют инфламмосому NLRP3 посредством воздействия на рецептор АТФ P2X7. d4T не блокирует внесклеточное высвобождение АТФ, индуцированное *Alu*-РНК в человеческих клетках RPE. Авторы, однако, предположили, что d4T блокирует активность P2X7 или P2X7-зависимый путь регуляции NLRP3. Активация P2X7 увеличивает проницаемость клеток для молекул весом около 1000 дальтон, что, в том числе, приводит к активации NLRP3. Авторы обнаружили, что d4T ингибирует зависимость от P2X7 проницаемость клеток для йодида YO-PRO-1, молекулы весом около 629 дальтон. Таким образом, авторы продемонстрировали, что NRTIs ингибируют опосредованную P2X7 активацию инфламмосомы NLRP3 независимо от ингибирования обратной транскриптазы. Проведенная авторами обработка NRTIs различных мышинных клеточных культур показала, что NRTIs эффективно снижают опосредованную каспазой 1 клеточную дегенерацию при географической атрофии, неоваскуляризации, болезни отторжения трансплантата и стерильного воспаления печени. Полученные авторами данные позволяют сделать вывод о том, что NRTIs являются хорошими кандидатами на роль лекарственных препаратов для лечения болезней, вызванных P2X7.

Е.А. Кутукова

Нидогены как терапевтические мишени для предотвращения столбняка

Nidogens are therapeutic targets for the prevention of tetanus. Kinga Bercsenyi, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6213. P. 1117–1123.

Тетанотоксин (TeNT) — чрезвычайно опасный нейротоксин, который вызывает столбняк. Известно, что TeNT проникает в центральную нервную систему (ЦНС) через нервно-мышечный синапс, однако молекулярные механизмы этого проникновения остаются малоизученными. Белок TeNT состоит из двух цепей, тяжелой цепи (HcT) и легкой цепи (LcT). Цепь HcT способствует проникновению токсина в нейроны. А цепь LcT является причиной блокирования тормозных проекций к мотонейронам от интернейронов, что приводит к повышенному тону мышц. После проникновения в терминаль мотонейрона TeNT в составе сигнальных эндосом достигает тела мотонейрона с помощью аксонального ретроградного транспорта. Попадание токсина в сигнальные эндосомы опосредовано взаимодействием молекулярных комплексов мембраны эндосомы с HcT нейротоксина. Авторы проверяли последовательности белков мембран эндосом на наличие определенного трипептида (YEW), который может быть маркером возможных мест связывания с HcT. Было обнаружено 35 белков, содержащих этот трипептид. Из них для дальнейшего исследования были выбраны белки нидоген 1 и нидоген 2, которые способны конкурентно блокировать HcT, тем самым значимо снижая связывание токсина с мембранами. Показано, что как короткие части этих белков (N1, N2) так и целые белки способны связываться с тяжелой цепью нейротоксина, причем последовательности N1 и N2 играют ключевую роль в этом взаимодействии. Нидогены тесно связаны с базальной мембраной, поэтому они труднодоступны для экзогенных лигандов. Для ответа на вопрос, является ли количество нидогенов, связанных с мембраной ограничивающим фактором, авторы исследовали культуру нейронов при добавлении экзогенного нидогена 1 и HcT. Выявлено, что добавление нидогена 1 приводит к увеличению числа сайтов, связывающих фрагмент HcT, на мембране нейронов. Показано, что важную роль играет строение нидогенов, последовательности N1 и N2 заключены в глобулярные домены, форма и электростатические свойства которых способствует закреплению тяжелой цепи тетанотоксина с образованием прочных водородных связей. Были выявлены отдельные сайты связывания нидогенов и тяжелой цепи нейротоксина, которые сохраняют эволюционную консервативность, и представлены у человека. Нидоген 2 широко представлен в нервно-мышечном синапсе и участвует так же в связывании HcT. В работе показано, что связывание происходит в терминалях мотонейронов с высоким содержанием нидогена 2 в тесном контакте с постсинаптическими ацетилхолиновыми рецепторами. Показано, что у мотонейронов нокаутных мышей по нидогену 1 и нидогену 2 связывание HcT значимо ниже, чем у мотонейронов мышей дикого типа. Для оценки терапевтических эффектов пептида N1, его вводили совместно с тетанотоксином и измеряли изометрические параметры сокращения мышц. Было показано снижение сокращения мышц, по сравнению с введением только токсина или с введением токсина с измененным N1. Авторы отмечают актуальность использования нидогенов как терапевтических мишеней для снижения распространения тетанотоксина в ЦНС и предотвращения летального исхода действия этого нейротоксина.

А.М. Дронова

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Механизм преобразования поперечных сшивок цепей ДНК при помощи FAN1-нуклеазы

Mechanism of DNA interstrand cross-link processing by repair nuclease FAN1. Renjing Wang, Nicole S. Persky, Barney Yoo, Ouathek Ouerfelli, Agata Smogorzewska, Stephen J. Elledge, Nikola P. Pavletich. Science. 2014. Vol. 346. No 6213. P. 1127–1130.

Поперечные сшивки нитей молекулы ДНК ковалентными связями могут иметь место при раковых и дегенеративных заболеваниях. При этом известны пути элиминации сшивок при анемии Фанкони (ФА) и ФА-независимом процессе, осуществляемом главным образом FAN1 нуклеазой. ФА-путь активируется в момент столкновения репликативной вилки с межнитевой сшивкой, что приводит к их расщеплению путем фланкирующих разрезов на каждой из нитей и восстановлению синтеза ДНК на месте разделенных сшивок. Более того, происходит процесс удаления остатков сшивок при помощи дополнительных разрезов. Показано, что ФА-путь стимулирует гомологичную рекомбинацию. Несмотря на то, что мутации FAN1 приводят к дефектному восстановлению цепи ДНК в месте межнитевых сшивок, хромосомной нестабильности и гиперчувствительности к широкому спектру веществ, вызывающих межнитевые сшивки, они не способны приводить к ФА. Однако точный механизм элиминации межнитевых сшивок нуклеазами неизвестен. В данном исследовании анализировалась специфичность связывания FAN1 с различными участками ДНК, располагающимися на 5'-конце молекулы и содержащими тимидиновые нуклеотиды. Продемонстрировано проявление специфичности FAN1 для фосфатных групп на участках, расположенных на первом и втором нуклеотидах около 5'-конца. При этом сходные субстраты, имеющие недостаток фосфатных групп, не могли связываться с FAN1, а при увеличении размеров данных участков (более двух нуклеотидов) снижалась афинность FAN1 к субстрату. Основываясь на полученных данных было показано, что человеческий FAN1 связывается с участком в 2,9 Å на 5'-конце молекулы ДНК. Молекула FAN1 включает в себя 223-остатковый N-терминальный и 415-остатковый C-терминальный домены. C-терминальный домен при этом содержит PD-(D/E)XK-нуклеазный мотив. Дуплексы участков, свисающих со сторон одноцепочечного разрыва, имеют В-форму ДНК, с углом в 76° между ними. В составе данных участков обнаружены фосфодизфирные группы. Дуплекс, расположенный перед выступом с 3'-конца, связывает N-терминальный домен, дуплекс со стороны 5'-конца — C-терминальный. N-терминальный домен состоит из спиральной петли, ДНК-связывающего домена и SAP-домена. C-концевой домен формирует глубокий желобок, с одной стороны которого располагается TPR домен, а с другой — нуклеазный. Данная работа проливает свет на молекулярные механизмы системы репарации повреждений, что имеет большое значение для развития представлений о защитных механизмах наследственной информации.

А.Ю. Ольховик

Открытие и характеристика малых молекул, которые ингибируют ГТФазы Ral

Discovery and characterization of small molecules that target the GTPase Ral. Chao Yan, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7517. P. 443–447.

Ras-подобные ГТФазы RalA и RalB являются важными факторами опухолевого роста и метастазирования. Активные белки Ral активируют некоторые белки-эффекторы, в том числе Ral-связывающий белок 1 (RALBP1). Эти эффекторы, в свою очередь, регулируют клеточную адгезию, транспорт через мембрану и транскрипцию. В результате усилия многих исследователей в последнее время направлены на поиск ингибиторов RAS, которые могут быть использованы в опухолевой терапии. Кроме того, такие ингибиторы могут стать ценными инструментами исследования пролиферации опухоли. В представленной статье авторы использовали анализ белковой структуры и виртуальный скрининг для идентификации лекарственно-подобных молекул, которые могли бы инактивировать ГТФ-связывающий сайт белков Ral. Сравнение трехмерной структуры RalA выявило различия в регионе, соседнем с сайтом связывания гуаниновых нуклеотидов. Ранее были получены данные о том, что молекулы, способные связывать похожий сайт, препятствуют функционированию всего белка. Затем авторы провели скрининг малых молекул, способных связывать этот сайт, и выявили 88 веществ из проанализированных 500 тыс. Клеточная культура опухоли человеческого мочевого пузыря была обработана всеми 88 найденными веществами, и затем полученные экстракты проверялись на наличие комплекса RalA-GTP-PALBP1 при помощи иммунного анализа ELISA. Авторы продемонстрировали, что вещества RBC6, RBC8 и RBC10 ингибируют связывание Ral с его эффектором RALBP1. Ни одно из проверенных веществ не ингибировало связывание очищенного рекомбинантного RalA с GTP или GDP, подтверждая тем самым, что ингибирование найденными RBC происходит независимо от сайта связывания гуаниновых нуклеотидов. Белки Ral необходимы культуре клеток мышиных эмбриональных фибробластов для экзоцитоза и распространения клеток на фибронектиновом покрытии. Истощение RalA при помощи siРНК ингибирует распространение этих клеток, в то время как дефицитные по кавеолину (Cav⁻) клетки остаются способными к распространению. После обработки этих клеток RBC6, 8 и 10, клетки с Cav⁺ геном утрачивали способность к распространению, а клетки Cav⁻ сохраняли уменьшенную адгезию. Эти данные подтверждают эффект обнаруженных веществ на функцию RalA. Кроме того, обработка человеческих клеточных опухолевых линий показала похожий эффект. Для проверки прямого связывания обнаруженных веществ с белками Ral авторы использовали NMR спектроскопию и показали, что RBC8 препятствует связыванию RalA с GTP. Авторы также проверили связывание с Ral *in vitro* ряда производных RBC8 и обнаружили, что вещество BQU57 способно связываться с RalB. Кроме того, авторы получили данные о том, что RBC8 и BQU57 ингибируют RalA и RalB в человеческих опухолевых линиях. При этом авторы продемонстрировали, что RBC8 и BQU57 селективно связываются с белками Ral и не ингибируют ГТФазы Ras и RhoA. Полученные результаты говорят о том, что структурный анализ позволяет выявить вещества, которые можно использовать для онкотерапии.

Е.А. Кутукова

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Замена субъединиц гистона H2A.Z контролирует закрепление краткосрочной и долгосрочной памяти

Histone H2A.Z subunit exchange controls consolidation of recent and remote memory. Iva B. Zovkic, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7528. P. 582–586.

Формирование памяти – сложный процесс, происходящий в несколько стадий. После первоначального закрепления памяти на клеточном уровне в гиппокампе происходит загрузка запомненной информации в кору головного мозга для длительного хранения — процесс, называемый системной консолидацией. Эпигенетические механизмы регулируют закрепление как кратковременной, так и долговременной памяти, однако по мнению авторов, такое направление эпигенетики, как замена вариантов гистонов, получило недостаточное внимание в контексте когнитивных функций мозга, включая формирование памяти. Замена гистонов — процесс, при котором канонические гистоны заменяются на необычные гистоновые белки, известные как варианты гистонов. Роль подобной замены заключается в изменении устойчивости хроматина, что помогает управлять процессом генной транскрипции. Авторами статьи было обнаружено, что гистон H2A.Z, вариант гистона H2A, активно замещал канонический H2A в ответ на кондиционирование страхом как в гиппокампе, так и в коре головного мозга. Процесс обмена гистонов регулировал генную экспрессию и сопровождался задержкой формирования как краткосрочной, так и долгосрочной памяти. Нокадаун гистона H2A.Z в районе пирамидальных нейронов в зоне CA1 гиппокампа приводил к улучшению памяти на кондиционирование страхом. РНК-секвенирование (целого генома) показало, что в мышцах с нокадауном гистона H2A.Z кондиционирование страхом приводило к изменению экспрессии 202 генов, включая быстро активируемые гены, связанные с обучением, такие как *Arc*, *Fos*, *Egr1* и *Egr2*, увеличение экспрессии которых было подтверждено методом *real-time PCR*. Онтологический анализ генов позволил также выделить группу генов, которые вовлечены в сиквенс-специфическое связывание ДНК. Было исследовано связывание гистона H2A.Z с нуклеосомами в районе участка инициации транскрипции различных генов. Обнаружено, что после кондиционирования страхом связывание H2A.Z с генами, экспрессия которых связана с улучшением памяти, такими как *Arc*, *Egr1* и *Egr2*, было снижено, в то время как связывание с геном репрессора памяти *Ppp3ca* было увеличено. На основе полученных результатов получено доказательство участия варианта H2A.Z в когнитивных функциях мозга, в частности, как негативного регулятора закрепления кратковременной памяти в гиппокампе и системной консолидации памяти в коре головного мозга. Было сделано предположение, что создание фармакологических препаратов, направленных на понижение функции гистона H2A.Z, может помочь в лечении заболеваний, связанных с расстройствами памяти.

Д.А. Лим

Предсказание иммуногенных мутаций опухоли с помощью масс-спектрометрии и полного экзомного секвенирования

Predicting immunogenic tumour mutations by combining mass spectrometry and exome sequencing. Mahesh Yadav, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7528. P. 572–576.

Одним из важных направлений современной медицины является разработка противоопухолевых вакцин. Принцип их действия основан на усилении противоопухолевой защиты, изначально присущей организму млекопитающих. Так, взаимодействие главного комплекса гистосовместимости класса I (MHC I) с антигенами опухолевой клетки с последующей презентацией этих антигенов Т-лимфоцитам определяет судьбу опухолевой клетки. В случае эффективного распознавания антигена иммунной системой запускаются механизмы, приводящие к гибели опухолевой клетки. Для соматических опухолевых клеток характерно наличие большого числа мутаций. Предполагается, что мутантные пептиды, производные опухоли-специфических белков, узнаваемые MHC I и имеющие в своей структуре эпитопы к CD8-рецепторам Т-клеток, воспринимаются иммунной системой как чужеродные антигены. Поэтому такие пептиды более иммуногенны по сравнению с другими опухолевыми антигенами. Для эффективной идентификации мутантных опухоль-ассоциированных пептидов объединили два подхода: масс-спектрометрический анализ и полное экзомное секвенирование. На первом этапе было проведено полное экзомное секвенирование двух опухолевых клеточных линий мышей. После чего отобраны варианты, ассоциированные с мутациями, встречающимися в большинстве опухолевых клеток. С помощью специального алгоритма выбраны мутантные последовательности, являющиеся, предположительно, эпитопами, узнаваемыми Т-клетками. После масс-спектрометрического анализа отобранных вариантов осталось 7 кандидатов. Иммуногенность этих мутантных пептидов сначала оценивали теоретически: по сродству к антиген-распознающим рецепторам Т-клеток, а также — путем моделирования комплексов этих пептидов с MHC I. Отбор прошли три кандидата. Однако *in vivo*, при использовании сложных конструкций — декстримеров этих пептидов и MHC I, способных специфически взаимодействовать с Т-клеточными рецепторами, было доказано, что только два мутантных пептида обладают высокой иммуногенностью. Кроме того, экспериментально был выявлен еще один иммуногенный пептид, индуцирующий слабый CD8 Т-клеточный ответ и не прошедший отбор на этапе структурного моделирования. Эти три пептида использовали для исследования эффективности иммунизации здоровых мышей, которым впоследствии вводили опухолевые клетки. В ходе экспериментов наблюдали индукцию CD8 Т-клеток против мутантных эпитопов и ингибирование роста опухоли. Т.о. представленная стратегия, объединяющая полное экзомное секвенирование, масс-спектрометрический анализ и последующий структурный анализ, является перспективной для разработки противоопухолевых вакцин, а также декстримеров для фармакодинамического мониторинга Т-клеточного ответа.

Н.С. Петрова

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Анализ дальнедействующих связей промотора INS позволил выявить функциональную значимость Са-активируемого хлоридного канала ANO1 для секреции инсулина

Mapping of long-range INS promoter interactions reveals a role for calcium-activated chloride channel ANO1 in insulin secretion. Zhixiong Xu, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16760–16765.

Существуют представления, что в ядрах клеток млекопитающих генетический материал хромосом организован топологически в виде петлеобразных доменов размером ≤ 1 млн пар нуклеотидов, что может приводить к возникновению кратковременных связей между генами, расположенными далеко друг от друга вдоль линейной молекулы ДНК. Возможно, что подобная организация генома имеет регуляторное назначение и способствует совместной экспрессии сразу нескольких генов внутри домена. Разрушение доменной структуры может приводить к нарушению регуляции экспрессии генов в домене. Анализ прямой физической взаимосвязи между промоторами, расположенных вдали друг от друга генов, дал возможность выявить в геноме человека локусы, ассоциированные с некоторыми заболеваниями, однако механизмы, по которым эти локусы влияют на развитие болезней, непонятны. В своей работе авторы пытались ответить на вопрос, может ли инсулиновый генный локус (INS) в секретирующих инсулин β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы человека контактировать с другими генами, и отражается ли это на функционировании системы инсулина в целом. Для поиска непосредственных физических контактов между INS и другими генами, авторы использовали метод 4C-Seq (захват конформации хромосом в виде кольцеобразных структур ДНК). Метод основан на том, что контактирующие участки хромосомной ДНК сначала обратимо «сшивают» между собой при посредстве соседствующих с ними белков, затем формируют из них короткие циклические структуры, освобождают их фрагменты ДНК, а полученную библиотеку фрагментов анализируют методом ПЦР с использованием соответствующих праймеров. Авторами установлено, что промотор INS физически контактирует с геном ANO1 (аноктамин 1), локализованным в той же 11 хромосоме, но на 68 Mb дальше, чем INS, и кодирующим Ca^{2+} -зависимый Cl^- -ионный канал. При добавлении глюкозы, этот контакт между двумя генами укреплялся, а уровень экспрессии ANO1 — возрастал. Ингибирование транскрипции INS под действием промотор-специфичной siPHK — снижало экспрессию ANO1, а при экспрессионном «нокадауне» ANO1 под действием геноспецифичной siPHK снижался уровень секреции инсулина островками Лангерганса человека. Все это свидетельствовало о регуляторном влиянии промотора INS на экспрессию ANO1 и о наличии взаимосвязи между транскрипцией INS, экспрессией ANO1 и секрецией инсулина. Роль ANO1 в метаболизме глюкозы была прослежена на мышах-мутантах с «нокаутом» по одной из аллелей гена ANO1 ($\text{Apo1}^{+/-}$). Авторы показали, что у мышей $\text{Apo1}^{+/-}$, получавших богатый жирами корм, уровень инсулина, а также соотношение инсулин/глюкоза в сыворотке крови были снижены по сравнению с нормой у мышей без нокаута ($\text{Apo1}^{+/+}$). Авторы полагают, что поиски в ядре клеток контактов между удаленными друг от друга генами, могут помочь выявлению новых физиологически значимых механизмов регуляции, как они это сделали на примере инсулин-зависимого метаболизма глюкозы.

С.П. Петухов

Пептидные и низкомолекулярные ингибиторы убиквитинлигаз, содержащих HECT-домен

Peptide and small molecule inhibitors of HECT-type ubiquitin ligases. Thomas Mund, Michael J. Lewis, Sarah Maslen, Hugh R. Pelham. 2014. PNAS. Vol. 111. No 47. P. 16736–16741.

Убиквитинлигазы (E3) переносят убиквитин на большое количество субстратов и играют важную роль во многих клеточных функциях, что делает их перспективными мишенями для терапии заболеваний. В настоящее время известны лишь несколько ингибиторов для E3 с RING-доменом и не найдено ни одного ингибитора для ферментов с HECT-доменом. Авторы провели скрининг фаговой библиотеки, содержащей бициклические пептиды (БП), в поисках тех из них, которые связываются с HECT-доменом E3 Smurf2. Им, удалось отобрать несколько похожих БП. Причем последовательность первого цикла была наиболее консервативной. Варьирование последовательности второго цикла позволило получить БП Smurf2-RYR (наилучший ингибитор Smurf2). Похожим образом был получен ингибитор HECT-домена белка Nedd4 (Nedd4-RGS), а также белков Mule/Huwe1 и WWP1. Таким образом, возможность ингибирования при помощи БП является общим свойством HECT-доменов. Ингибирование при помощи БП является специфическим. Так, Smurf2-RYR связывается с HECT-доменом Smurf1 (гомологичен Smurf2 на 80%), но не с HECT-доменами Nedd4, NeddL или WWP1; Nedd4-RGS, в свою очередь, связывается только с Nedd4. Найденные БП узнают E2-связывающие сайты HECT-доменов, так как точечные мутации в этих сайтах блокируют связывание Smurf2-RYR или Nedd4-RGS. Так как БП трудно доставить в клетки для опытов *in vivo*, их использовали для поиска низкомолекулярных соединений, которые блокируют связывание БП с HECT-доменами. Одно из соединений, одинаково эффективное *in vivo* и *in vitro*, получило название heclin. Heclin ингибирует E3 семейства Nedd4 (Smurf2, Nedd4, Nedd4L, WWP1 и WWP2), а также некоторые другие E3 с HECT-доменом (TRIP12, Mule/Huwe1 и HectD1), но не влияет на работу E3 с RING-доменом. В отличие от БП, heclin не является конкурентным ингибитором и не препятствует связыванию с E2. При помощи водородно-дейтериевого обмена и масс-спектрометрии авторы показали, что связывание heclin с HECT-доменом приводит к изменению положения C-концевой части белка, что должно помешать переносу убиквитина с E2 на HECT-домен. Также оказалось, что heclin способствует димеризации HECT-домена за счет образования дисульфидных мостиков с участием цистеина активного центра. Ингибирующая активность heclin значительно снижена, если перед добавлением heclin к HECT-домену добавлял дитиотреитол. На основании этого авторы предлагают модель, согласно которой связывание heclin приводит к изменению структуры HECT-домена и окислению цистеина активного центра.

А.П. Корепанов

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Использование биомаркера TSG-6 для прогнозирования эффективности контроля мезенхимными стволовыми клетками человека стерильного воспаления *in vivo*

TSG-6 as a biomarker to predict efficacy of human mesenchymal stem/progenitor cells (hMSCs) in modulating sterile inflammation *in vivo*. Ryang Hwa Lee, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P.16766–16771.

Мезенхимные стволовые клетки человека костномозгового или иного происхождения в настоящее время широко применяются в медицине. Однако биомаркеры, позволяющие спрогнозировать их эффективность *in vivo*, на данный момент неизвестны. В данном исследовании путем химического повреждения этанолом роговицы мышей было показано, что эти клетки, полученные из костного мозга различных доноров, контролировали стерильное воспаление с разной эффективностью. По 10 млн клеток вводили внутривенно. Показателями эффективности считали снятие помутнения роговицы и снижение уровня миелопероксидазы, являющееся мерой активации нейтрофилов. Методом ПЦР с обратной транскрипцией была проанализирована экспрессия гена регулятора воспаления TSG-6, стимулируемого фактором некроза опухоли TNF- α . Уровень мРНК TSG-6 отрицательно коррелировал со способностью стволовых клеток к остеогенной дифференцировке *in vitro*. Кроме того, оверэкспрессия его гена значительно повысила эффективность стволовых клеток. Изначально высокий уровень TSG-6 в клетках снижался между 10 и 20 удвоением численности популяции. Прогноз эффективности мезенхимных стволовых клеток, составленный по модели с повреждением роговицы, подтвердился и в других экспериментах с введением стволовых клеток от 6 разных доноров. 3 линии клеток обладали максимальным уровнем экспрессии TSG-6, 3 других линии — минимальным. При стерильном перитоните, вызванном зимозаном, эффективность стволовых клеток с повышенным уровнем экспрессии TSG-6 подтверждалась не только основными показателями, но и снижением уровня провоспалительных цитокинов. При повреждении легких, вызванном блеомицином и приводящем к фиброзу, введение этих клеток повысило выживаемость клеток легких и препятствовало потере веса. Отрицательная корреляция эффективности и остеогенного потенциала мезенхимных стволовых клеток, вероятно, связана с активностью ингибитора остеогенеза NF- κ B. Его связывающая активность была повышена в клетках с высоким уровнем экспрессии TSG-6, а ингибирование сигнального пути NF- κ B с помощью SN50 не только способствовало остеогенной дифференцировке, но и препятствовало экспрессии TSG-6. Также было показано, что мезенхимные стволовые клетки женщин более эффективно подавляют стерильное воспаление и обладают меньшим остеогенным потенциалом, чем их мужские аналоги. Расчеты методом линейной регрессии с учетом индекса массы тела показали, что рост и вес донора отрицательно влияют на эффективность стволовых клеток, но в меньшей степени, чем пол. Инкубация в течение одного дня мезенхимных стволовых клеток с женским половым гормоном эстрадиолом в низких дозах (10–100 пмоль) снизила, а в высоких дозах (100 нмоль) — повысила уровень экспрессии TSG-6. Примечательно, что четырехдневная обработка клеток низкими дозами эстрадиола способствовала их остеогенной дифференцировке, а инкубация 400 нмоль в течение того же времени подавляла ее. При этом на выживаемость клеток обработка не повлияла. Таким образом, в данной работе описан биомаркер, позволяющий адекватно оценить потенциал стволовых клеток.

А.Л. Братцева

Фолликулостимулирующий гормон контролирует экспрессию и активность рецептора эпидермального фактора роста в фолликулах яичников у мышей

Follicle-stimulating hormone regulates expression and activity of epidermal growth factor receptor in the murine ovarian follicle. Stephany El-Hayek, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16778–16783.

Способность производить потомство определяется строгой координацией событий, обеспечивающих овуляцию оплодотворяемого яйца. Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) регулирует развитие фолликулов на поздних стадиях, в том числе, экспрессию гена рецептора лютеинизирующего гормона гранулезными клетками. Экспрессия гена рецептора ФСГ позволяет индуцировать секрецию лигандов, активирующих рецепторы фактора роста EGF в гранулезных клетках, и инициировать овуляцию. В данном исследовании удалось установить, что у *Fshb*^{-/-}-мышей (с делецией в гомозиготе гена *Fshb*, кодирующего β -субъединицу рецептора ФСГ) нарушены процессы, регулируемые рецепторами EGF. У таких мышей нарушена выработка ФСГ, и фолликулы у них развиваются нормально лишь до антральной стадии. *Fshb*^{+/-}-мыши (с мутацией в гетерозиготе), напротив, оставались плодовитыми и использовались в качестве контроля. 16-часовая инкубация с EGF комплексов ооцитов и их окружения из гранулезных клеток мышей возраста 21–23 дней привела к развитию фолликулов только у контрольных мышей. До стимуляции EGF у гомозигот по сравнению с гетерозиготами снижен уровень экспрессии EGF-зависимых генов, кодирующих гиалуронсинтазу 2, простагландин-эндопероксидсинтазу 2 и белок, индуцируемый фактором некроза опухоли TNF α . После обработки EGF у *Fshb*^{+/-}-мышей уровень экспрессии этих генов повысился более значительно, чем у гомозигот. При этом повышенной предрасположенности к апоптозу у ооцитов и их окружения у *Fshb*^{-/-}-мышей обнаружено не было: при двух генотипах наблюдалось равное число пикнотических ядер на гистологических срезах яичников на 24 день жизни, равные уровни экспрессии генов, связанных с апоптозом и атрезией, а также сходный характер роста монослоя клеток, изолированных на 21–23 день жизни. Кроме того, ооциты *Fshb*^{-/-}-мышей секретировали характерные факторы в достаточном количестве, чтобы стимулировать *in vitro* развитие окружения гранулезных клеток, взятых у *Fshb*^{+/-}-мышей. По данным анализа как на мРНК, так и на белковом уровне, экспрессия генов рецепторов EGF на поздних стадиях фолликулогенеза усиливалась у мышей с делецией в гетерозиготе, но оставалась без изменения у гомозиготных мутантов. Кроме того, у *Fshb*^{+/-}-мышей понижен по сравнению с контролем уровень фосфорилирования киназы MAPK3, участвующей в передаче сигнала через эти рецепторы. Изоляция ооцитов обоих генотипов на 21–23 день жизни и их инкубация с EGF в течение ночи показала, что в фолликулах *Fshb*^{-/-}-мышей стимулируемое EGF созревание ооцитов задерживается на стадии блока мейоза. Обработка клеток гонадотропином хориона лошади, по биологическим свойствам близким к ФСГ, восстанавливала созревание ооцитов. Через 48 ч после введения этого гормона *Fshb*^{-/-}-мышам в клетках наблюдалось повышение содержания рецепторов EGF и соответствующей мРНК, а также усиливалась экспрессия ФСГ-зависимых генов. Т. о., в данном исследовании была показана неизвестная ранее роль ФСГ в координации овуляции. Полученные результаты могут быть использованы для разработки методов лечения бесплодия.

А.Л. Братцева

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Генетический обмен между кожной и висцеральной формами паразитического жгутиконосца *Leishmania*

Cross-species genetic exchange between visceral and cutaneous strains of *Leishmania* in the sand fly vector. Audrey Romano, Ehud Inbar, Alain Debrabant, Melanie Charmoy, Phillip Lawyer, Flavia Ribeiro-Gomes, Mourad Barhoumi, Michael Grigg, Jahangheer Shaik, Deborah Dobson, Stephen M. Beverley, David L. Sacks. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16808–16813.

Лейшмании — паразитические жгутиконосцы, вызывающие заболевания человека. В роде *Leishmania* насчитывается около 20 современных видов. Известно, что между разными штаммами вида *L. major*, в то время как они совместно развиваются в теле своего переносчика — москита, возможен генетический обмен. Теперь исследователей заинтересовало, возможен ли такой обмен между разными видами лейшманий, например между кожной формой *L. major* и висцеральной формой *L. infantum*. Для выяснения этого москит *Lutzomyia longipalpis* был специально заражен штаммами как *L. major*, так *L. infantum*, содержащими определенные маркера устойчивости к лекарствам (нурсеотрицину и гигромицину В); каждый штамм имел свой маркер. В результате в телах москитов сформировалось 11 новых клонов лейшмании, совмещающих оба маркера устойчивости. Каждый такой клон был результатом независимого события обмена генами. Различались они по набору аллелей полиморфных генов, состав которых у родительских штаммов был заранее известен. Анализ множественных аллельных маркеров, разбросанных по всему геному, показал, что каждый клон-потомок унаследовал как минимум один полный набор хромосом от каждого из родителей. ДНК кинетопласта (гигантской митохондрии жгутиконосцев-кинетопластид, к которым относится лейшмания) наследовалась только от одного из штаммов-предков, в разных случаях — от разного. Что же касается ядерной ДНК, то клоны-гибриды могли унаследовать от каждого предка и больше одного хромосомного набора: были отмечены пloidности 2n, 3n и 4n. Опыты *in vivo* (объектом служили мыши) показали способность гибридов как поражать кожу, так и распространяться во внутренние органы, подтверждая разнообразие их патогенных качеств. Свойства полиплоидных гибридов зависели от того, какой набор геномов они получили. Например, триплоидный гибрид, естественно, существует в двух вариантах: с двумя копиями генома *L. major* и одной копией генома *L. infantum* или же наоборот. Интересно, что триплоидная форма с двумя геномами *L. major* («кожный» вид) и одним геномом *L. infantum* («висцеральный» вид) копировала фенотип именно «висцерального» вида, а кожных изъязвлений не вызывала. В целом данная работа является первое экспериментальное исследование межвидового скрещивания у лейшманий. Весьма вероятно, что подобный механизм генетического обмена с формированием смешанных генотипов действует и в природных популяциях этого паразита. Это представляет интерес как с медицинской точки зрения, так и с микроэволюционной.

С.А. Ястребов

Селективные оральные ингибиторы ROCK2 мешают секреции IL-21 и IL-17 в Т-клетках человека с помощью STAT3-зависимого механизма

Selective oral ROCK2 inhibitor down-regulates IL-21 and IL-17 secretion in human T cells via STAT3-dependent mechanism. Alexandra Zanin-Zhorov, et al. PNAS. Vol. 111. No 47. P. 16814–16819.

Иммунный ответ является очень тонко сбалансированным действием, защищающим целостность организма от внешних воздействий и в то же время не вызывающим аутоиммунную реакцию. IL-21 и IL-17 — это провоспалительные цитокины, вырабатываемые Т-хелперами 17 (Th17), которые участвуют в патогенезе многих аутоиммунных заболеваний. Образование Th17 стимулируется целым рядом различных цитокинов, таких как трансформирующий фактор роста β (TGF- β 1), который так же отвечает за образование регуляторных Foxp3⁺-Т-клеток (Tregs); IL-1 β ; IL-6 и IL-23, а также включает в себя активацию ряда транскрипционных факторов, содержащего орфанный рецептор, родственный RAR (ROR) γ t, ROR α , регуляторный фактор IFN (IRF) и сигнальный белок и активатор транскрипции 3 (STAT3) и STAT5. Как бы то ни было, сигнальные пути, ведущие к активации подобного транскрипционного профиля пока что плохо известны. Главную роль в координировании составляющих иммунного ответа Т-клеток является Rho ГТФаза-регулируемый путь, включающий сигнализацию Т-клеточного рецептора (TCR), реорганизацию цитоскелета и выбор соответствующей эффекторной программы Т-клетки. Семейство Rho-киназ состоит из ассоциированной с Rho киназы 1 (ROCK1) и ROCK2, которые являются серин-треонин киназами, активирующимися с помощью Rho GTPаз и регулирующими фосфорилирование различных целевых соединений в клетке. Недавно на мышах показали, что ROCK2 регулирует выработку и IL-21 и IL-17 и играет жизненно важную роль в развитии аутоиммунных реакций, причем ингибирование ROCK эффективно снижало их интенсивность. У больных же ревматоидным артритом и системной красной волчанкой с бесконтрольным синтезом IL-21 и IL-17 обнаружили повышенную активность ROCK2. Как бы то ни было, на сегодняшний день нет доказательств их селективного участия в регуляции провоспалительных цитокинов у человека. Для лучшего понимания работы этого фермента у человека авторы статьи использовали его селективный ингибитор KD025, при воздействии которого облегчалось фосфорилирование STAT5, вследствие чего улучшалась подавляющая функция Tregs. То есть ингибирование именно ROCK2, а не ROCK1 сдвигало баланс между Th17 и Tregs в сторону последних, подчеркивая важную роль этого фермента в регуляции иммунного гомеостаза. Таким образом, открыта перспектива разработки нового терапевтического подхода для лечения аутоиммунных заболеваний.

А.И. Ташкеев

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Биспецифические антитела, полученные с использованием сортазы и клик-химии, имеют широкие возможности для борьбы с вирусной активностью гриппа

Bispecific antibody generated with sortase and click chemistry has broad anti-influenza virus activity. Koen Wagner, Mark J. Kwakkenbos, Yvonne B. Claassen, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16820–16825.

Развитие биспецифических антител (БИАТ) привлекло широкое внимание, так как они позволяют расширить основные функции антител. Путем связывания двух (или более) различных целей, БИАТ может одновременно привлекать две эпитопы возбудителя заболевания, блокировать/активировать сразу несколько лигандов/рецепторов, или вербовать иммунные эффекторные клетки (Т-клетки или В-клетки) в конкретных сайтах, например в опухолях. Растущий интерес к БИАТ с противораковыми свойствами привел к увеличению их количества, используемых в доклинических испытаниях. Тем не менее, терапевтическое применение БИАТ крайне затруднено из-за низкой химической стабильности этих молекул. БИАТ с определенными функциями генерируются с помощью генной или биохимической инженерии. Существует много разных форматов инженерии иммуноглобулина с более чем 45 БИАТ. Они делятся на 3 основных подкласса: 1) двойной вариабельный домен «однопочечных» антител: эти БИАТ состоят из нескольких вариабельных доменов, которые связаны пептидными линкерами; 2) IgG с несколькими вариабельными доменами: в этом типе БИАТ, второй вариабельный домен генетически связан с любой желаемой позицией в молекуле IgG; 3) молекулы IgG ассиметричны: два различных вариабельных домена включены в одну ассиметричную молекулу антител через константные домены гетеродимеризации. В зависимости от способа инженерии, ассиметричные IgG, могут быть сделаны с общей легкой цепью или с двумя различными легкими цепями. Каждый из этих подходов имеет свои специфические преимущества и недостатки. Большинство ограничений возникает из-за того, что их форматы существенно отличаются от естественной, очень устойчивой, IgG-структуры, что ставит под угрозу стабильность и простоту изготовления. Авторы настоящей работы представляют формат БИАТ, в котором два полноразмерных противогриппозных антитела соединяются через их С-концы, с использованием комбинации транспептидации сортазы и клик-химии, с целью создания гетеродимер IgG. Сортаза — бактериальный фермент, который присоединяет белки клеточной поверхности, несущие LPXTG-мотив, к клеточной стенке грамположительных бактерий с помощью трансацилирования. Одним из преимуществ разработанного формата является стабильность СС-сшитых IgG-гетеродимер и отсутствие мутаций в константных доменах антител, следовательно, процесс происходит с минимальной модификацией нативной структуры IgG. Созданный в химической структуре С-С-связи узел включает в себя сортазу фрагментов триазола и образованные в результате клик-реакции линкерные пептиды. Ученые отмечают, что данный продукт, как и любые другие модификации белков, может быть иммуногенными, что потребует тестирования в организме человека. Однако уже сейчас, разработанный БИАТ можно широко применять для борьбы с вирусными инфекциями. Исследователи считают, что настоящая работа даст дополнительный стимул к совершенствованию БИАТ с противораковыми свойствами.

Р.П. Сидоров

Онкогенная активность регуляторной субъединицы p85β фосфатидилинозитол-3-киназы

Oncogenic activity of the regulatory subunit p85β of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K). Y. Ito, J. R. Hart, L. Ueno, P. K. Vogt. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16826–16829.

Класс ферментов IA PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназы) являются димерными белками, состоящими из каталитических и регуляторных субъединиц. Две основные регуляторные субъединицы, p85α и p85β, стабилизируют и ингибируют каталитическую субъединицу p110 домен-специфическими взаимодействиями. Помимо основной активности, эти регуляторные субъединицы несут и другие функции: мутантные формы p85α и p85β демонстрируют онкогенную активность, так как присутствуют в некоторых видах раковых опухолей. Большинство мутаций в p85α нарушают ингибирующее взаимодействие между p85 и p110, способствуют дестабилизации PTEN (гомолога фосфатазы и ангиотензина) и приводят к усиленной передаче сигналов в сигнальном пути PI3K, хотя молекулярный механизм последнего процесса изучен недостаточно. В работе показано, что экспрессия регуляторной субъединицы p85β в PI3K индуцирует онкогенную трансформацию первичных фибробластов птиц (CEF). Экспрессия трансфецированного при помощи ретровирусного вектора RCAS гена p85β человека в эмбриональных фибробластах куриного зародыша индуцировало образование очагов трансформированных клеток, которые могут быть легко отличены от нормальных фибробластов по морфологии, плотности клеток и количеству слоев клеток в культуре. Так было показано, что p85β вызывает опухолевую трансформацию через 2 пассажа после трансфекции, так как это отражается на изменении модели роста клеток в монослое и изменении межклеточных взаимодействий. Также выявлено, что трансформированные клетки пролиферируют с увеличенной скоростью по сравнению с нетрансформированными клетками, а при сравнении с клетками, экспрессирующими онкогенную мутантную форму p85α K379E, был показан одинаково высокий уровень пролиферации в культуре. Подобно трансфекция влияет на усиление сигнализации PI3K. Из предыдущих исследований известно, что субъединица p85α сама по себе не обладает онкогенной активностью, однако мутации, которые нарушают или ослабляют ингибирующие взаимодействия с p110, могут давать способность трансформировать клетки (например, С-терминальное укорочение p85α). Разные культуры CEF были трансфецированы векторами, экспрессирующими дикий тип p85α и p85β, после чего было пройдено 5 пассажей, и при каждом измерялась длина p85 при помощи антител, связывающихся с С-концевым доменом белка. Показано, что с каждым пассажем уменьшалась длина субъединицы p85α, но укорочения p85β выявлено не было. Был сделан вывод, что индукция клеточной трансформации и усиление сигнализации PI3K и пролиферации клеток являлись результатом активности полноразмерного белка p85β. Далее показано, что онкогенная активность p85β требует функционирующего сигнального каскада PI3K-TOR и опосредуется изоформами p110α и p110β каталитической субъединицы PI3K. Обе эти изоформы являются посредниками p85β-индуцированной трансформации клеток. Результаты исследования свидетельствуют о том, что p85β является менее эффективным ингибитором каталитической субъединицы PI3K, чем p85α, и что сниженный уровень ингибирования p110 отвечает за онкогенную активность p85β.

П.А. Суязова

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Нуклеопротеин вируса гриппа А избирательно снижает вероятность упаковки гена нейраминидазы, что увеличивает выживаемость и передаваемость вируса

Influenza A virus nucleoprotein selectively decreases neuraminidase gene-segment packaging while enhancing viral fitness and transmissibility. Christopher B. Brooke, William L. Ince, Jiajie Wei, Jack R. Bennink, Jonathan W. Yewdell. 2014. PNAS. Vol. 111. No 47. P. 16854–16859.

Геном вируса гриппа А (ВГА) состоит из 8 молекул антисмысловых РНК (вРНК), каждая из них необходима для продуктивной инфекции. Ранее авторы показали, что почти все вирионы ВГА неспособны экспрессировать один или более генопродуктов. Вирусные гликопротеины гемагглютинин (НА) и нейраминидаза (НА) кодируются разными вРНК. НА служит для прикрепления к сиаловым кислотам на поверхности клеток, а НА гидролизует сиаловые кислоты для освобождения отпочковывающихся вирионов и нейтрализации гликопротеинов, ингибирующих НА. Авторы обнаружили точечную мутацию F346S в нуклеопротеине (NP) ВГА PR8, которая приводит к улучшению репликации вируса в респираторном тракте морской свинки. Вирионы PR8_{NP:F346S} содержат в 10 раз меньше НА по сравнению с PR8 дикого типа (PR_{wt}), что показало возможную роль NP в регуляции содержания НА. Оказалось, что клетки, инфицированные PR8_{NP:F346S} при низкой множественности инфекции (MOI), содержали значительно меньше мРНК и вРНК НА по сравнению с РНК НА, а также продуцировали в 3 раза меньше НА по сравнению с контролем. Так как NP:F346S не влияет непосредственно на уровень экспрессии гена НА в безвирусной системе, когда вРНК НА находилась в избытке (закодирована на плазмиде), авторы предположили, что NP:F346S снижает внутриклеточный уровень вРНК НА. Мутации в НА, которые снижают количество НА в вирионе в 5 раз, приводили к ухудшению репликации вируса; это означает, что повышение уровня репликации PR8_{NP:F346S} не связано со снижением активности НА. Авторы выяснили, что только треть вирионов PR8_{NP:F346S} способна продуцировать НА. Кроме того, копияность вРНК НА в очищенных вирионах PR8_{NP:F346S} была снижена втрое по сравнению с другими вРНК. В популяции PR8_{NP:F346S} после одного цикла инфекции содержание полноценных вирионов было до семи раз ниже чем псевдоинфекционных частиц (ПИЧ), не способных к размножению. При больших значениях MOI, клетки, инфицированные PR8_{NP:F346S} продуцировали больше полноценных частиц по сравнению с PR_{wt}. Вероятно, ПИЧ в данном способствуют размножению за счет множественной реактивации (когда два дефектных вириона в одной клетке комплементируют друг друга и производят продуктивное потомство). Авторы показали, что в респираторном тракте во время пикового выделения вируса в среду достигаются концентрации вирионов, необходимые для эффективной инфекции и множественной реактивации. Таким образом, упаковка вРНК ВГА не является стехиометричной и может варьировать за счет точечной мутации, что повышает приспособляемость вируса.

А.П. Корепанов

Прикрепление к поверхности клетки вызывает вирулентность синегнойной палочки

Surface attachment induces *Pseudomonas aeruginosa* virulence. Albert Siryaporn, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16860–16865.

Бактерия синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*) является метаболически универсальным возбудителем, повсеместно встречается в природе и заражает значительный диапазон хозяев, включая млекопитающих, насекомых, червей, амёб, грибов и других бактерий, а также производит большое количество секретруемых и клеточно-ассоциированных факторов вирулентности. *P. Aeruginosa* прикрепляется к поверхности клетки хозяина на ранних стадиях инфекционного процесса. Крепление к поверхности является критически важным первым шагом, позволяющим установить биопленки. Хотя биопленки несомненно важны для патогенеза, остается неясным, непосредственно ли они способствуют убийству клетки-хозяина или выступают посредником для других важных процессов, например такие как долгосрочная колонизация. Мощные защитные системы, снижающие эффективность лекарств позволяют бактерии жить и размножаться в организме носителя, постепенно его убивая. Авторы настоящей работы постарались определить механизм распознавания *P. Aeruginosa* клеток столь обширного количества жертв и прикрепления к их поверхности. Исследователи обнаружили, что *P. Aeruginosa* в состоянии заразить потенциального хозяина только действуя группой захвата в присутствии бактерии своего штамма — чувство кворума (quorum sensing). Для *P. Aeruginosa* не имеет значения какие клетки заражать, важно только наличие партнера своего штамма и контакт с поверхностью. Бактериологи заразили группу экспериментальных клеток, а после добавили к ним амёб. *P. Aeruginosa* сразу «почувствовали» присутствие амёб и быстро их убили. Ученые отметили, что бактерии не делают различий между клетками хозяев, а используют универсальный механизм обнаружения, так называемое «осязание». Данный механизм основан на активации вирулентных свойств поверхности белком PiiY1, без которого *P. Aeruginosa* не в состоянии никого заразить. Авторы считают, что это наблюдение позволит развить принципиально новый подход к лечению синегнойной палочки, которая крайне резистентна почти ко всем известным лекарственным средствам. Для проверки гипотезы белок PiiY1 был полностью удален с поверхности *P. Aeruginosa*, после этого бактерии перестали инфицировать и убивать амёб. Так как PiiY1 находится на поверхности *P. Aeruginosa* и необходим для вирулентности, данный метод позволит бороться с ростом устойчивости бактерии к лекарствам и даст существенный толчок к разработке методов лечения, основанных не на прямом уничтожении возбудителя, а на блокировании его способностей к заражению. Обнаруженный в *P. Aeruginosa* белок PiiY1 есть также и в поражающих людей и животных бактериях *Burkholderia* и *Acinetobacter*. Предполагается, что и другие подобные микроорганизмы могут использовать «осязание» как дополнительный сигнал, инициирующий вирулентность.

Р.П. Сидоров

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Эволюция *in vitro* высоких концентраций вирус-подобных везикул, содержащих единственный структурный белок

In vitro evolution of high-titer, virus-like vesicles containing a single structural protein. Nina F. Rose, Linda Buonocore, John B. Schell, Anasuya Chattopadhyay, Kapil Bahl, Xinran Liu, John K. Rose. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16866–16871.

РНК-содержащие вирусы представляют собой молекулу РНК как источник генетической информации, окруженную оболочкой, и имеют сложную пространственную организацию. С вирусной молекулой РНК непосредственно связана одна или несколько молекул капсидных белков, при этом матриксные белки располагаются в пространстве между капсидом и мембраной клетки во время инвазии. В составе мембраны также обнаружены трансмембранные гликопротеины, способные взаимодействовать с матриксными и капсидными белками, что имеет ключевое значение для сборки вирусной частицы. При попадании вирусной частицы в организм, поверхностные гликопротеины обеспечивают процесс слияния с мембраной клетки будущего хозяина. Вирус везикулярного стоматита представляет собой минус-цепь РНК, кодирующую мембранный гликопротеин VSV G, матриксный белок и нуклеокапсид. При трансфицировании клетки альфавирусным репликоном РНК (полученным путем извлечения из генетического вектора SFV), который кодирует только альфавирусные неструктурные белки-репликазы и VSV G, мембранные компоненты не переставали образовываться. Более того, в дальнейшем подобные вирусные частицы могли самостоятельно распространяться и инфицировать. Данные частицы были названы вирус-подобными везикулами (VLVs). Их образование происходит только при экспрессии VSV G репликона РНК альфа-вируса как своего единственного продукта. При этом механизм описанного процесса до сих пор оставался неизвестным. В данном исследовании продемонстрировано, что генерация VLVs инфицированными клетками на начальных этапах заражения происходит на низком уровне. Возрастание числа данных везикул связано с увеличением мутаций вирусной РНК. В частности, многочисленные мутации были выявлены в белках nsPs вектора SFV. Показано, что VLVs начинают регистрироваться только после данного процесса. Высокие концентрации VLVs были ассоциированы с мутациями, возникшими вблизи мотива у С-конца, в участке кодирования белка nsP1. При этом данный мотив необходим, но недостаточен для продукции высокой концентрации везикул, поскольку nsP1 должен содержать амфипатическую якорную мембранную последовательность для репликазного комплекса. Анализируемые мутации были также реконструированы с помощью плазмидной системы, что подтвердило полученные экспериментальные результаты. Данное исследование имеет большое значение для понимания природы возникновения вирусных частиц в результате самосборки и проявления их инфекционных качеств, что необходимо для успешной борьбы с рядом патогенных и потенциально патогенных вирусов.

А.Ю. Ольховик

Селективная дегенерация одного из типов моторных нейронов спинного мозга у мышей с боковым амиотрофическим склерозом, вызванным нарушением функционирования фермента супероксиддисмутазы 1

Selective degeneration of a physiological subtype of spinal motor neuron in mice with SOD1-linked ALS. Muhamed Hadzipasic, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16883–16888.

Боковой амиотрофический склероз — это прогрессирующее и обычно летальное нейродегенеративное состояние, для которого характерна заметная потеря мотонейронов и денервация мышц. Изучение семейной формы бокового амиотрофического склероза, на которую приходится около 10% случаев, позволяет предполагать, что среди механизмов этого заболевания могут быть названы нарушения сворачивания и контроля качества белков, РНК-связывающих белков или экспансии ДНК. Модели бокового амиотрофического склероза могут быть созданы на мышах, трансгенных по ряду мутантных форм SOD1, что позволяет изучать динамику состояния в различные временные точки. Исследования не приходят к единому мнению относительно изменений в мотонейронах непосредственно до начала симптомов и с течением развития симптомов. Понимание патофизиологии этого состояния является критическим для разработки терапевтического лечения, однако очень небольшое число исследований посвящено электрофизиологической регистрации активности нейронов у животных с развивающейся дегенерацией. В данном исследовании был использован новый подход к исследованию срезов спинного мозга взрослых мышей, при котором можно осуществлять целую-клеточную пэтч-кламп регистрацию (метод локальной фиксации потенциала) флуоресцентных клеточных тел люмбальных мотонейронов. Для этого использовались трансгенные животные ChAT-eGFP и SOD1YFP в возрасте от 1 до 6 мес. Были изучены внутренние электрофизиологические свойства моторных нейронов взрослых трансгенных мышей ChAT-eGFP, эти свойства позволили классифицировать мотонейроны на четыре подтипа. Эти подтипы принципиально коррелировали с кратковременными (начальными) и устойчивыми частотами активности. Также был использован метод ретроградного трейсинга флуоресцентного красителя, введенного в «быстрое» или «медленное» мышечное волокно нижней конечности, совмещенный с методом регистрации активности флуоресцентных люмбальных мотонейронов на срезах. Таким образом, было установлено, что быстро и медленно спайкующие мотонейроны связаны с, соответственно, «быстрым» и «медленным» мышечным волокном. Этот же подход был использован для мышей трансгенной линии G85R SOD1YFP. Эта линия является моделью бокового амиотрофического склероза; мыши данной линии становятся парализованными к возрасту 5–6 мес. Были приготовлены срезы спинного мозга данных мышей, содержащие флуоресцентные клеточные тела мотонейронов. Было обнаружено, что все четыре подтипа мотонейронов присутствуют у мышей в возрасте 2 мес. К четырем месяцам происходит существенная агрегация SOD1YFP-положительных нейронов, потеря клеток и развитие симптомов заболевания. Эти изменения сопровождаются потерей клеток одного подтипа, а именно быстро спайкующих клеток, которые иннервируют «быстрое» мышечное волокно. Полученные результаты являются начальным этапом изучения последовательности патофизиологических событий при боковом амиотрофическом склерозе.

О.Е. Сварник

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Потенциальное функционирование белка хантингина как скаффолд-белка для селективной аутофагии

Potential function for the Huntingtin protein as a scaffold for selective autophagy. Joseph Ochaba, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16889–16894.

Увеличение числа CAG-повторов в гене белка хантингина, кодирующих полиглутаминовый тракт (polyQ), является основной причиной болезни Хантингтона, однако функции немутантного белка Хантингина (НТТ) до сих пор остаются неизвестны. Потеря функции НТТ у дрозофилы нарушает аутофагию, вызванную голодом у личинок, а у мышей вызывает гибель эмбрионов на седьмой день в стадии гастроляции. Условная инактивация белка у мышей постнатально или на поздних стадиях эмбриогенеза приводит к прогрессирующей нейродегенерации и ранней смертности. Также продемонстрировано уменьшение образования первичных ресничек, ухудшение работы везикулярного транспорта и аутофагосом *in vitro* и *in vivo* в нейронах данных мышей, связанное с накоплением p62/SQSTM1 в полосатом теле с течением времени. Специфические домены НТТ имеют структурные сходства с дрожжевыми Agt-белками, обеспечивающие селективную аутофагию. В частности, С-концевой домен НТТ имеет структурные сходства с дрожжевым Agt11, что было продемонстрировано путем коиммунопреципитации с несколькими ключевыми субстратами Agt11, в том числе Atp1/Unc-51-подобной аутофагии активирующей киназы 1, аутофагии белков-рецепторов и гомологов Agt8 млекопитающих. Мутация филогенетически консервативного домена WXXL в С-концевом фрагменте НТТ уменьшает совместное осаждение GABARAPL1 (гомолога Agt8 млекопитающих), что предполагает их прямое взаимодействие. При этом N-терминал НТТ проявляет схожесть с Agt23, а центральный регион НТТ схож с дрожжевой Vac8. Вероятно, длинная полипептидная цепь хантингина может объединять в себе функции сразу трех дрожжевых белков. В совокупности данные результаты подтверждают возможную роль НТТ как Atp11-подобного скаффолд-белка. Белок Agt11, как известно, регулирует селективную аутофагию и выступает в роли скаффолд/адапторного белка, обеспечивая контакт аутофагосомы с объектом деградации. Vac8 в свою очередь является частью Atp1-комплекса и играет важную роль в нуклеофагии при формировании ядра или вакуолей. Atp23 и Atp11 работают совместно и регулируют образование аутофагосом наряду с активностью Atp9 у дрожжей. Вероятно, С-концевой домен НТТ, сходный с Atp11, способен взаимодействовать с Atp1/ULK1 киназным комплексом и белками семейства Agt8, что предполагает роль НТТ в качестве скаффолд-белка для селективной макро- и микроаутофагии. Предполагается, что, по аналогии с дрожжевыми белками Atp23 и Atp11, происходит взаимодействие N-терминала хантингина с С-концевым доменом. Данные результаты имеют высокое практическое значение для установления механизмов патогенеза болезни Хантингтона и терапевтических стратегий вмешательства в течение болезни.

А.Ю. Ольховик

Зависимое от входных сигналов созревание синаптической динамики парвальбумин-экспрессирующих интернейронов первичной зрительной коры

Input-specific maturation of synaptic dynamics of parvalbumin interneurons in primary visual cortex. Jiangteng Lu, Jason Tucciarone, Ying Lin, Z. Josh Huang. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16895–16900.

Кортикальные сети состоят из местных рекуррентных нейронных сетей и удаленных путей из других областей мозга. ГАМК-эргические тормозные интернейроны являются существенными компонентами кортикальных сетей. Они регулируют баланс и быстроту пространственно-временную конфигурацию нейронных ансамблей, что обеспечивает кодирование, обработку и передачу информации. Парвальбумин-положительные интернейроны опосредуют торможение перисоматической области пирамидных нейронов. Как внутренние свойства, так и синаптические выходы парвальбумин-положительных интернейронов характеризуются скоростью и надежностью, что способствует быстрому взаимодействию возбуждающего входа с тормозным выходом. Парвальбумин-положительные интернейроны первичной зрительной коры (V1) формируют обширные рекуррентные связи с пирамидными нейронами того же слоя, а также получают удаленные возбуждающие входы из других слоев коры и других областей мозга. В зависимости от источника входного сигнала, парвальбумин-положительные интернейроны опосредуют как обратное, так и прямое торможение. Каковы закономерности вовлечения синапсов парвальбумин-положительных интернейронов, которые поддерживают функционирование сетей, не достаточно ясно. В данной работе производилось систематическое картирование источников входов парвальбумин-положительных интернейронов зрительной коры мышей на разных возрастах с использованием метода моносинаптического отслеживания связей с использованием вирусных векторов. Среди главных источников входных сигналов были идентифицированы пирамидные клетки той же области, латеральное колленчатое тело, вторичная зрительная кора, первичная слуховая кора, соматосенсорная кора, премоторная область, а также области контралатеральной коры. Было продемонстрировано, что динамика вовлечения синапсов парвальбумин-положительных интернейронов в зрительной коре мыши формируется в соответствии с источником входного сигнала, имеющим разные профили созревания. В то время как удаленные связи парвальбумин-положительных интернейронов демонстрируют мощную кратковременную депрессию в периоды постнатального созревания, местные входы от соседних пирамидных нейронов прогрессивно теряют свойство такой депрессии. Такое усиление вовлечения локальных сетей зависит от реципрокного торможения, обеспечиваемого парвальбумин-положительными интернейронами. Оно возникает на основе пре- и постсинаптических механизмов, включая такой механизм, как функционирование кальций-проницаемых каналов AMPA рецепторов на постсинаптической мембране парвальбумин-положительных интернейронов. Хотя кратковременная депрессия удаленных связей хорошо подходит для детекции афферентных сигналов, устойчивая динамика локальных входов может способствовать быстрому и пропорциональному вовлечению парвальбумин-положительных интернейронов в регуляцию функционирования локальных сетей.

О.Е. Сварник

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Распределенные во времени тренировки улучшают долговременную память и ERK1/2 сигнализацию у мышей с ломкой X-хромосомой

Spaced training rescues memory and ERK1/2 signaling in fragile X syndrome model mice. Ronald R. Seese, et al. PNAS. Vol. 111. No 47. P. 16907–16912.

Синдром ломкой X-хромосомы — частая причина наследственной умственной отсталости. В настоящее время отсутствуют методы лечения, улучшающие память и другие неврологические показатели при данном дефиците. Исследования болезни на нокаутной линии мышей *Frm1 KO* выявили нарушения синаптической передачи, в частности, нарушение долговременной потенциации (LTP) в гиппокампе, что стало терапевтической мишенью для возможности улучшения когнитивных функций. В рамках исследования мышей помещали в арену для ознакомления с предметом, помещаемым перед тестированием. Первоочередное обследование мышью предыдущего местоположения предмета трактовалось как сохранение памяти о первоначальном месте в пространстве. Тренировка минимальной продолжительностью в 5 мин приводила к формированию долговременной (24 ч) памяти у мышей дикого типа (WT). У мышей *Frm1 KO* в данных условиях долговременная память не формировалась, при этом показатели кратковременной (90 мин) памяти достоверно не отличались от WT, следовательно, дефект влияет главным образом на консолидацию памяти. В другом тесте объект заменяли на новый, не меняя его расположения. Мыши WT при повторном запуске на арену исследовали его дольше, чем мыши *Frm1 KO*, что указывает на нарушение памяти о самом объекте у нокаутных животных. Более того, даже тестирования в течение 6 дней подряд по 5 мин оказалось недостаточно для формирования долговременной пространственной памяти у мышей *Frm1 KO*. Короткие, распределенные во времени эпизоды афферентной стимуляции, приводили к появлению гораздо более выраженной LTP, чем однократная продолжительная стимуляция. Данный вариант тестирования способствовал ускорению процесса обучения у мышей WT, а также улучшал синаптическую передачу у нокаутных мышей. Животные WT не формировали долговременную память при непрерывном обучении, длящемся 3 мин, в отличие от схемы с тремя 60-секундными периодами обучения, разделенными интервалом в 60 мин. Применение подобной парадигмы на линии *Frm1 KO* продемонстрировало, что при 3 100-секундных эпизодах обучения, разделенных интервалами в 60 мин, у животных сохранялась память даже через 24 ч после обучения. В качестве объяснения рассматривается регуляция распределенным во времени обучением процессов синаптической пластичности. Влияние эпизодов обучения на LTP неэффективно, если они разделены промежутками менее 50 мин. Но всего 3 20-секундных периода обучения, разделенных 60-минутным интервалом, позволяют сформировать долговременную память у мышей WT и *Frm1 KO*. Использование подобной парадигмы вызывает активацию киназы ERK1/2, необходимой для возникновения LTP и обучения в зоне CA1 дорзального гиппокампа мышей. Синдром ломкой хромосомы протекает у людей тяжелее, чем у мышей, и многие ее проявления не связаны с деятельностью гиппокампа, однако, данное исследование является новым шагом на пути к восстановлению памяти у людей с подобным врожденным дефектом.

А.Ю. Ольховик

Спонтанная регенерация поддерживающих клеток улиточного канала после неонатального разрушения обеспечивает возможность слуха у взрослой мыши

Spontaneous regeneration of cochlear supporting cells after neonatal ablation ensures hearing in the adult mouse. Marcia M. Mellado Lagarde, et al. PNAS. Vol. 111. No 47. P. 16919–16924.

Внутренние волосковые клетки — это сенсорные клетки слухового сенсорного эпителия млекопитающих. Эти клетки окружены специализированными поддерживающими клетками. Известно, что поддерживающие клетки играют критическую роль при развитии и созревании кортиевого органа, например в таких процессах как закладка эпителия, синаптогенез, инициация электрической активности в слуховых нервах до развития слуха и формирование экстраклеточного матрикса. Поддерживающие клетки являются существенными для функционирования зрелого кортиевого органа, где они вносят вклад в поддержание ретикулярного слоя на апикальной поверхности эпителия и контроль экстраклеточной концентрации ионов (например, ионов калия) и нейротрансмиттеров (например, глутамата). Поддерживающие клетки также обеспечивают выживание волосковых клеток и слуховых сенсорных нейронов и, предположительно, регулируют эффекты поражений волосковых клеток, выбрасывая молекулы, которые либо способствуют, либо снижают их смертность. Известно, что потеря волосковых клеток или слуховых нейронов приводит к нейросенсорной потере слуха, при этом влияние потери поддерживающих клеток на слуховую функцию по большому счету не известно. В данном исследовании у мышей *in vivo* специфически поражались два типа поддерживающих клеток, окружающих внутренние волосковые клетки: внутренние пограничные клетки и внутренние фаланговые клетки. Для этого использовались трансгенные животные с возможностью индукции экспрессии фрагментов дифтерийного токсина, уничтожающей определенные клетки. Было продемонстрировано, что кортиев орган имеет внутреннюю способность эффективно пополнять число и внутренних пограничных клеток и внутренних фаланговых клеток во время раннего постнатального развития. Когда поддерживающие клетки элиминировались непосредственно после рождения, они эффективно заменялись в течение нескольких дней. Более того, эта регенерация сохраняла структуру и функцию кортиева органа, так что мыши с временной потерей двух типов поддерживающих клеток имели нормальный слух во взрослом периоде жизни. Пополнение популяции зависело от присутствия волосковых клеток и клеток области GER (greater epithelial ridge). Такая пластичность в неонатальном периоде обеспечивала выживание нейронов, афферентную иннервацию и слуховую чувствительность у взрослых мышей. В противоположность этому, внутренние пограничные клетки и внутренние фаланговые клетки не регенерировали, если их удаление было произведено после появления слуха. Это приводило к потере внутренних волосковых клеток и тяжелому поражению слуха. Полученные данные показывают, что замещение внутренних пограничных клеток и внутренних фаланговых клеток в неонатальном периоде происходит вследствие трансдифференциации менее специфических поддерживающих клеток в соседней области GER, что не требует клеточной пролиферации. Эта неожиданная регенеративная способность поддерживающих клеток кортиева органа в раннем постнатальном периоде может обеспечить новые стратегии регенерации несенсорных и сенсорных клеток после повреждения.

О.Е. Сварник

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Несенсорная организация пириформной коры зависит от мишеней проекций ее нейронов

Nonsensory target-dependent organization of piriform cortex. Chien-Fu F. Chen, Dong-Jing Zou, Clara G. Altomare, Lu Xu, Charles A. Greer, Stuart J. Firestein. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16931–16936.

Обонятельная система млекопитающих способна детектировать и дискриминировать большой и разнообразный набор маленьких органических молекул или пахучих веществ. Сложные смеси этих веществ окончательно воспринимаются как единый запаховый объект (например, запах розы содержит десятки активных компонентов). Это становится возможным благодаря трехуровневому пути, состоящему из обонятельного эпителия, обонятельных лукович и обонятельной коры. Обонятельный эпителий содержит миллионы обонятельных сенсорных нейронов, каждый из которых может быть определен через специфический рецепторный белок. Аксоны нейронов с одинаковым рецепторным белком сходятся на несколько гломерул обонятельной луковичи. Пириформная кора является самым большим компонентом обонятельной коры. Она, предположительно, является локусом формирования запаха объекта. Такое предположение трудно протестировать, поскольку пириформная кора демонстрирует распределенные запаховые репрезентации, что контрастирует с топографической репрезентацией, типично наблюдаемой в других первичных сенсорных областях коры. Недавние исследования пириформной коры фокусировались на функциональных характеристиках распределенных афферентных и ассоциативных систем связей данной области. Информация, касающаяся афферентных проекций пириформной коры и их роли в запаховых репрезентациях и распознавании объектов, довольно ограничена. Для того, чтобы изучить данный аспект пириформной коры, в этой работе исследовались афферентные пути из пириформной коры в орбитофронтальную кору (важный центр видов поведения, связанных с распознаванием запахов) у мышей. Флуоресцентные конъюгаты ретроградного трейсера СТВ (cholera toxin B, холерного токсина СТВ-555 и СТВ-647) вводились в две области орбитофронтальной коры: агранулярную инсулярную (agranular insular, AI) и латеральную орбитофронтальную кору (lateral orbitofrontal cortex, LO). Таким образом, были идентифицированы нейроны выходов пириформной коры, имеющие проекции в орбитофронтальную кору. Было установлено, что пириформные нейроны, имеющие проекции в агранулярную инсулярную область, либо в латеральную орбитофронтальную область, демонстрируют различную пространственную топографию. Менее чем 10% нейронов пириформной коры имеют проекции как в агранулярную инсулярную область, так и в латеральную орбитофронтальную область. В зависимости от того, куда они проецируются, нейроны пириформной коры имеют разную локализацию вдоль передне-задней оси. Полученные данные демонстрируют, что афферентный компонент пириформной коры может быть топографически организован. Кроме того, эти данные предлагают модель функциональной организации пириформной коры, в которой выходные нейроны сгруппированы в параллельные выходные сети, которые обеспечивают обонятельной информацией различные высшие центры. Распределенные афферентные входы от обонятельных лукович и локальные ассоциативные сети пириформной коры, таким образом, обеспечивают полную обонятельную репрезентацию, возможность узнавания паттерна и нейропластичность в каждой афферентной сети.

О.Е. Сварник

Малый карман C5aR как главный объект проектирования орального аллостерического ингибитора боли при воспалении и нейропатии

Targeting the minor pocket of C5aR for the rational design of an oral allosteric inhibitor for inflammatory and neuropathic pain relief. Alessio Moriconi, et al. PNAS. Vol. 111. No 47. P. 16937–16942.

Хроническая боль, возникающая при воспалительных или нейропатических заболеваниях, приносит множество проблем пациенту, от финансовых до социальных. Фармакотерапии, существующие на данный момент лишь для некоторых определенных типов боли, только частично справляются со своей задачей, а так же могут вызывать серьезные побочные эффекты. Недавние данные позволяют предполагать, что C5a — анафилатоксин, образующийся при активации комплемента — обладает мощным ноцицептивным эффектом в различных моделях воспалительной и нейропатической боли. Это опосредованно его взаимодействием с селективным рецептором C5aR, относящимся к классу А подсемейства семиспиральных рецепторов, связанных с G-белком (GPCR). C5aR широко экспрессируется в иммунных клетках, таких как нейтрофилы, моноциты, клетки микроглия, а также неиммунных, включая нейроны в ЦНС и спинальных ганглиях. Хотя ингибиторы к этому рецептору разрабатывались давно, далеко продвинуться не удалось. Наиболее перспективным кандидатом был PMX-53 — циклический пептидомиметический антагонист, копирующий С-концевой участок C5a. Но даже и в этом случае развить проект не удалось из-за слишком короткого периода полураспада и плохой биодоступности. Авторы статьи предлагают принципиально новый дизайн мощного и селективного неконкурентного аллостерического ингибитора C5aR (DF2593A). При его разработке они руководствовались гипотезой, что аллостерический сайт — малый карман между 1, 2, 3, 6, 7-трансмембранными доменами, ранее охарактеризованный в хемокиновых рецепторах и предполагающийся ключевым мотивом активации внутриклеточных процессов, функционально консервативен у GPCRs. В итоге они создали ингибитор непептидного происхождения с малой молекулярной массой, не принадлежащий к семейству хемокиновых рецепторов. В статье показано, что DF2593A блокирует C5a-опосредованную механическую гипералгезию *in vivo* без каких-либо седативных и прочих эффектов опиоидов на ЦНС. Так же этот ингибитор был эффективен в моделях хронического воспаления и воспалительного артрита даже при введении через сутки после индукции воспаления, из чего сделан вывод о непрерывном синтезе C5a, а так же его участии в поддержании хронической боли при воспалении. С другой стороны, не было влияния на гипералгезию, вызванную простагландином PGE2 или эпинефрином, которые непосредственно сенсibilизируют первичные ноцицептивные нейроны, то есть анальгетирующие эффекты DF2593A нельзя отнести к неспецифическим. Таким образом, статья дает новые перспективы в создании направленных обезболивающих препаратов.

А.И. Ташкеев

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Стимуляция роста нейритов фактором роста NGF и белком клеточной адгезии L1CAM происходит также с участием экзоцитоза ростосом

Neurite outgrowth induced by NGF or L1CAM via activation of the TrkA receptor is sustained also by the exocytosis of enlargeosomes. Federico Colombo, Gabriella Racchetti, and Jacopo Meldolesi. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16943–16948.

Фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF) играет ведущую роль в росте нейритов в процессе дифференцировки. NGF действует на рецептор с тирозинкиназной активностью A (tyrosine kinase receptor A, TrkA). Данный процесс наиболее полно изучен на линии клеток феохромоцитомы крыс PC12 (pheochromocytoma). Ключевым моментом в росте нейритов является транспорт мембранных структур к конусу роста для увеличения поверхности плазматической мембраны. Исследованиями было показано, что процесс роста мембраны обусловлен экзоцитозом пузырьков, имеющих природу эндосом, и характеризуется присутствием специфических маркеров, таких как связанный с пузырьками мембранный белок 7 (Vesicle-associated membrane protein 7, VAMP7), кальций-чувствительным белком синаптотагмином VII (synaptotagmin VII) и несколькими малыми ГТФазами, принадлежащими к семейству Rho. Остается, однако, неизвестным, являются ли эти пузырьки единственными медиаторами роста мембраны в нейронах и клетках PC12 дикого типа (wtPC12). Авторами было обнаружено, что обработка нейротрофином NGF клеток wtPC12 в течение нескольких часов приводила к появлению пузырьков органелл, описанных ранее авторами, и названных «ростосомами» (enlargeosomes), характеристикой которых является VAMP4-зависимый экзоцитоз. Путем измерения длины отрастающих нейритов, а также иммунохимической окраски ростосом было показано, что активация рецептора TrkA происходит не только при действии нейротрофина NGF, но и при связывании с белком клеточной адгезии L1 (L1CAM). Обработка клеток wtPC12 растворимой формой L1CAM приводила к автофосфорилированию и интернализации TrkA с последующей активацией сигнальных каскадов с участием фосфоинозитол-3-киназы (PI3K), MEK-киназы и протеинкиназы $C\gamma$ (PKC γ) — сигнальных путей, характерных для NGF. Подавление экспрессии VAMP7 или VAMP4 приводило к задержке роста нейритов как при действии NGF, так и при действии L1CAM. Путем перемешивания клеток wtPC12 с высоким уровнем экспрессии TrkA с клоном клеток PC12 неспособных к нейросекреции (клон REST PC12), трансфицированных L1CAM, была обнаружена трансактивация рецептора TrkA белком L1CAM от соседней клетки. На основе полученных результатов, а также с учетом неравномерного распределения L1CAM и TrkA на поверхности нейронов, авторами было предложено, что межклеточное взаимодействие может быть ограничено специфическими участками клеточной мембраны без участия растворимых лигандов, что ведет к повышению специфичности сигнальных процессов.

Д.А. Лим

Энзиматическая активность TRPM2 не связана с открытием створок данного канала

Putative channel activity of TRPM2 cation channel is unrelated to pore gating. Balázs Tóth, Iordan Iordanov, László Csanády. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16949–16954.

Транзиторийный рецепторный потенциал меланостатин 2 (TRPM2) — это проницаемый для кальция неселективный катионный канал, экспрессируемый на фагоцитах, панкреатических β -клетках, кардиомиоцитах, клетках костного мозга и нейронах головного мозга. Активация TRPM2 происходит при окислительном стрессе; она необходима для секреции цитокинов иммунными клетками; секреция инсулина панкреатическими клетками. Деятельность данного канала также приводит к постишемической гибели нейронов. Таким образом, активность TRPM2 связана с развитием сахарного диабета, инсульта, болезней Паркинсона и Альцгеймера. TRPM2 представляет собой гомотетрамер, структурно схожий со многими потенциал-зависимыми каналами. Долгое время считалось, что TRPM2 открывается путем связывания ADP рибозы (ADPR) с его доменом NUDT9, который обладает активностью пирофосфатазы и превращает ADPR в AMP и рибозу-5-фосфат. Предполагаемая энзиматическая активность, связанная с открытием канала — уникальное свойство узкой группы так называемых «каналов-ферментов» (chanzymes). Данная особенность является исключительно важной для фармакологических стратегий, направленных на изменение энзиматической активности, ведущей, в свою очередь, к изменению работы канала. Однако предполагаемый для TRPM2 механизм был опровергнут в данном исследовании. Показано, что мутации, как увеличивающие каталитическую активность NUDT9, так и полностью ее прекращающие, не приводили к изменению кинетики открытия ворот канала. Кроме того, продемонстрировано, что аналог ADPR, α - β -метил-ADPR (AMPCPR), не подвергается гидролизу со стороны NUDT9, но при этом способствует открытию канала. Ранее считалось, что открытие канала связано с гидролизом, поскольку данный процесс совпадал во времени с моментом диссоциации лигандов, однако на самом деле для активации этого не требуется. И хотя аффинность AMPCPR как агониста TRPM2 почти в 40 раз ниже, чем у ADPR, новые данные указывают на то, что механизм открытия ворот канала не связан с его энзиматической активностью. При этом использование AMPCPR даже ускорило деактивацию канала по сравнению с ADPR, поскольку агонист AMPCPR менее стабильно удерживал структуру канала в открытом состоянии. Интересно, что использование смеси ADPR и AMPCPR привело к тому же эффекту, который наблюдался при использовании только AMPCPR. Очевидно, что связи AMPCPR с одной субъединицей канала достаточно, чтобы предотвратить гидролиз ADPR остальными субъединицами. Таким образом, дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение энзиматической активности канала и цикла его открытия/закрытия как отдельных процессов, поскольку постепенно становится очевидно, что данные события не связаны напрямую между собой.

А.Ю. Ольховик

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Прижизненная визуализация демонстрирует различные ответы динамики истощения субпопуляций опухолеассоциированных макрофагов и дендритных клеток

Intravital imaging reveals distinct responses of depleting dynamic tumor-associated macrophage and dendritic cell subpopulations. M. Lohela, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. E5086–E5095.

Специфические роли гетерогенных миелоидных популяций клеток в формировании опухолей не исследованы до конца. Большое количество опухолевых клеток миелоидного происхождения связано с повышенными рисками при раке молочной железы: эти клетки характеризованы как опухолеассоциированные макрофаги (TAM), имеющие высокую экспрессию основного митогена миелоидных клеток, колониестимулирующего фактора 1 (CSF-1) и его рецептора CSF-1R. Есть большое количество данных, свидетельствующих, что эти маркеры посредством ряда механизмов поддерживают рост и прогрессию опухолей. Чтобы охарактеризовать функцию миелоидных клеток в опухолях, исследователи сочетали прижизненную визуализацию при помощи конфокальной микроскопии с истощением CSF-1R-зависимых клеток при применении направленного воздействия моноклональными антителами M279 на рецептор CSF-1R в долгосрочной модели рака терминальной стадии молочной железы у мышей, вызванной вирусом полиомы (модель MMTV-ПуМТ). Показано, что блокировка рецептора CSF-1R вызывала истощение дендритных клеток (DC) и TAM, но не влияла на опухолеассоциированные нейтрофилы GR-1⁺. Истощенные CSF-1R⁺ клетки имели маркеры, характерные, согласно разным предыдущим исследованиям, для TAM и DC (CD11c и MHC II, а также F4/80, CD80, и CD11b). В данной работе эти клетки были охарактеризованы как макрофагальные дендритные клетки (M-DC), и этот набор маркеров соответствовал фенотипу тех дендритных опухолевых клеток, которые захватывают антигены и взаимодействуют с Т-клетками. Исследователи определили функциональные подгруппы в пределах популяции M-DC с помощью визуализации активности эндцитозных и матриксных металлопротеиназ (в частности, MMP9, которая необходима для поддержания трофики TAM). Среди дендритных клеток была выделена субпопуляция клеток, захватывающих декстран и экспрессирующих высокие уровни F4/80 и CD11c, а также сосудистый рецептор гиалуроновой кислоты — 1 (LYVE-1). Обработка антителами M279 изменяла стромальную динамику, и при этом значительно снижалось выживание и накопление новых M-DC. Обработка M279 не нарушала приток нейтрофилов GR-1⁺ в областях массовой гибели клеток, индуцированной доксорубицином, применяемом при химиотерапии опухолей. Тем не менее, длительное воздействие антител M279 приводило к замедлению роста опухоли молочной железы, снижению ее васкуляризации и к уменьшению метастазов в легких у опытной группы животных в сравнении с контрольной. Также выявлено, что миелоидная популяция клеток в легких была меньше всего подвержена воздействию антител. Возможно, это происходило потому, что миелоидный инфильтрат в метастатических легких значительно отличался инфильтрата в опухолях молочной железы, и снижение метастазов может быть результатом воздействия на первичные опухоли. Таким образом, сочетание функционального анализа, прижизненной визуализации с фенотипической характеристикой клеток усовершенствовало понимание последствий экспериментальной направленной терапии на микро-среды опухолей.

П.А. Суязова

Механочувствительность при высоких механических напряжениях в суставном хряще обеспечивается синергическим действием ионных каналов Piezo1 и Piezo2

Synergy between Piezo1 and Piezo2 channels confers high-strain mechanosensitivity to articular cartilage. Wh. Lee, H.A. Leddy, Y. Chen, S.H. Lee, N.A. Zelenski, A.L. McNulty, J. Wu, K.N. Beicker, J. Coles, S. Zauscher, J. Grandl, F. Sachs, F. Guilak, and W.B. Liedtke. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. E5114–E5122.

Синовиальные соединения (суставы) играют важную роль в локомоции, поддержании веса тела, распределении нагрузок, сохранении механических характеристик и подвижности скелета. Суставной хрящ выдерживает миллионы циклов механической работы. Метаболическая активность клеток хряща — хондроцитов — меняется в зависимости от нагрузки. Патологический механический стресс может приводить к неадаптивному ответу клеток и последующей дегенерации хрящевой ткани. В работе использовался изолированный суставной хрящ из тазобедренных и коленных суставов домашней свиньи. Авторы анализировали систему преобразования хондроцитом механического сигнала (механотрансдукции) и идентифицировали механочувствительные ионные каналы, функционирующие при повреждающем хрящ уровне механического напряжения. В этих условиях, как показано авторами, в хондроцитах экспрессируются PIEZO1 и PIEZO2 — гены недавно описанных механочувствительных ионных каналов Piezo1 и Piezo2. Эти ионные каналы представляют собой белки, образующие поры во внешней мембране клетки, селективные для ионов Ca²⁺. Поры обладают способностью открываться или закрываться в зависимости от механического напряжения. В данной работе выяснено, что индуцированный механическим напряжением ток ионов Ca²⁺ через мембрану клетки поддерживает совместную направленную экспрессию генов PIEZO1 и PIEZO2, причем гены действуют синергично, т. е. усиливают экспрессию друг друга. В первичных хрящевых хондроцитах механически вызванные переходные электрические процессы на клеточной мембране, связанные с трансмембранными токами Ca²⁺, генерируемыми методом сканирующей атомно-силовой микроскопии (atomic force microscopy, AFM), ингибируются специфическим блокатором ионных каналов Piezo1 и Piezo2-пептидом GsMTx4, входящим в состав яда тарантула, и специфическими малыми интерферирующими РНК (миРНК, siRNA, small interfering RNA) к генам PIEZO1 и PIEZO2. В дополнение к внутриклеточным исследованиям авторы создали экспериментальную модель механического повреждения экплантата (культивируемой *in vitro* ткани) суставного хряща из конечностей свиньи. В этой модели пептид GsMTx4 уменьшал гибель хондроцитов после повреждения чрезмерным механическим напряжением. Результат показывает возможную стратегию терапии поврежденных суставных хрящей и посттравматического остеоартрита: блокировать то или иное звено специфической системы преобразования сигнала, которая включается при высоких механических напряжениях. Наиболее доступной мишенью в настоящее время представляются ионные каналы Piezo1 и Piezo2.

А.Б. Образцов

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ ·

Клиническая медицина

Эффективность использования препарата на основе MPDL3280A при лечении метастатического рака мочевого пузыря

MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. Thomas Powles, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7528. P. 558–569

В области лечения метастатического рака мочевого пузыря (РМП) за последние 30 лет не было получено никаких существенных достижений, химиотерапия все еще является стандартом медицинской помощи при данном заболевании. Одной из характерных особенностей РМП является наличие высоких темпов соматических мутаций в пораженных клетках. Данный процесс может приводить к значительному увеличению количества антигенов опухолевых клеток, что в свою очередь является причиной запуска иммунного ответа организма, направленного на подавление развития опухоли и ее уничтожение. Предполагается, что защитная реакция должна быть реализована путем апоптоза дефектных клеток. Тем не менее, в большинстве случаев клеткам опухоли удается избежать уничтожения со стороны иммунной системы за счет наличия защитного механизма. Во время осуществления иммунного ответа необходимо, чтобы активная клетка лимфоцита (Т-клетка) приблизилась к поверхности опухоли и распознала ее как «враждебную» с помощью специального рецептора PD-1 (мембранный белок, находящийся на поверхности лимфоцита), после этого она должна начать процесс уничтожения. Однако поверхность раковой опухоли зачастую покрыта белками PD-L1, которые «связываются» с рецепторами PD-1 и тем самым деактивируют клетку, не позволяя ей выполнить свои функции. В результате количество лимфоцитов, участвующих в разрушении клеток опухоли, чрезвычайно мало. Для предотвращения подобных процессов «связывания» были разработаны специальные антитела MPDL3280A (anti-PD-L1), которые не позволяют связываться PD-1 и PD-L1, и, тем самым, дают лимфоцитам обнаружить и уничтожить клетки опухоли. После создания препарата, содержащего MPDL3280A, возникла необходимость его клинического тестирования, во время которого необходимо было выявить степень безопасности его применения, а также эффективность в лечении РМП. С этой целью была создана группа добровольцев, страдающих РМП, и обладающих положительным результатом на наличие PD-L1, полученный путем проведения иммуногистохимического исследования. В дальнейшем группа была расширена пациентами с различным количеством PD-L1 в тканях опухоли. На протяжении всего эксперимента добровольцам вводилась определенная доза MPDL3280A, а также проводился подробный мониторинг, включающий не только наблюдение за поведением опухоли, но и контроль над общим состоянием человека. В результате были получены обнадеживающие данные. Во-первых, было выяснено, что исследуемый препарат обладает крайне низкой токсичностью для всего организма, что очень важно для лечения пожилых людей. Во-вторых, подтвердилась эффективность лечения раковых опухолей с высокой степенью соматических мутаций препаратом на основе MPDL3280A. На основании этих результатов в июне 2014 г. MPDL3280A получил статус «терапии прорыва» от управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

В.Н. Раков

Блокада PD-1 проявляется в ингибировании адаптивного иммунного ответа

PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. Paul C. Tumeh, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7528. P. 568–571.

Среди способов терапии раковых заболеваний особое место занимает метод блокады рецепторов PD-1, демонстрирующий значительные улучшения состояния больных с различными видами карцином. PD-1 рецепторы располагаются на антиген-специфичных CD8+Т-киллерных клетках, которые играют ключевую роль в адаптивном иммунном ответе. Лиганд данных клеток (PD-L1) экспрессируется клетками опухоли и, связываясь с PD-1, инициирует ингибиторный сигнал посредством связывания с антигенными рецепторами Т-клеток (TCRs), что приводит к блокаде цитотоксической функции Т-киллеров. Ранее было показано, что PD-L1 синтезируется опухолевыми клетками конститутивно в небольшом количестве. Однако его секреция повышается в ответ на действие интерферонов Т-клеток. Данный процесс экспрессии PD-L1 в ответ на действие интерферонов является составным компонентом адаптивного иммунного ответа и представляет собой механизм, при помощи которого раковые клетки пытаются защитить себя от атаки иммунокомпетентных клеток. В данном исследовании рассматривалась потенциальная ключевая роль CD8+Т-клеток в области опухоли для выздоровления больных после применения анти-PD-1 терапии (препарат пембролизумаб). Были проанализированы образцы 46 пациентов с метастатической меланомой, взятые до и во время терапии. С помощью метода количественной иммуногистохимии была определена экспрессия CD8+ как в стромальном крае опухоли, так и в ее паренхиме. В обоих образцах больных, у которых произошло улучшение после терапии, плотность CD8+Т-клеток значительно выше, чем у тех, чья опухоль прогрессировала, причем как в маргинальной зоне, так и в центральной части опухоли. Блокада PD-1 и соответствующих PD-1/ PD-L1 взаимодействий ведет к пролиферации киллерных Т-клеток, их инфильтрации внутрь меланомы и усилению цитотоксической атаки. Показано существенное возрастание плотности CD8+Т-клеток после курса лечения, что достоверно коррелировало с радиографическим уменьшением размера опухоли. На основании полученных данных выдвинута модель, позволяющая предсказывать вероятность улучшения после применения анти-PD-1-терапии. В качестве главного маркера для определения вероятности изменений предлагается использовать значение плотности CD8+Т-клеток, расположенных в стромальном крае опухоли. Данная модель была успешно протестирована на других 15 больных, верно предсказав как улучшение, так и разрастание опухоли для 14 из них. Т. о., в данном исследовании продемонстрирован терапевтический эффект блокады PD-1 рецепторов при лечении раковых заболеваний и выявлен механизм ингибирования иммунного ответа, лежащий в его основе.

А.Ю. Ольховик

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Клиническая медицина

Направленная иммунотерапия опухолеспецифическими мутантными антигенами блокады контрольной точки развития рака

Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens. M. M. Gubin, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7528. P. 577–581.

Иммунная система влияет на развитие рака, функционируя при этом не только как промоутер опухоли, который облегчает трансформацию клеток, способствует росту опухоли и создает иммуногенность опухолевых клеток, но и как опухолевый супрессор, который либо останавливает развитие опухолей, либо препятствует их расширению. Тем не менее, клинические признаки заболевания до сих пор возникают даже у иммунокомпетентных пациентов, отчасти являясь последствием иммуносупрессии, вызванной раком. У многих иммуносупрессия опосредуется двумя иммуномодулирующими рецепторами, экспрессирующимися на Т-клетках: антигеном цитотоксических Т-лимфоцитов-4 (CTLA-4) и белком программируемой гибели-1 (PD-1). Положительное влияние имела терапия моноклональными антителами, направленная на CTLA-4 и/или PD-1 (блокада контрольной точки). Тем не менее, о характере опухолевых антигенов, которые функционируют в качестве мишеней Т-клеток, активированных контрольной точкой блокады иммунотерапии, и могут ли эти антигены быть использованы для создания противоопухолевой вакцины с высокой специфичностью действия, известно мало. В исследовании были использованы подходы геномики и биоинформатики для идентификации опухолеспецифических мутантных эпитопов белков в качестве основного класса антигенов CD8+Т-клеток, вызывающих отторжение опухолей после иммунотерапии антителами к PD-1 и/или CTLA-4 мышей с прогрессирующими саркомами 2 типов (d42m1-T3 и F244), индуцированными 3-метилхолантроном. Было показано, что терапевтические синтетические пептидные вакцины, включающие мутантные эпитопы mLama4 и mAlg8 для продуцирующих IFN- γ CD8+Т-клеток, вызывали отторжение опухоли саркомы d42m1-T3 у мышей после анти-PD-1 иммунотерапии относительно контрольных точек блокады иммунотерапии. При этом специфические к d42m1-T3 вакцины не препятствовали росту других сарком F244. Хотя мутантные антиген-специфические Т-клетки присутствуют в постепенно растущих опухолях, они активизируются после терапии анти-PD-1 и/или анти-CTLA-4, но в основном, после терапевтического воздействия на конкретные транскрипционные профили, что делает их способными опосредовать отторжение опухоли. Показано, что при этом происходит воздействие на ряд сигнальных путей (NFAT и JAK-STAT), а также вовлеченных в сигнализацию IL-2) и индуцируются метаболические изменения (в т. ч. которые вовлечены в окислительное фосфорилирование, гликолиз, транспорт электронов дыхательной, цикл трикарбоновых кислот и пентозофосфатного пути), а также происходили изменения в экспрессии функциональных белков в CD8+Т-лимфоцитах: высокие уровни экспрессии LAG-3 и TIM-3 (что характерно для хронической вирусной инфекции) и цитокинов, которые представляют собой самые мощные противоопухолевые эффекторы. Эти результаты показывают, что опухолевые специфические мутантные антигены являются не только важными объектами для терапии опухолей, но они также могут быть использованы для разработки персонализированных вакцин и исследования механизмов различных методов преодоления блокады контрольной точки противоопухолевой терапии.

П.А. Суязова

Фармакологическая защита пигментного эпителия сетчатки сулиндаком требует участия PPAR- α

Pharmacological protection of retinal pigmented epithelial cells by sulindac involves PPAR- α . Arunodoy Sur, Shailaja Kesaraju, Howard Prentice, Kasirajan Ayyanathan, Diane Baronas-Lowell, Danhong Zhu, David R. Hinton, Janet Blanks, Herbert Weissbach. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P.16754–16759.

Пигментный эпителий сетчатки — одна из основных тканей глаза, подверженная окислительному стрессу, вносящему существенный вклад в развитие возрастной макулярной дегенерации, основной причины потери зрения в старости, и других заболеваний глаз, например глаукомы или катаракты. В данном исследовании было доказано защитное действие на пигментный эпителий нестероидного противовоспалительного препарата сулиндака в условиях окислительного стресса, вызванного третбутилгидропероксидом, и ультрафиолетового излучения по механизму, аналогичному наблюдаемому при экспериментальной ишемии. Сулиндак способствовал выживанию клеток при концентрации окислителя до 325 мкмоль, однако этот защитный эффект значительно ослаблялся в присутствии GW 6471 — антагониста активируемого пролиферацией рецептора пероксисом, стимулирующего биогенез митохондрий, PPAR α . Подобным защитным действием обладает сульфон-сулиндак, в отличие от сулиндака, не являющийся нестероидным противовоспалительным препаратом и субстратом метионинсульфоксидредуктаз. Обработка клеток различными агонистами PPAR γ показала, что только троглитазон оказывает защитное действие аналогично сулиндаку. При этом антагонист PPAR γ T0070907 не предотвращал эффекта сулиндака. Т. о., активность сулиндака не зависит от его нестероидных противовоспалительных свойств, системы метионинсульфоксидредуктаз и PPAR γ , но требует участия PPAR α . Инкубация клеток с сулиндаком и утилизатором активных форм кислорода (АФК) тироном перед обработкой третбутилгидропероксидом ослабила эффект сулиндака. Это позволяет предположить, что механизм защиты запускается АФК. Вероятно, он требует действия участников ответа на экспериментальную ишемию: PKG, PKC ϵ и митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала. Этот механизм направлен на предотвращение пермеабиллизации митохондрий и апоптоза. Действительно, инкубация с ингибитором PKG ослабила защитный эффект сулиндака при окислительном стрессе и ультрафиолетовом облучении, а пептид V1-2 — ингибитор PKC ϵ — полностью устранил защитный эффект. Аналогичные результаты дала инкубация клеток с блокатором калиевых каналов 5-гидроксидекановой кислотой. В клетках пигментного эпителия 48-часовая инкубация с сулиндаком индуцировала экспрессию генов iNOS и белка теплового шока Hsp70 — маркеры поздней фазы экспериментальной ишемии. Известно, что транскрипция iNOS стимулируется PPAR α . Ранее было доказано воздействие iNOS на дыхательную цепь через ингибирование комплекса I, который, в свою очередь, способен подавлять выработку АФК митохондриями. Полученные результаты были подтверждены на молодой культуре эмбрионального пигментного эпителия, растущей в виде монослоя: это позволило испытать действие препарата в условиях, наиболее близких к *in vivo*. Результаты исследования говорят о возможности использования сулиндака для замедления развития возрастной макулярной дегенерации и других заболеваний глаз, вызываемых окислительным стрессом. Преимуществами сулиндака также являются низкая цена и слабая токсичность.

А.Л. Братцева

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ ·

Клиническая медицина

Влияние методов взятия проб крови на чтение транскриптома больных лейкоемией

Sample processing obscures cancer-specific alterations in leukemic transcriptomes. Heidi Dvinge, Rhonda E. Ries, Janine O. Ilagan, Derek L. Stirewalt, Soheil Meshinchi, and Robert K. Bradley. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16802–16807.

В последние годы в диагностике опухолей приобрели большое значение характеристики экспрессии генов. Американские исследователи показали, что стандартные процедуры сбора и анализа крови значительно влияют на получаемые данные о транскриптоме кроветворных клеток, что является важным при диагностике лейкоемии. Специфика лейкоемии, при которой поражается жидкая ткань, не позволяет взять пробу точно из непосредственной окрестности опухоли и заставляет полагаться на косвенный подход. Однако процедуры, связанные с сохранением крови вне организма человека, не оставляют ее неизменной. Во-первых, она обрабатывается антикоагулянтами, во-вторых, хранится охлажденной. Чтобы проконтролировать это, исследователи брали кровь у 2 мужчин и 2 женщин, изучая биохимические характеристики как крови, уже подвергнутой стандартным процедурам, так и абсолютно свежей. Показано, что при обработке крови меняется даже состав ее транскриптома, т. е. собственно набор присутствующих в ней РНК, указывающий на то, какие гены экспрессируются или молчат в кроветворной ткани. Меняется также и картина альтернативного сплайсинга. Молекулярные механизмы этих изменений пока неясны; судя по всему, они связаны не просто с деградацией РНК, а еще и с некими происходящими с ней каталитическими реакциями. Для миелоидной лейкоемии и для хронической лимфоцитарной лейкоемии было проведено детальное сравнение транскриптомов, полученных непосредственно из кроветворных клеток и из выборки крови, подвергнутой инкубации. Выяснилось, что искажения, вносимые процедурой инкубации, касаются примерно трети генов, дифференциальная экспрессия которых характерна для очагов лейкоемии. Между тем для биологии рака представляют большой интерес такие особенности клеток, как состав иРНК, особенности альтернативного сплайсинга, наличие антисмысловых РНК и псевдогенов. Стандартные методы взятия крови не способствуют исследованиям этих факторов. Кроме того, искажения транскриптома в пробах крови могут помешать диагностике не только злокачественных опухолей, но и некоторых других нечасто встречающихся болезней, особенно аутоиммунных или специфичных для детей. Таким образом, здесь требуется выработка новых методик, причем стандартизованных, чтобы минимизировать влияние на результат технических отличий.

С.А. Ястребов

Синхронная гибель клеток почечных канальцев происходит по пути ферроптоза

Synchronized renal tubular cell death involves ferroptosis. Andreas Linkermann, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P.16836–16841.

Принято считать, что некроптоз, опосредованный протеинкиназой RIPK3, является основным патофизиологическим процессом, приводящим к регулируемому некрозу клеток паренхимы при ишемии с последующей реперфузией. Известно, что отсутствие участвующих в гибели клеток белков FADD и каспазы 8 повышает предрасположенность тканей к спонтанному некроптозу. Однако в данном исследовании удалось установить, что при индуцибельной делеции генов этих белков в почечных канальцах предрасположенность клеток к некроптозу не повышается. Отсутствие белков устанавливали методом вестерн-блоттинга. У мышей с такой делецией почки сохраняли нормальную морфологию и функцию, а при введении нефротоксина цисплатина мутанты и мыши дикого типа демонстрировали сходную кинетику выживаемости. При этом было показано, что Nec-1 (некростатин 1, ингибитор RIPK1) в концентрации 50 мкмоль не защищает только что изолированные канальцы от повреждения в условиях гипоксии. Все эти наблюдения позволяют предположить, что некроз не является основным механизмом клеточной смерти в канальцах, и что Nec-1 действует лишь за пределами канальцев. Динамика некроза в почечных канальцах при ишемии и реперфузии и острой травме почки, вызванной кристаллами оксалата, позволяет предположить прямую передачу сигнала к смерти от клетки к клетке. Ранее было показано благоприятное действие ферростатина 11–92 при подобных повреждениях. Это позволило предположить, что некроз в канальцах происходит по особому механизму: по пути ферроптоза. Обработка изолированных канальцев индуктором ферроптоза эрастином привела к пермеабиллизации мембран канальцев и потере их функций, т.е. оказала эффект, аналогичный травме. Эти наблюдения позволяют заключить, что синхронная гибель клеток канальцев представляет собой ферроптоз. Данные интравитальной микроскопии с высоким разрешением об ослабленной инфильтрации иммунцитов в участок ферроптоза при введении ферростатина 1 позволяют предположить, что либо ферростатин 1 препятствует миграции лейкоцитов, либо в его присутствии местное провоспалительное микроокружение в меньшей степени становится менее хемоаттрактивным для иммунцитов. В данном исследовании для подавления ферроптоза *in vivo* был разработан ферростатин 16–86 третьего поколения, более стабильный и проявляющий больший потенциал, чем ферростатин 1. Даже при тяжелой ишемии с последующей реперфузией ферростатин-16–86 оказывал сильное защитное действие, не наблюдавшееся ранее ни в одном исследовании на мышах. Он дополняет совместное защитное действие некростатинов и ингибиторов пермеабиллизации мембран митохондрий, тогда как применение только двух таких агентов, Nec-1 и санглиферина А, оказывало достаточно слабое защитное действие. Т. о., ферроптоз в почках стимулирует постишемический и токсический некрозы — процессы, управляемые ферростатинами и комбинированной терапией. Полученные результаты позволяют считать комбинированную терапию наиболее эффективным методом предупреждения травмы при ишемии и реперфузии, а также говорят об уникальной устойчивости нефронов к утрате FADD и каспазы 8.

А.Л. Братцева

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ ·

Клиническая медицина

Долговременные эффекты, оказываемые на мозг при употреблении марихуаны

Long-term effects of marijuana use on the brain. Francesca M. Filbey, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16913–16918.

Существующие данные по долгосрочным эффектам воздействия марихуаны на мозг демонстрируют противоречия в описании структурных изменений (в некоторых случаях даже отрицая их) в связи с методологическими различиями исследований. Из более чем 400 структурных химических соединений основным психоактивным веществом каннабиса является Δ -9-тетрагидроканнабинол (ТНС), связывающийся с широко распространенными в мозгу каннабиноидными рецепторами 1 типа (CB1). Воздействие ТНС приводит к нейронным изменениям, что влияет на когнитивные процессы и, вероятно, на архитектуру нейронных сетей. Ранее проведенные эксперименты показали наибольшие изменения в областях мозга, обогащенных CB1: орбитофронтальная кора (ОFC), передняя часть поясной извилины, стриатуме, миндалине, островке, гиппокампе и мозжечке. В рамках данного исследования с помощью метода структурной МРТ на основе воксельной модели измерялись объемы серого вещества (GM) у 48 курильщиков марихуаны различных возрастных групп и 62 людей контрольной группы, не употреблявших марихуану. Синхронная активность между выявленными аномальными участками GM определялась методом функциональной МРТ в состоянии покоя, а структурные связи данных областей анализировались путем картирования тензора диффузии. Существенных различий между группами разных полов не обнаружено, однако IQ группы, употребляющих марихуану, было существенно ниже по

сравнению с контролем. Наблюдалось значительное уменьшение объемов GM правой средней и левой верхней орбитофронтальной извилины в группе курильщиков. При этом у данных испытуемых продемонстрировано существенное усиление функциональных связей орбитофронтальной сети по сравнению с контрольной группой, показавшее обратную корреляцию с временем начала употребления каннабиса. Данный эффект, вероятно, объясняется механизмами нейронной пластичности, увеличивающими эффективность синаптической передачи путем повышения энергопотребления при потере серого вещества. Значение средней радиальной диффузии опытной группы оказалось ниже контрольных значений, что говорит о повышенной миелинизации. Предполагается, что эффекты конопли могут быть полезны для регулирования митохондриальной и антиоксидантной активности белого вещества, защищая нейроны на молекулярном уровне. Однако если подобные эффекты вызваны нейротоксическим действием конопли, то серое вещество и связи OFC оказываются чувствительнее к ТНС, что может существенно ограничить данный положительный эффект. Проведенный анализ не показал прямой причинно-следственной связи между уменьшением объемов серого вещества OFC и показателями IQ, что говорит о более сложном механизме влияния марихуаны на когнитивные процессы, вероятно, включающего также факторы окружающей среды, время употребления и/или генетические факторы. Данные результаты свидетельствуют о различных эффектах употребления марихуаны в зависимости от времени потребления и возраста. Однако необходимы дальнейшие исследования в данном направлении для установления причинно-следственных связей описанных явлений.

А.Ю. Ольховик

ГУМАНИТАРНЫЕ НАУКИ · История и археология

Структура генома европейцев сложилась по меньшей мере 36,2 тыс. лет назад

Genomic structure in Europeans dating back at least 36,200 years. Andaine Seguin-Orlando, Thorfinn S. Korneliusson, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6213. P. 1113–1118.

До сих пор происхождение современных европейцев остается спорным. Ранее считалось, что предки современных евразийцев покинули Африку около 60–50 тыс. лет назад, что на 30–40 тыс. лет позже, чем австрало-меланезийские предки. Несмотря на споры о маршрутах из Африки, возраст первых верхнепалеолитических производств в Евразии, обнаруженных в Леванте, около 48 тыс. лет. Расселение по Европе, состоявшееся около 40 тыс. лет назад, сформировало пространственную и культурно структурированную популяцию анатомически современных людей. Оно шло, если рассматривать территории современных государств, из России в Грузию, Болгарию, южную Европу и Великобританию. Несмотря на то, что ранее анализ геномов древнего человека позволил расширить понимание европейского прошлого, открыв вклады палеолитических сибиряков, а также групп Европейского мезолита и Ближневосточного неолита в Европейский генный пул, возможный вклад самых ранних евразийцев в современные человеческие популяции оставался неизвестным. Согласно проведенному исследованию, в структуре генома ранних европейцев присутствуют элементы всех вышеуказанных миграционных потоков. Авторами выделена и секвенирована древняя ДНК человека со стоянки Костенки 14 (K14), расположенной в европейской части России и являющейся одним из старейших захоронений анатомически современных людей. Учеными проведено 13 экстракций ДНК в общей сложности 1,285 г левой большеберцовой кости человека из K14. Определение содержания и примесей других древних геномов, а также ДНК современных евразийцев, осуществлено путем статистического анализа последовательностей однонуклеотидного полиморфизмов. Наибольшее сходство с человеком из K14 выявлено у населения Северной Европы. Также авторами исследовалась взаимосвязь ДНК человека из K14 и других древних геномов Восточной Азии и Сибири. Следует отметить, что в отличие от исследованных ранее останков ребенка со стоянки Мальта — одной из наиболее известных позднепалеолитических стоянок Сибири — человек из K14 не демонстрирует сходства с северо-восточными азиатскими группами и американскими индейцами. Еще одним важным результатом проведенного исследования стало обнаружение повышенного содержания генов неандертальского происхождения по сравнению с ДНК современных европейцев. Демонстрируемая разница в 1% может быть вызвана рядом факторов, в том числе эффектом выборки, дрейфом генов или естественным отбором. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ранние популяции анатомически современных людей были структурированы в начале своей истории, а в период Верхнего Палеолита уже содержали основные генетические компоненты, обнаруживаемые у современных европейцев. Представленные данные позволяют сформировать комплексную картину истории заселения Европы от периода Верхнего палеолита до настоящего времени. Т. о., установлено, что вместо нескольких дискретных миграционных потоков из Азии в Европу, люди в западной части Евразии формировали большую единую метапопуляцию с потоком генов, распространяющимся непрерывно и во многих направлениях.

А.В. Моисеев

Первая находка черепа млекопитающего подотряда гондванатериев и его своеобразная мозаичная структура

First cranial remains of a gondwanatherian mammal reveal remarkable mosaicism. David W. Krause, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7528. P. 512–517.

Известные ранее только по отдельным находкам зубов и фрагментов нижних челюстей, гондванатерии являются на сегодняшний день одной из наименее изученных ветвей класса млекопитающих, обитавших в Южном полушарии с позднего мела по эоцен. Гондванатерии являются монофилетической группой, близкой к многобугорчатым — успешно развивавшемуся с мезозойского времени таксону млекопитающих, известных исключительно в Северном полушарии. Все же известные находки остатков гондванатериев приурочены исключительно к мел-палеогеновым слоям Гондваны (Ю. Америка, Африка, Индия, Мадагаскар, Антарктида). Отсутствие до последнего времени находок остатков черепа делало крайне проблематичным определение филогенетического положения гондванатериев среди других млекопитающих. Также практически ничего не было известно об их образе жизни, кроме умозаключений о том, что более крупные судамерициды (представители семейства *Sudamericidae*) были травоядными, а феруглиотериды (семейство *Ferugliotheriidae*) были всеядными. Поэтому так важна описываемая в работе находка первого в мире хорошо сохранившегося черепа гондванатерия из верхнемеловых отложений Мадагаскара, который отнесен к новому роду и виду *Vintana sertichi*. Это всего лишь третья в истории находка черепа млекопитающих в меловых слоях Гондваны. Филогенетический анализ позволяет однозначно отнести находку к подотряду гондванатериев. В настоящее время находка хранится в университете Антананариву и фигурирует под номером UA 9972. Выделенный таксон отличается от других гондванатериевых крупными размерами, а также формой коренных зубов, свидетельствующей о преобладании дистобукального (а не строго дистального) ударного усилия при жевании. Удивительной является короткая и высокая куполообразная форма черепа, с крупными глазными орбитами, удлинненными скуловыми выступами, расширяющимися дугами самих скулов и опущенным книзу профилем. Анатомические особенности найденного черепа позволяют сделать вывод, что животное было травоядным, подвижным, с крупными глазами, хорошо развитым высокочастотным слухом и обостренным чувством обоняния. Череп характеризуется удивительной мозаичностью, выражающейся в сочетании первичных (примитивных) и вторичных (производных) особенностей строения фрагментов. Первичные особенности, судя по морфологии фрагментов, унаследованы гондванатериями от самых ранних млекопитающих или даже от предшествующих им цинодонтот, вторичные особенности вообще не характерны ни для одного из мезозойских млекопитающих. Это явное несоответствие между морфологией отдельных фрагментов черепа может объясняться длительным эволюционным развитием ветви в условиях географической изоляции.

В.В. Стрекопытов

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Электротехника, электронная техника, информационные технологии

Пассивное радиационное охлаждение до температуры ниже температуры окружающего воздуха под воздействием прямых солнечных лучей

Passive radiative cooling below ambient air temperature under direct sunlight. Aaswath P. Raman, Marc Abou Anoma, Linxiao Zhu, Eden Rephaeli, Shanhui Fan. Nature. 2014. Vol. 515. No 7528. P. 540–544.

Во всем мире на охлаждение расходуется значительная часть потребляемой энергии, при этом именно системы охлаждения дают существенный вклад в пиковые нагрузки на электросети. В США на кондиционирование тратится почти 15% энергии, используемой в зданиях. Поэтому пассивная стратегия охлаждения, которая работает без подвода электроэнергии, может оказать существенную помощь в борьбе за ограничение глобального потребления энергии. Конечная цель подобной стратегии: достичь и поддерживать температуру ниже температуры окружающего воздуха. Ранее было продемонстрировано пассивное охлаждение в ночное время суток с использованием метода, известного как радиационное охлаждение (РО). В данном методе устройство РО направляется в небо и используется для излучения тепла в космическое пространство через окно прозрачности атмосферы в интервале от 8 до 13 мкм. Однако пик спроса на охлаждение приходится на дневное время суток. Дневное РО до температуры ниже температуры среды, окружающей поверхность, под прямыми солнечными лучами ранее не было достигнуто, поскольку направленный на небо радиационный охлаждающий элемент в течение дня нагревается солнцем. В настоящей работе экспериментально продемонстрировано радиационное охлаждение под прямыми сол-

нечными лучами до температуры почти на 5°C ниже температуры окружающего воздуха. Для этого в рамках теплового фотонного подхода использовался интегрированный фотонный отражатель солнечного излучения и тепловой излучатель, состоящий из семи слоев оксида гафния (HfO_2) и оксида кремния (SiO_2), толщина которых варьируется от 13 до 688 нм. Такой охлаждающий элемент отражает 97% падающего солнечного света и в то же время сильно и избирательно излучает в окне прозрачности атмосферы. При воздействии прямого солнечного излучения мощностью свыше 850 Вт/м² фотонный радиационный кулер охлаждает на 4,9 °C ниже температуры окружающего воздуха и имеет охлаждающую способность 40,1 Вт/м² при температуре окружающей среды. В данной работе также развивается теоретическая модель фотонного охлаждения, которая предсказывает достижение более низких температур за счет сокращения конвективных потерь. Предварительный анализ показывает, что фотонные радиационные охлаждающие элементы могут успешно конкурировать с экономической точки зрения с другими вариантами использования возобновляемых источников энергии для охлаждения, например, с фотоэлектрическими панелями, а также работать совместно с ними. Эти результаты показывают, что фотонный подход может обеспечить фундаментальное обоснование новых технологических возможностей для чисто пассивных, безводных подходов к охлаждению зданий и транспортных средств и, в конечном счете, для повышения энергоэффективности национальной экономики. Можно сказать, что «холодный космос», используемый в качестве возобновляемого термодинамического ресурса, позволяет увеличить энергоэффективность человеческой деятельности на планете Земля.

Н.С. Прудских

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Нанотехнологии

Проектирование и изготовление запоминающих устройств на основе наноразмерных полиоксометаллатных кластеров

Design and fabrication of memory devices based on nanoscale polyoxometalate clusters. Ch. Busche, L. Vilá-Nadal, J. Yan, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7528. P. 545–549.

Флэш-память — это удобное хранилище компьютерных данных, запись и считывание которых происходит посредством приложения электрического поля к ячейке памяти. Такие устройства чрезвычайно важны для портативной электроники. К сожалению, уменьшение флэш-памяти, основанной на структурах типа металл — оксид — полупроводник (МОП), до размеров менее 10 нм одной ячейки памяти представляет серьезные трудности. В данной статье авторы показали, что ядерная оболочка молекулы полиоксометаллата (ПОМ) может быть использована в качестве подходящего узла хранения для МОП флэш-памяти. При проектировании запоминающего устройства в качестве функциональной части выбиралась ядерная оболочка ПОМ с общей формулой $[M_{18}O_{54}(XO_n)_2]^{m-}$ (в качестве M может использоваться молибден или вольфрам, в качестве X — P, S или Se, n принимает значения 3 или 4, а m — от 2 до 8). Такой кластер имеет размеры порядка нанометра, широкий доступный зарядовый диапазон, который идеально подходит для хранения в зарядовой флэш-памяти, удобное для изменений ядро и высокую температурную стабильность (около 600 °C). С помощью теории функционала плотности была проведена оценка эффекта от различных легирующих примесей. Эти вычисления помогли понять, какой должна быть реакционная способность и электронная структура кластеров. После тщательного рассмотрения возможных моделей, авторы предположили, что фрагмент $\{Se(IV)O_3\}$ сможет обеспечить нужный баланс структурной стабильности и электронной активности, что привело их к следующему заключению: кластерный анион $[W_{18}O_{54}(SeO_3)_2]^{4-}$ станет идеальным кандидатом для исследования практических устройств ПОМ флэш-памяти. Авторы протестировали несколько вариантов подобных устройств с различной геометрией. Устройства, у которых расстояние между управляющим затвором и каналом-нанопроводом было меньше 60 нм, продемонстрировали воспроизводимое поведение флэш-памяти. Хотя оптимизация для высоких напряжений, которые требуются для записи/стирания информации во флэш-памяти, еще не была проведена, однако уже сейчас экспериментально были получены хорошие результаты: время записи/стирания, составило 0,1 сек, а время считывания — 100 мкс. Время считывания в текущей реализации ограничено только производением сопротивления на емкость, $22,3 \text{ пФ} \times 250 \text{ КОм} = 56 \text{ мкс}$, наноканального устройства. Авторы полагают, что проведя высококачественную оптимизацию, можно добиться времени записи/считывания порядка долей пикосекунд. Экспериментально также было показано, что зарядка/разрядка такого устройства может производиться многократно, а время хранения информации достигает, по крайней мере, 336 ч (в течение этого времени утечки накопленного заряда зафиксировано не было), хотя реальный предел времени хранения, как ожидается, будет значительно больше. Полученные результаты работы показывают, что ПОМ молекулы могут служить в качестве плавающего затвора, как элемент ячейки флэш-памяти. Важной характеристикой такого устройства является отношение величины тока в канале в двух логических состояниях ячейки (при заряженном/разряженном плавающем затворе). Это отношение, как показано в работе, возрастает с увеличением степени окисления ПОМ молекулы.

А. Е. Щеголев

Гибкие проводящие максеновые пленки и нанокompозиты с высокой электрической емкостью

Flexible and conductive MXene films and nanocomposites with high capacitance. Zheng Ling, Chang E. Ren, Meng-Qiang Zhao, Jian Yang, James M. Giammarco, Jieshan Qiu, Michel W. Barsoum, Yury Gogotsi. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16676–16681.

Двумерные наноматериалы изучаются с 50-х гг. прошлого века, однако, не многие из них способны проводить электрический ток. В последнее время двумерные материалы привлекают большое внимание исследователей в связи с открытием графена, характеризующегося отличными электрическими и механическими свойствами. Двумерные карбиды или нитриды переходных металлов — максены (MXene), были впервые описаны в 2011 г. Эти новые уникальные материалы обладают близкой к металлам электропроводностью, а также имеют гидрофильную поверхность. При расслоении максенов получают наноллисты толщиной около нанометра, при этом значительно увеличивается площадь поверхности материала. В данной работе впервые были получены композиционные материалы, включающие максен и полимерное связующее. Использовали карбид титана формулы $Ti_3C_2T_x$, где T обозначает терминальную группу, обеспечивающую гидрофильность (обычно O, OH или F). В качестве полимеров были выбраны полидиаллилдиметиламмоний хлорид, который является катионным полимером и таким образом может взаимодействовать с отрицательно заряженными наноллистами $Ti_3C_2T_x$, а также поливиниловый спирт, хорошо растворимый в воде, гидрофильный и широко используемый в составе геле-электролитов полимер. Получены пленки чистого $Ti_3C_2T_x$ и двух композитов, содержащих полимерное связующее. Показано, что такие пленки характеризуются хорошими механическими свойствами: гибкостью, высоким пределом прочности на разрыв и сжатие. При этом предел прочности на разрыв у пленки композита, содержащего максен и поливиниловый спирт, значительно выше по сравнению с пределом прочности пленок, полученных из чистого $Ti_3C_2T_x$ или поливинилового спирта. Пленки $Ti_3C_2T_x$ и композиционные материалы на его основе также характеризуются высокой проводимостью. Изменяя содержание поливинилового спирта в композиционном материале величину его проводимости можно регулировать в широких пределах. При использовании в качестве электродов в суперконденсаторе пленки композитов продемонстрировали очень высокие величины емкости, а также хорошую устойчивость при многократном воспроизведении циклов. Таким образом, максены являются перспективными наполнителями для многофункциональных полимерных композиционных материалов, которые можно использовать, например, в качестве гибких устройств для накопления энергии. Полученные пленки характеризуются широким спектром важных с точки зрения практического применения свойств.

Т.В. Панова

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Технологии материалов

Создание суперотталкивающих покрытий для сильносмачивающих жидкостей

Turning a surface superrepellent even to completely wetting liquids.
Tingyi «Leo» Liu, Chang-Jin «CJ» Kim. Science. 2014. Vol. 346. No 6213.
P. 1096–1100.

Понимание удивительных гидрофобных способностей природных поверхностей является очень важным для создания инновационных материалов, используемых в различных сферах науки и техники. Тем не менее, с момента открытия поверхностей сопротивляющихся смачиванию в 1960-х гг. и на протяжении большей части последующего периода исследований основной упор делался на получении шероховатостей с определенной структурой в отсутствие какого-либо интереса к изучению поведения углов контакта жидкости, твердой поверхности и окружающей газовой среды. Однако с конца 1990-х гг. начинает активно развиваться создание суперводоотталкивающих покрытий как комбинации гидрофобных материалов с заранее заданной структурой шероховатости. Данные покрытия характеризуются чрезвычайно высокими углами смачивания (более 150°) и малыми углами скатывания жидкости (менее 10°). Следует отметить, что несмотря на существенный прогресс в этой области, еще не было сообщено ни об одном случае получения супергидрофобных покрытий для жидкостей с низкой энергией поверхностного натяжения (со значениями меньше 15 мДж/м^2), например таких как фторированные растворители, которые полностью смачивают все существующие покрытия. Авторы данной работы предприняли попытку получения подобной поверхности, способной отталкивать любые из ныне существующих жидкостей, включая перфторгексан, который обладает наименьшим из известных на данный момент значением энергии поверхностного натяжения (10 мДж/м^2). Гипотезой, лежащей в основе исследования и требующей проверки, является использование двойных возвратных структур с заданной геометрией в качестве основных топологических элементов поверхности, которые должны удерживать жидкость в состоянии Кэсси. В качестве базового материала использовался SiO_2 (диоксид кремния). Данному выбору по словам авторов способствовали две основные причины. Во-первых, чистый SiO_2 является чрезвычайно смачиваемым для большинства известных жидкостей, что создает необходимый контраст между характеристиками исходного и полученного образцов. Во-вторых, современное оборудование и методы микрообработки SiO_2 позволяют получить необходимую точность для построения заданной топологии поверхности. В результате сложного и длительного процесса, включающего в себя термическое окисление, микрогравировку и тройное травление, была получена микроструктура, близкая к идеальной (расчетной). Для тестирования ее свойств было выбрано 14 различных жидкостей с показателями поверхностного натяжения в пределах от $72,8 \text{ мН/м}$ и до 10 мН/м (наименьшее из известных). После проведенной проверки было выявлено, что полученный образец успешно сопротивляется смачиванию со стороны всех жидкостей, удерживая их в состоянии Кэсси, а также позволяет им свободно скатываться со своей поверхности при чрезвычайно малых углах наклона. Полученные образцы сохраняли свои свойства даже после отжига при 1000°C и осуществляли отталкивание и скатывание жидкостей при температурах более 320°C , а также продемонстрировали длительную устойчивость к воздействию со стороны биологически веществ.

В.Н. Раков

Механическая динамика многослойного графена при сверхзвуком проникновении снаряда

Dynamic mechanical behavior of graphene via supersonic projectile penetration. Jae-Hwang Lee, Phillip E. Loya, Jun Lou, Edwin L. Thomas. PNAS. 2014. Vol. 346. No 6213. P. 1091–1096.

Многослойный графен обладает необычной анизотропной структурой: он образован двумерными углеродными решетками. Можно сказать, что графен — это атомный монослой графита, причем ковалентные связи в гексагональной решетке атомов углерода обеспечивают высокую внутреннюю прочность и высокую жесткость материала. Действительно, измеренная при помощи атомно-силового микроскопа величина модуля Юнга в плоскости составила порядка 1 ТПа , что с учетом невысокой плотности материала дает огромную скорость звука (более 22 км/с), открывая возможности для ряда интересных «механических» применений. Хотя внутренние механические свойства графена были изучены в условиях квазистатики, поведение в экстремальных условиях еще не исследовалось. Авторы изучили ударпрочность многослойного графена при помощи баллистических тестов. Общая толщина исследованных графеновых слоев колебалась в диапазоне от 10 до 100 нанометров. Деформация мембраны в форме конуса сопровождалась возникновением радиальных трещин, которые следуют примерно в кристаллографических направлениях и выступают за пределы зоны воздействия. Было показано, что удельная энергия, необходимая для проникновения внутрь многослойного графена, примерно в десять раз выше, чем для макроскопических стальных листов для скорости 600 метров в секунду. Наноиндентирование послужило эффективным методом для изучения упругих механических свойств однослойного графена. По существу это низкоскоростной тест, но скорость деформации может достигать $\sim 10^5 - 10^6 \text{ с}^{-1}$ для очень тонких образцов. Методы определения механических характеристик, для которых характерны высокая скоростью и высокая скорость деформации, таких как метод раскалывания давлением (метод Хопкинсона) и метод баллистических тестов, оказались непригодны для тестирования очень тонких образцов. В новом тесте ученые использовали лазерный импульс, с помощью которого разогревали золотые нити, атомы из которых, подобно пулям, направлялись на материал из многослойного графена. Использовались мембраны многослойного графена толщиной от 10 до 100 нм (или от 30 до 300 слоев графена). Такие мембраны были получены путем отслоения упорядоченного пиролитического графита в результате расширения газов лазерными абляциями золотой пленки толщиной около 10 нм . Микроскопические баллистические результаты показывают, что высокая скорость звука в плоскости, высокая прочность, высокая жесткость и структурная анизотропность делают многослойный графен необычайно перспективным материалом для создания брони, который отлично рассеивает кинетическую энергию при сверхзвуковой скорости. Хорошее соответствие между микро- и макроскопическими ударными тестами, особенно по измерениям поглощенной удельной энергии, дает возможность использовать микро-баллистический метод (обладающий такими достоинствами как малое время на одно тестирование и «высокая пропускная способность») с высоким энергетическим разрешением для исследования скорости деформации различных материалов.

В.И. Ружицкий

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Технологии материалов

Металлизация диоксида ванадия, обусловленная большой энтропией фононов

Metallization of vanadium dioxide driven by phonon entropy. John D. Budai, Jiawang Hong, Michael E. Manley, Eliot D. Specht, ChenW. Li, Jonathan Z. Tischler, Douglas L. Abernathy, Ayman H. Said, Bogdan M. Leu, Lynn A. Boatner, Robert J. McQueeney, and Olivier Delaire. *Nature*. 2014. Vol. 515. No 7528. P. 535–539.

Конкуренция фаз лежит в основе многих замечательных и технологически важных явлений в оксидах переходных металлов. Диоксид ванадия VO_2 представляет типичный пример конкуренции металлической и диэлектрической фаз и используется при изготовлении полевых транзисторов и оптоэлектронных переключателей. В тетрагональной металлической фазе рутила выше температуры перехода $340\text{ }^\circ\text{C}$ атомы ванадия образуют прямые равнорасположенные цепочки атомов вдоль кристаллографической оси c , тогда как в диэлектрической (моноклинной, $M1$) фазе цепочки димеризуются, образуя зигзагообразные цепочки с неодинаковым расстоянием между атомами. Одновременно, в структуре электронного спектра образуется широкая запрещенная зона. Соответствующий фазовый переход классифицируется как фазовый переход (ФП) первого рода типа металл-диэлектрик (МД). Непрерывные попытки объяснения этого одновременно структурного и электронного перехода исходят из двух моделей перехода: ФПМД Пайерлса, обусловленного нестабильностью динамики взаимодействия электронов с решеткой, и перехода Мотта, в котором сильные электрон-электронные корреляции вызывают локализацию заряда. Ключевая роль фононов в загадочном поведении VO_2 до сих пор остается недостаточно ясной. В работе сообщается об исследовании свойств VO_2 с помощью экспериментов по рассеянию рентгеновских лучей и нейтронов, а также с помощью молекулярно-динамических расчетов, обеспечивающих полное термодинамическое описание всех параметров. Исследования динамики решетки и плотности фононных мод (ПФМ) проводились на нейтронном спектрометре в Окридже до и после точки ФП. В фазе рутила измеренная ПФМ значительно меньше по энергии, чем в фазе $M1$. Кроме того, имеется дополнительный пик вблизи энергии 14 мэВ при температуре 1200 К . Из рентгеновских измерений и расчетов следует, что этот пик связан с поперечными акустическими модами, имеющими плоский спектр в обширной части зоны Бриллюэна. При охлаждении ниже температуры ФП этот пик исчезает в фазе $M1$. Изменения ПФМ обеспечивают вклад фононов в энтропию перехода. В целом этот вклад составляет $2/3$ от общего увеличения энтропии при ФП. Большая энтропия фононов стабилизирует металлическую фазу рутила. Расчеты подтверждают этот вывод. Баланс между повышением энтропии в металлической фазе и понижением энергии в диэлектрической фазе (вследствие изменения электронных орбиталей) являются основными движущими термодинамическими факторами ФП. Выполненное исследование подчеркивает критическую роль ангармонических эффектов в колебаниях решетки VO_2 и открывает путь для проектирования свойств новых материалов.

Г.В. Дедков

Необычная роль взаимодействий между эпитаксиальным слоем и подложкой при определении ориентационных соотношений в случае ван-дер-ваальсовой эпитаксии

Unusual role of epilayer-substrate interactions in determining orientational relations in van der Waals epitaxy. Lei Liu, David A. Siegel, Wei Chen, et al. *PNAS*. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16670–16675.

Ван-дер-ваальсовы (ВДВ) гетероструктуры состоят из листов различных 2D материалов, удерживаемых вместе силами ван-дер-ваальса. Такие гетероструктуры привлекательны с фундаментальной и прикладной точки зрения из-за появляющихся в них новых физических явлений, которые могут не соответствовать свойствам материалов, входящих в их состав по отдельности. Для получения определенных новых свойств ВДВ гетероструктур необходимо обеспечение определенной взаимной ориентации их частей. Большинство первых работ в этом направлении, однако, основано на механических манипуляциях с отслоившимися кристаллическими 2D-фрагментами, при которых неизбежно возникает неопределенность ориентации отдельных слоев. Практическим методом достижения азимутальной ориентации является эпитаксиальное выращивание ВДВ гетероструктур. Можно ожидать, что определяющим фактором ориентационного упорядочения является кристаллографическое подобие симметрии эпитаксиального слоя и подложки. В данной работе, используя анализ поверхности с помощью дифракции медленных электронов, обнаружено строгое упорядочение монокристаллитов гексагонального нитрида бора ($h\text{-BN}$) на поверхности $Cu(100)$ медной фольги во время химического осаждения из паровой фазы при атмосферном давлении. BN -кристаллиты выращивались на фольге толщиной 25 мкм , полученной холодной прокаткой. Их предварительное изучение выполнялось методом просвечивающей электронной микроскопии, а дифракционные картины регистрировались от участков поверхности с диаметром от $0,5$ до 2 мкм . Затем проводился статистический анализ угловой ориентации островков относительно поверхности $Cu(100)$. Чтобы понять причины угловой ориентации кристаллитов, были выполнены расчеты зависимости энергии островков от ориентации с применением метода функционала электронной плотности. Использовался пакет программ Vienna ab initio. Показано, что слои BN , обладающие вращательной симметрией третьего порядка, при выращивании на поверхности $Cu(100)$ с вращательной симметрией четвертого порядка приобретают четко определенную угловую ориентацию. Это резко контрастирует с поведением графеновых слоев, для которых наблюдается распределение азимутальных ориентаций. Ориентация кристаллитов BN устанавливается во время осаждения путем взаимодействия между подложкой и краями кластера. В отличие от слабых связей $B\text{-Cu}$ и $N\text{-Cu}$, в случае графена, связи $C\text{-Cu}$ деформируют поверхность меди, в результате чего образованная ориентация не соответствует определенному минимуму полной энергии системы. Результаты работы опровергают расхожее мнение о том, что для эпитаксии с хорошей азимутальной ориентацией кристаллитов необходимо сильное взаимодействие между осаждаемой пленкой и подложкой.

Г.В. Дедков

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Экологические технологии

Согласованность в действиях экологических служб сокращает стоимость мероприятий по смягчению последствий нарушений природной среды

Complementarity in the provision of ecosystem services reduces the cost of mitigating amplified natural disturbance events. Charles Sims, David Aadland, James Powelle, David C. Finnoff, Ben Crabb. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16718–16723.

Климатические изменения обычно называют в качестве главной причины распространившихся в последнее время таких экологических бедствий как бури, лесные пожары, вспышки распространения насекомых. При этом подчеркивается особая роль так называемого экосистемного управления как комплекса мер, направленных на смягчение последствий данных негативных нарушений равновесия природной среды. Для количественной оценки возможного положительного эффекта такого экосистемного управления требуется понимание взаимосвязей между природными и антропогенными факторами нарушения баланса в экосистемах, которое пока отсутствует. В работе рассматривается пример специфической взаимосвязи между лесозаготовками и произошедшей под влиянием климатических изменений вспышки распространения насекомых. Вспышка распространения *Dendroctonus ponderosae* началась в конце 1990-х и привела к гибели 70–90% всех взрослых сосен на площади более 35 млн га, охватив западные штаты США и Канаду. Это была самая сильная из всех известных вспышек распростра-

нения насекомых, а экономические потери от этого природного события составили миллиарды долларов. Авторы показывают, что согласованные действия различных экологических служб могли бы существенно смягчить последствия этой экологической катастрофы. В реальной же ситуации две службы (служба лесозаготовок и служба сохранения лесов) вступили в противодействие, что помешало им найти оптимальное решение по принципу «выигрывают все». В рамках пространственно-временной модели, построенной для конкретного района на севере штата Колорадо, авторы исследования анализируют две группы данных — данные о лесозаготовках и данные о распространении насекомых. По результатам исследования делается вывод о том, что если бы места лесозаготовок были намечены с учетом фактора ограничения распространения насекомых, возможно было бы найти взаимовыгодное решение, сохранив объемы лесозаготовки и минимизировав при этом вред, нанесенный насекомыми лесу. Кроме того, такая пространственно-ориентированная стратегия вырубki лесов позволила бы снизить затраты на последующее восстановление экосистемы. Результаты исследования подчеркивают пользу комплексного анализа всех факторов при принятии решений в системе экологического управления, в данном случае — при назначении участков под лесозаготовки. При правильном подходе можно соблюсти интересы и лесозаготовителей, и общества, озабоченного сохранением лесов, и одновременно снизить негативные воздействия событий, вызванных климатическими изменениями.

В.В. Стрекопытов

СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ · Психологические науки

Видеоигры-боевики способствуют развитию лучших перцептивных шаблонов

Action video game play facilitates the development of better perceptual templates. Vikranth R. Bejjanki et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16961–16966.

Недавние исследования процесса обучения показали, что улучшение перцептивных шаблонов является ключевым механизмом, лежащим в основе совершенствования навыка в процессе тренировки. Настоящая работа показывает, что данный феномен наблюдается во время видеоигр. Была использована модель перцептивных шаблонов для объяснения механизмов, лежащих в основе улучшений, возникающих после видеоигр. Данная модель используется для распознавания того, как внимание и перцептивное обучение повышают соотношение сигнал/шум. Она позволяет понять, что именно способствует успешности решения задачи: элиминация внутренних помех (более точное кодирование значимой информации на выходе) или удаление процессов обработки ненужной информации за счет точной настройки перцептивных шаблонов под конкретную задачу. Было проведено 3 серии экспериментов. В первой серии приняли участие 10 мужчин (21–25 лет), играющих в компьютерные игры (геймеры) и 10 мужчин (20–25 лет), не играющих (негеймеры). Испытуемые выполняли задачу ориентационного различения. Каждая проба включала в себя сигнал Габора между двумя внешними зашумленными рамками (8 уровней зашумленности), который поворачивался на 2°

по часовой стрелке или против нее. Геймеры лучше справились с задачей как за счет более эффективного игнорирования внешнего шума (на 22%), так и за счет и удаления внутренних помех (20%). Во второй серии экспериментов испытуемые выполняли ту же задачу ориентационного различения, но после игрового тренинга. Участники (все, не играющие в компьютерные игры), были поделены на две группы: одни играли в игры-боевики (9 мужчин, 3 женщины, возраст 20–28 лет), другая группа (5 мужчин и 9 женщин, возраст 20–28 лет) в коммерческие игры, не являющиеся боевиками. Суммарное время тренировки 50 часов. Группа испытуемых, игравших в боевики, показала лучшие результаты в задаче ориентационного различения за счет элиминации внешних (17%) и внутренних (29%) помех. Лучшее выполнение задачи на ориентационное различение у данной группы испытуемых сохранялось через несколько месяцев после тренинга. В третьей серии экспериментов геймеры (7 мужчин и 3 женщины, возраст 18–26 лет) и негеймеры (6 мужчин, 4 женщины, возраст 19–31 год) выполняли задачу ориентационного различения (от первых двух серий экспериментов условия отличались фиксированным уровнем внешних помех, поворотом сигнала на 12°). Порог различения в первой пробе был одинаков у обеих групп и уменьшался по мере тренировки, причем у геймеров снижение порога происходило быстрее. Таким образом, геймеры быстрее приобретают требуемый шаблон восприятия, нужный для данной задачи. Полученные результаты демонстрируют важность развития улучшенных перцептивных шаблонов как механизма тренировки, посредством которого осуществляется обучение.

М.В. Константинова

СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ · Социологические науки

Забывание президентов

Forgetting the presidents. H.L. Roediger, K.A. DeSoto Science. 2014. Vol. 346. No 6213. P. 1106–1109.

Память об исторических личностях и событиях может быть исследована объективно, что демонстрирует настоящая работа, представляющая собой изучение того, как забываются президенты. В первой серии экспериментов приняли участие 3 поколения студентов колледжа (возраст 18–22 года): в 1974 г. — 159 человек, в 1991 — 106 и в 2009 — 150 человек соотв. От испытуемых требовалось вспомнить в течение 5 мин президентов США в хронологическом порядке и не зависимо от него (свободное воспоминание). Классические исследования запоминания списков показали, что лучше запоминаются пункты, располагающиеся в начале и в конце. Кроме того, для запоминания важны отличительные черты: если пункт отличается от остальных, то запомнится лучше, не зависимо от своего порядкового номера. Данные эффекты наблюдались и для кривой воспоминания президентов: быстро вспоминались первые президенты и те, кто занимал должность сравнительно недавно. Кроме того, все вспомнили А. Линкольна, находящегося в середине списка. Было показано линейное забывание 8–9 президентов, предшествующих президенту, занимающему кресло в настоящее время: в 1974 г. все студенты колледжа вспоминали Л. Джонсона, в 1991 отношении помнящих/непомнящих опустилось до 0,52; в 2009 — упало до 0,2. Во второй серии экспериментов в мае 2014 г. приняли участие люди 3 возрастных групп: 116 человек в возрасте 18–29 лет, 207 — 30–49 и 174 — 50–69 лет. От испытуемых требовалось то же, что первой серии экспериментов. Кривые воспоминания (как для свободного воспоминания, так и для воспоминания в хронологическом порядке) имеют ту же форму, что и кривые для студентов колледжа, за тем исключением, что испытуемые второй серии экспериментов вспомнили больше президентов в хронологическом порядке (по крайней мере, от К. Кулиджа до Л. Джонсона). Была обнаружена сильная корреляция между кривыми воспоминания для людей одного поколения (например, между кривой воспоминания студентов колледжа в 1974 и людей в возрасте 50–69 лет в 2014 $r=0,91$; студенты в 1991 и возрастная группа 30–49 $r=0,95$; $r=0,98$ для студентов в 2009 и группы возраста 18–29 лет). Таким образом, кривая воспоминания является стабильной в поколениях. Такое устойчивое запоминание того или иного исторического лица, предположительно, связано с его сильным историческим влиянием. Так тот факт, что все участники экспериментов вспоминали А. Линкольна объясняется тем, что именно с ним ассоциируется время гражданской войны, конец рабства. Эффект хорошего воспоминания последних президентов, предположительно, является родственным эффекту кратковременной памяти для запоминания списков, так как время занятия президентом данной должности происходило в течении жизни респондентов. Таким образом, настоящее исследование показало, что коллективная память, как и другие формы памяти, может быть исследована экспериментально.

М.В. Константинова

Групповая агрессия с летальным исходом и долгосрочные объединения у мужчин Яномамо

Lethal coalitionary aggression and long-term alliance formation among Yanomamö men. Shane J. Macfarlane, Robert S. Walkerb, Mark V. Flinn, Napoleon A. Chagnon. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16662–16669.

Эволюция групповой агрессии с летальным исходом остается ключевой темой биологических и социальных наук. Выявление поводов и непосредственных причин возникновения войны и изучение динамики войн является вопросом практической и теоретической важности в широком диапазоне контекстов, в том числе и эволюции ультрасоциальности человека, психологии объединений (коалиций), этнической идентичности, лидерства и политического поведения. Существует на удивление мало подробных анализов социальной структуры летальных коалиций в небольших племенных народностях, но изучение их конкретных форм могло бы пролить свет на адаптивные функции агрессивного поведения, на его филогенетическое происхождение и сходство с таким поведением у шимпанзе (*Pan troglodytes*). Некоторые межкультурные данные свидетельствуют, что летальная агрессия в человеческих объединениях — это результат законов родового сожительства, которые выступают в интересах братских групп, т. е. силовых групп мужчин, объединенных родством и живущих вместе. Предполагается, что такие коалиции гомологичны «пограничным патрулям» у шимпанзе. Тем не менее, люди демонстрируют уникальную межгрупповую социальную структуру, в которой стратегические интересы позволяют сформировать группы вне рамок локальной общины. На примере народа Яномамо авторы проверили предсказательную силу гипотезы братских альянсов против гипотезы стратегических альянсов. Яномамо — автономное коренное население с племенным социальным строем, населяющее северную часть бассейна Амазонки между приграничными регионами южной Венесуэлы и Бразилии. Воин племени, убивший врага, получает специальный статус унакаи (*unokai*). Авторы изучили социальный статус воинов, убивавших вместе, в группах, так называемых со-унакаи (*co-unokai*). Выяснилось, что со-унакаи обычно: 1) происходят из одной популяции, но из разных деревень и семейных групп по отцу; 2) близки по возрасту; 3) являются близкими родственниками, обычно — полу-двоюродными братьями по материнской линии (т. е. их отцы рождены одной матерью, но от разных отцов). Со-унакаи, которые убивали вместе несколько раз в прошлом, более близкие друг другу генетически, имеют большую вероятность проживания в одной деревне во взрослом возрасте. Существует также взаимосвязь между летальными коалициями и брачным обменом. В популяции народа Яномамо внутренние войны объединяют членов нескольких групп, живущих в разных деревнях, и со-унакаи формируют новые жилые группы (строят новые деревни) и брачные альянсы. Таким образом, у данной народности стратегические альянсы преобладают над братскими, что демонстрирует сложность формирования коалиций у человека и проливает свет на ключевое различие в социальной структуре между приматами и человеком.

Н.В. Лупачева

СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ · Социологические науки

Влияние температурных изменений и уровня выпадения осадков на риск проявления насилия в странах Субсахарской Африки в 1980–2012 гг.

Effects of temperature and precipitation variability on the risk of violence in sub-Saharan Africa, 1980–2012. John O'Loughlin, Andrew M. Linke, Frank D. W. Witmer. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16712–16717.

Вот уже многие годы как в академической среде, так и на публичной политической арене продолжают дебаты по поводу возможной связи глобальных климатических изменений с увеличением риска возникновения конфликтов и проявления насилия. В первую очередь это касается африканских стран, расположенных к югу от Сахары (т. н. стран Субсахарской Африки). Этот регион, с одной стороны, в наибольшей степени подвержен климатическим колебаниям, с другой стороны, здесь нередки конфликты и случаи проявления насилия. Данное исследование является первой научной работой на данную тему. Используя обширную дезагрегированную базу данных по конфликтным ситуациям в регионе и сопоставляя ее с данными детальных климатических наблюдений, охватывающих период с 1980 по 2012 гг., авторы провели совместный анализ данных, используя технику многоуровневого моделирования, что позволило с большей определенностью говорить о возможной взаимосвязи между климатическими аномалиями и конфликтами. В агрегированном виде действительно видно, что на периоды

температурных максимумов приходится большее количество конфликтных событий, однако если отдельно рассматривать различные типы конфликтов и их территориальную приуроченность, то здесь уже нет такой устойчивой связи с температурными отклонениями. Кроме того, существенно различно выглядит характер связи между температурными экстремумами и проявлениями конфликтов при использовании методов множественного анализа и при анализе набора данных с помощью перекрестных временных рядов. Связь отклонений в уровне выпадения осадков, как в большую, так и в меньшую стороны, с конфликтными ситуациями в регионе вообще не является значимой. Таким образом, со статистической точки зрения, есть определенная связь между периодами положительных температурных аномалий и конфликтными событиями, однако при анализе ситуации в деталях проявляются серьезные несовпадения. Местоположение и время проявления конфликтов и фактов насилия обусловлены не столько климатическими, сколько ключевыми политическими, этническими, экономическими и географическими факторами. Если такой вывод можно сделать для стран Субсахарской Африки, где климатические изменения напрямую влияют на уровень благосостояния населения и стабильность социально-политической обстановки, значит в других регионах мира это влияние еще меньше, т.е. влияние климатических аномалий на увеличения риска возникновения конфликтов в глобальном масштабе можно признать незначительным, а данные прогнозных климатических наблюдений вряд ли можно использовать для прогнозирования возникновения конфликтов в тех или иных регионах мира.

В.В. Стрекопытов

СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫЕ НАУКИ ·

Сельское хозяйство, лесное хозяйство, рыбное хозяйство

Биосинтез, регулирование и использование горечи огурца

Biosynthesis, regulation, and domestication of bitterness in cucumber. Yi Shang, et al. Science. 2014. Vol. 364. No 6213. P. 1084–1088.

Многие специализированные метаболиты растений служат посредниками во взаимодействии между растением и его окружением. В растениях семейства тыквенных группа высоко окисленных тетрациклических горьких тритерпенов, кукурбитацинов, служит посредником в коэволюции бахчевых растений и травоядных животных. Кукурбитацины придают горький вкус растениям семейства тыквенных, таким как огурцы, дыни, арбузы, кабачки, цуккини, патиссоны, и тыквы. Эти агенты функционируют или в качестве протектантов, веществ защищающих от аггессоров широкого спектра (генералистов), или в качестве пищевых аттрактантов, веществ, привлекающих животных, поедающих в основном только эти растения, (специалистов). Кукурбитацины веками использовали из-за их противовоспалительной и гепатопротекторной активности, в форме традиционных травяных лекарственных средств. Недавние исследования показали, что кукурбитацины могут вызывать остановку клеточного цикла, апоптоз, и подавление роста раковых клеток путем специфического ингибирования трансдукторов (преобразователей) Янус-киназного-сигнала и активаторов транскрипции (JAK-STAT) пути. В настоящее время их низкая концентрация в окультуренных растениях и неспецифическая цитотоксичность ограничивает их фармацевтическое применение в этой области медицины. Тыквенные были окультурены от своих диких предков, которые имели очень горькие плоды. Засуха и температура могут увеличивать горечь в некоторых сортах этих растений. Молекулярные механизмы образования горечи в растениях тыквенных, а также способы управления синтезом и накоплением кукурбитацинов не изучены. В растениях огурца, два взаимодействующих локуса Mendelian контролируют горечь, вызываемую преимущественно кукурбитацином C (CuC). Ген *Bi* вызывает горечь в целом растении, и генетически связан с оперон-подобным генным кластером, аналогичным генному кластеру, участвующему в биосинтезе талионола в *Arabidopsis*. В образовании горечи плодов участвуют ген *Bi* и доминантный ген *Bt* (*Bitter fruit*). Отсутствие горечи в плодах культивируемых сортов огурцов обусловлено наличием *bt* аллеля. С помощью методов геномики и биохимии, авторы статьи определили девять генов, участвующих в пути биосинтеза кукурбитацина C в растении огурец и выяснили четыре каталитических ступени этого пути. Авторы обнаружили факторы транскрипции *Bl* (*Bitter leaf*) и *Bt* (*Bitter fruit*), которые регулируют путь биосинтеза кукурбитацина C, соответственно, в листьях и плодах. Показано, что в огурце, ген *Bl* кодирует кукурбитадиенол синтазу, которая катализирует циклизацию 2,3-оксидосквалена в тетрациклический скелет кукурбитана, первый зафиксированный шаг биосинтеза CuC. Авторы показали, что два транскрипционных фактора регулируют девять генов, участвующих в пути биосинтеза CuC и предложили модель того, как чрезвычайно горький дикий огурец был окультурен в несодержащие горечь сорта. Авторы считают, что полученные данные о биосинтезе кукурбитацинов несомненно найдут применение в разработке противоопухолевых препаратов на основе исследованных производных тритерпеноидов.

С.К. Жармухамедов

Эпигенетическое перепрограммирование, предотвращающее трансгенерационное наследование яровизированного состояния

Epigenetic reprogramming that prevents transgenerational inheritance of the vernalized state. Pedro Crevillén, Hongchun Yang, Xia Cui, Christiaan Greeff, Martin Trick, Qi Qiu, Xiaofeng Cao, Caroline Dean. Nature. 2014. Vol. 515. No 7528. P. 587–590.

Перепрограммирование эпигенетических состояний в гаметах и эмбрионах имеет важное значение для правильного развития растений и животных. У растений зародышевая линия возникает из соматических тканей цветка. Поэтому необходимо удалить те изменения хроматина, которые накопились в конкретном локусе во время развития или в ответ на внешние раздражители. Если этот процесс происходит неэффективно, то эпигенетические состояния будут наследоваться от одного поколения к другому. Однако в большинстве случаев накопленные эпигенетические изменения эффективно удаляются до начала генерации следующего поколения. Наглядным примером эпигенетического перепрограммирования в растениях является перезагрузка (resetting) экспрессии локуса *FLC*, кодирующего белок цветочного репрессора FLC (Flowering Locus C), в растениях *Arabidopsis thaliana*. Ген *FLC* эпигенетически деактивируется, когда наступают длительные холодные температуры в результате процесса, называемого, яровизация. Эпигенетическое молчание гена *FLC* включает в себя опосредованную белками репрессорами семейства Polycomb регуляцию хроматина и сохраняется до эмбриогенеза. На этой стадии, возобновляется экспрессия гена *FLC* и обеспечивается потребность следующего поколения яровизации. Перезапуск экспрессии *FLC* происходит на стадии раннего глобулярного зародыша. Далее экспрессия *FLC* увеличивает в ходе развития эмбриона и достигает максимального уровня, когда семя полностью сформировано. В настоящее время явление эпигенетического молчания, индуцируемое яровизацией, уже достаточно детально изучено. Однако молекулярные механизмы, лежащие в основе перезапуска *FLC* неизвестны. В статье авторы выделили мутанты, дефектные по реактивации *FLC* после яровизации. Родительской линией были растения *A. thaliana* Landsberg erecta (Ler), несущие репортерный ген *FLC::люциферазы (FLC::LUC)* и активный *FRI* трансген. Ген *FRIGIDA (FRI)* усиливает экспрессию белка FLC. Показано, что гипоморфная мутация (мутация потери функции) в белке ELF6, ухудшает реактивацию гена *FLC* в репродуктивных тканях, что приводит к наследованию частично яровизированного состояния. Измерены уровни информационной РНК гена *FLC* на разных этапах развития семенного стручка. Показано, что белок ELF6 содержит jumonji-C-домен и является близкородственным белку REF6, ферменту деметилазе, катализирующему деметилирование триметиллизина 27 в структуре белка гистона H3-типа, (H3K27me3). Белок ELF6 обладает H3K27me3 деметилазной активностью, и указанная мутация уменьшает эту ферментативную активность *in planta*. В соответствии с этим, в следующем поколении мутантных растений, уровни H3K27me3 в этом локусе *FLC* остаются более высокими, а экспрессия гена *FLC* — более низкой, чем в растениях дикого типа. Авторы выявили роль деметилирования гистона H3K27 в перепрограммировании эпигенетических состояний в растениях и эмбрионах млекопитающих. Дальнейшее изучение процесса перезагрузки гена *FLC* обеспечит более глубокое понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе перепрограммирования генома эукариотических организмов.

С.К. Жармухамедов

СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫЕ НАУКИ ·

Сельское хозяйство, лесное хозяйство, рыбное хозяйство

Метод измерения нестационарного потока изотопа углерода ^{13}C позволяет анализировать изменения в метаболизме листьев *Arabidopsis thaliana*, вызванные акклиматизацией к высоким интенсивностям света

Isotopically nonstationary ^{13}C flux analysis of changes in *Arabidopsis thaliana* leaf metabolism due to high light acclimation. Fangfang Ma, Lara J. Jazmin, Jamey D. Young, Doug K. Allen. PNAS. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16967–16972.

Фототрофы усваивают более 100 млрд т углерода каждый год. Это составляет 15% всего атмосферного углерода. Фотосинтез реагирует на потребности гетеротрофных тканей растения и стимулы окружающей среды, такие как засуха, температура и интенсивность света. Интенсивность света, на поверхности листа изменяется от 0 до 2000 мкмоль фотонов $\times\text{м}^{-2}\times\text{с}^{-1}$ и может резко измениться из-за затенения и положения солнца на небосводе. Растения подстраиваются так, чтобы обеспечивать максимально возможную эффективность захвата фотонов света. Процесс ассимиляции углерода, осуществляемый в темновых реакциях фотосинтеза также приспосабливается к множеству подобных колебаний. Все это приводит к изменениям в морфологии, физиологии и метаболизме растений. Повышение продуктивности растений является одной из важных задач той области молекулярной биологии, которая занимается исследованиями возможностей модификации метаболических путей. В настоящее время существует всего несколько комплексных методов, которые позволяют количественно описывать обмен веществ в листьях. Такая информация, несомненно, была бы очень значимой для увеличения фотосинтетической эффективности

фототрофов, повышения производства биомассы и перенаправления потока углерода в сторону получения желаемых конечных продуктов. Анализ нестационарного метаболического потока изотопа (INSTMFA) ранее применялся для картирования потоков углерода в фотоавтотрофных бактериях. Однако, экспериментальные трудности и сложности проводимых вычисления затрудняли его применение к системам наземных растений. Авторы статьи *in vivo* провели изотопное мечение розеток растения *Arabidopsis thaliana* с помощью двуокиси углерода, меченой изотопом углерода ^{13}C , и оценили потоки фотосинтетического метаболизма по всей площади листа с помощью INSTMFA. Сравнивали растения, выращенные при интенсивности света равной 200 мкмоль $\times\text{м}^{-2}\times\text{с}^{-1}$ с растениями, адаптированными в течение 9 дней к облучению светом 500 мкмоль $\times\text{м}^{-2}\times\text{с}^{-1}$. Авторы дают всестороннее количественное описание метаболизма растения и изменений в распределении углерода в растении и общего потока углерода в процессе фотосинтеза, происходящих после долгосрочной акклиматизации листьев в условиях высоких интенсивностей света. Показано удвоение скорости карбоксилирования, увеличение потока углерода в процессе фотодыхания с 17% до 28%. У растений, адаптированных к высоким интенсивностям света, максимальные скорости фотосинтеза примерно на 38 \pm 4% выше, чем у неадаптированных растений, а также изменено соотношение хлорофилла *a/b*. Скорости биосинтеза и экспорта крахмала и сахаров сбалансированы. Авторы считают, что они впервые успешно использовали анализ нестационарного потока изотопа углерода ^{13}C для картирования фотоавтотрофных потоков углерода в наземных растениях. Авторы демонстрируют возможность использования комплексного подхода к картированию потока и судьбы углерода в метаболических сетях растений. Представлена схема ассимиляционных потоков углерода в листьях *A. thaliana*.

С.К. Жармухамедов

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Способ питания связан с экологической ответственностью и здоровьем человека

Global diets link environmental sustainability and human health. David Tilman, Michael Clark. *Nature*. 2014. Vol. 515. No 7528. P. 518–522.

Структура питания во многом определяет тип природопользования, являясь одновременно фактором сохранения здоровья и окружающей среды, и человека. Рост благосостояния и урбанизация являются главными движущими силами глобальных изменений в структуре питания, когда в большинстве стран мира традиционная еда заменяется продуктами с повышенными содержаниями рафинированного сахара и рафинированных жиров, маслами и мясом. К 2050 г., с учетом роста населения и его потребности в продовольствии, такая структура питания, если человечество ее не пересмотрит, станет главной причиной 80-процентного увеличения выбросов в атмосферу парниковых газов, связанных с производством продуктов питания и глобальным освоением земель. Кроме того, это значительно ускорит рост таких заболеваний, как сахарный диабет II типа, рак, ишемическая болезнь сердца и др., снижающих в глобальном масштабе среднюю продолжительность жизни человека. Для примера, в одном только Китае число больных сахарным диабетом II типа после изменения структуры питания выросло с <1% населения в 1980 г. до 10% в 2008 г. Подобный рост хронических неинфекционных заболеваний, связанных с питанием, отмечается и во многих других развивающихся странах, переходящих от традиционного питания к общемировой структуре питания — Индии, Мексике, Нигерии, Тунисе и др. Широкое применение альтернативных диет могло бы не только принести значительную пользу здоровью человека, но и способствовать сокращению выбросов в атмосферу образующихся в процессе глобальной сельскохозяйственной деятельности парниковых газов, уменьшению загрязнения пресных и морских вод продуктами агрохимии, сохранить нетронутыми природные ландшафты, остановить вымирание отдельных природных видов, а также предотвратить развитие связанных с питанием хронических неинфекционных заболеваний. Работа посвящена количественной оценке связи между всеми тремя составляющими системы — тип питания — окружающая среда — здоровье человека, — а также прогнозной оценке последствий смены типа питания в глобальном масштабе, включая оценку рисков таких заболеваний, как сахарный диабет II типа, рак и хроническая ишемическая болезнь сердца, а также риска ранней смертности. В анализе были задействованы данные 100 млн человеко-лет наблюдений. В качестве альтернативных диет рассматривались вегетарианство, пескетарианство и средиземноморская диета, снижающие риск развития сахарного диабета II типа на 41%, 25% и 8% соответственно. Что касается эмиссии парниковых газов, то при глобальном переходе к 2050 г. на средиземноморскую диету выбросы сократились бы вдвое по сравнению с прогнозными, а при переходе на вегетарианскую диету они были бы даже меньше, чем в настоящее время. Поиск и разработка новых диет является важной научной задачей, имеющей высокую экологическую и социальную значимость, особенно для развивающихся стран, где медицинская помощь недостаточна для противодействия болезням, связанным с питанием.

В.В. Стрекопытов

Экология религиозных верований

The ecology of religious beliefs. Carlos A. Botero, Beth Gardner, Kathryn R. Kirby, Joseph Bulbulia, Michael C. Gavin, and Russell D. Gray. *PNAS*. 2014. Vol. 111. No 47. P. 16784–16789.

В данной работе международная группа исследователей решила рассмотреть связь религиозных верований современных людей с экологическими факторами, подобно тому, как социобиология рассматривает влияние факторов окружающей среды на социальные системы животных. В группу вошли специалисты как естественнонаучного профиля (эколог, климатолог), так и гуманитарного (культуролог, философ). Основным предметом проверки была гипотеза, согласно которой вера в морализирующих богов является фактором, повышающим уровень общественной кооперации, а потому она должна быть более свойственна социумам, существующим в нестабильных внешних условиях. Критерием классификации человеческих обществ в данном исследовании была вера в «морализирующих высших богов» (moralizing high gods); последним противопоставляются «неморализирующие божества и духи» (nonmoralizing deities or spirits) или же атеизм. Были обработаны данные по 583 человеческим обществам со всех континентов кроме Антарктиды. Все эти общества разделены авторами на 2 категории — «синие» (с верой в морализирующих богов) и «красные» (с верой в неморализирующих божеств и духов либо атеистические); такими цветами они обозначены на прилагаемой карте мира. Статистическое исследование методами, применяемыми в обычной экологии, показала корреляцию типа общества прежде всего с такими комплексными переменными, как продуктивность природной среды и стабильность климата. Чем выше продуктивность среды и стабильность климата, тем в социумах меньше доля «синего» компонента и больше доля «красного». Учитывались также сопутствующие факторы, включая политическую и языковую структуру. Авторы утверждают, что их модель обладает предсказательной силой: зная параметры внешней и внутренней среды общества (перечисленные в специальной таблице), можно с вероятностью в 91% правильно предсказать степень его религиозности. Указывается, что предсказательная сила тут существенно выше, чем у аналогичных моделей, описывающих социальное поведение птиц. Предполагается, что эти данные подтверждают возможность рассматривать религию как форму социального поведения, доступную исследованию экологическими и социобиологическими методами. Философы давно предполагали, что религиозная вера увеличивает приспособляемость людей, снижая экзистенциальную тревожность и, с другой стороны, что жесткость внешних условий может провоцировать их обращение к космическому авторитету. Независимо от промежуточных причин, некоторая связь тут действительно есть; впрочем, есть и такие факторы, как культурная диффузия и общность происхождения, влияние которых тоже приходится учитывать.

С.А. Ястребов

Еженедельный журнал Российской ассоциации содействия науке

НАУКА В мире

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