

# НАУКА **В мире**

Обзор журналов  
Nature, PNAS, Science

Номер 4 (1)  
14 октября 2014 г.

Лев Животовский:  
«В каждой дальневосточной реке  
сформировалась отдельная популяция  
рыб со своими, определенными  
генетическими профилями»

стр. 8

«Манипуляция волнами» может  
стать новой технологией очистки воды  
от нефтяных загрязнений

стр. 7

Гравитационные  
аномалии на лунной  
поверхности — наследие  
древнего вулкана

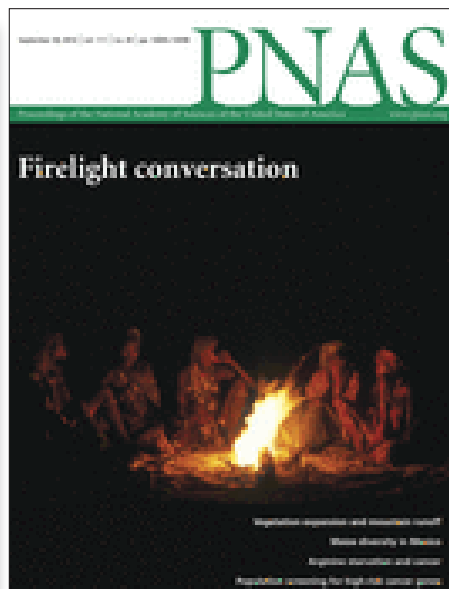
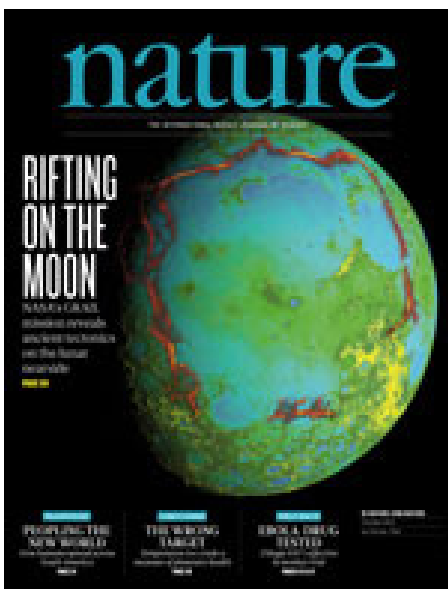
стр. 12

Что есть человеческое  
сознание с точки зрения  
работы нейронов

стр. 39

Созданы дрожжи,  
устойчивые к этанолу...  
биотопливо может  
подешеветь

стр. 52



**ЖУРНАЛ «НАУКА В МИРЕ» №4 (1)**

14 октября 2014 года  
Издается еженедельно

**УЧРЕДИТЕЛЬ**

Общероссийская общественная организация  
«Российская ассоциация содействия науке»



**РАСН**  
Российская ассоциация  
содействия науке

**ПРЕДСЕДАТЕЛЬ ПРЕЗИДИУМА РАСН**

**Евгений Павлович ВЕЛИХОВ**,  
академик РАН, Почетный секретарь  
Общественной палаты РФ,  
президент НИЦ «Курчатовский институт»

**ПЛЕНУМ РАСН**

**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 РАСН

**Административный директор**

Светлана Александровна ХОЗИНСКАЯ

**РЕДАКЦИЯ****Главный редактор**

Денис Сергеевич АНДРЕЮК,  
руководитель Аналитической группы РАСН

**Заместитель главного редактора**

Евгения Борисовна МАХИЯНОВА

**Старший научный редактор редакционной части**

Роман Александрович ФИШМАН

**Старший научный редактор реферативной части**

Владимир Энгельсович СКВОРЦОВ

**Редакторы-референты**

Барыкин Е.П., Беляев А.В., Братцева А.Л., Дедков Г.В.,  
Дронова А.М., Жармухамедов С.К., Касацкая С.А.,  
Колядко В.М., Корепанов А.П., Кутукова Е.А., Марыгин Р.А.,  
Моисеев А., Молдогазиева Н.Т., Мохосоев И.М., Ольховик  
А.Ю., Панова Т.В., Петрова Н.С., Петухов С.П., Сварник О.Е.,  
Скворцов В.Э., Созинов А.А., Стрекопытов В.В.,  
Суязова П.А., Ташкеев А.И., Черданцев В.Г., Шандарин И.Н.,  
Шустикова Л.А., Якименко А.В., Ястребов С.А.

**Адрес редакции (для переписки):**

105066, г. Москва, ул. Спартаковская, 11-1.  
e-mail: naukavmire@allrussia.ru  
сайт РАСН: russian-science.com

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

**Читайте в этом номере:****Информационное поле****4** **От редакции**

Самое интересное  
в рефератах

**5** **Новости****Нобель за микроскопию**

Нобелевская премия по химии  
2014 года за создание  
флуоресцентной микроскопии  
сверхвысокого разрешения

**Нобель за светодиоды**

Лауреатами премии по физике  
2014 года стали разработчики  
голубых светодиодных ламп

**6****Древнейшая  
художественная галерея**

Азия угрожает отобрать у Европы  
звание «культурной прародины»  
человечества

**6****Эволюция функций**

Сделан важный шаг  
в понимании эволюционирования  
белковых машин

**7** **Комментарий  
эксперта****Управляя волнами**

Очистить море, развернуть  
корабль?.. Достаточно правильно  
использовать волны. Рассказывает  
ведущий научный сотрудник ИППИ  
РАН Григорий Фалькович

**8** **От первого лица****Рыбное место**

Заведующий лабораторией  
генетических проблем  
идентификации ИОГен РАН Лев  
Анатольевич Животовский —  
о популяционной генетике и  
дальневосточных лососевых

**Nature · PNAS · Science:  
рефераты статей****12** **Естественные  
и точные науки****37** **Медицинские  
науки  
и общественное  
здравоохранение****49** **Техника  
и технологии****54** **Сельско-  
хозяйственные  
науки****55** **Меж-  
дисциплинарные  
исследования**

# Самое интересное в рефератах

## ТОП-10 статей текущего номера

1. **«Что есть сознание?»** Авторы выделили нейронный код, последовательность активации нейронных областей в ходе восприятия повседневного опыта, который был одинаков у всех исследованных здоровых людей. Предлагается рассматривать этот код в качестве индикатора человеческого сознания — если он есть, значит, человек в сознании. Используя такой подход, исследователи обнаружили, что один из двух пациентов с повреждением мозга и находящихся в вегетативном состоянии, был в сознании. *Реферат на стр. 39.*
2. **«Лунный вулкан».** Океан Бурь — темный участок поверхности Луны, видимый невооруженным глазом, раньше считали кратером от столкновения с массивным небесным телом. Детальное изучение гравитационных аномалий показало, что границы Океана Бурь больше похожи на следы древней вулканической активности. *Реферат на стр. 12.*
3. **«РНК как термометр».** Обнаружен молекулярный механизм, с помощью которого холерный вибрион определяет температуру вокруг себя. Точнее, это «выключатель» — структура на мРНК, которая не позволяет транслировать с матрицы белок, пока температура не достигнет 37°C. находка может быть полезна для создания температурочувствительных генно-инженерных конструкций. *Реферат на стр. 22.*
4. **«Второй шанс кремния».** Разработана ячейка для генерации водорода за счет энергии солнечного света. Уникальность в том, что авторам удалось преодолеть рубеж в 10% по общему КПД, используя кристаллический кремний в основе фоточувствительного элемента. 10% — это порог экономической рентабельности для данного процесса, а это означает, что у кремния в солнечной энергетике может появиться второй шанс. *Реферат на стр. 50.*
5. **«Стресс огупляет?»** Кортикостерон является главным «гормоном стресса» у млекопитающих. Он влияет на многие системы в организме, переводя их в режим «повышенной боевой готовности». Однако про его влияние на мозг было известно, что он «мешает» работе клеток гиппокампа — структуры мозга, отвечающей за внимание и память. Оказалось, что «мешает» только первый импульс кортикостерона, а второй импульс, через час после первого — устраняет этот эффект. *Реферат на стр. 23.*
6. **«Супер-припой».** Разработана технология управления поверхностным натяжением в расплаве галлия и индия — сплавах, используемых в качестве припоя в микроэлектронике. *Реферат на стр. 49.*
7. **«Металлическое стекло».** Аморфные металлы или металлические стекла представляют собой материалы с аномальными для металлов свойствами — твердостью, вязкостью, коррозионной стойкостью. В работе промоделировали структуру и свойства массива в 10 000 атомов для состава  $\text{Cu}_{64}\text{Zr}_{36}$ . *Реферат на стр. 53.*
8. **«Не хмелеющие дрожжи».** Этанол, который вырабатывают дрожжевые культуры, при повышении концентрации губительно влияет на сами дрожжевые клетки. Авторы разработали технологию для повышения устойчивости дрожжей к этанолу. При ее внедрении производство биотоплива может заметно подешеветь. *Реферат на стр. 52.*
9. **«Бурый жир в старости».** В организме человека клетки так называемого бурого жира не накапливают, а, наоборот, «сжигают» высокоэнергетические соединения, перерабатывая их в тепло. В работе исследовали, как увеличение активности бурого жира может замедлить процесс старения и увеличить срок жизни. *Реферат на стр. 29.*
10. **«Свет очищает».** Исследовали механизмы и динамику фотохимического разложения токсинов, выбрасываемых человеком в атмосферу. Оказалось, что скорость естественного фотолиза 24-ДНФ можно увеличить на порядок! *Реферат на стр. 36.*

## Нобель за микроскопию

Нобелевскую премию по химии 2014 года разделили Эрик Бетциг, Стефан Хелл и Уильям Мёрнер — «за создание флуоресцентной микроскопии сверхвысокого разрешения».

Долгое время разрешение оптической микроскопии оставалось ограничено дифракционным пределом. Согласно формуле, открытой еще в 70-х годах XIX века, никакое фокусирование электромагнитных лучей не позволит отдельно увидеть объекты, если их размеры меньше половины длины волны этих лучей.

Для видимого света дифракционный предел лежит в районе 200 нм. В обычный световой микроскоп невозможно увидеть ничего, что меньше по размеру, а это почти все вирусы, большинство белков и белковых комплексов в живой клетке. Десятилетиями их удавалось наблюдать лишь в электронные микроскопы, для которых образцы требовалось сложным образом готовить, искажая естественные структуры. Однако использование флуоресцентных меток и методов, разработанных нобелиатами 2014 года, позволило оптической микроскопии впервые обойти дифракционный предел и различить отдельные биомолекулы.

Немецкий исследователь Стефан Хелл, — директор Института биофизической химии Общества Макса Планка в Гёттингене, — стал пионером микроскопии на основе подавления спонтанного испускания (Stimulated Emission Depletion, STED), разработкой которой занимался все 1990-е годы. В основе метода лежит последовательная стимуляция флуоресцентных меток на поверхности изучаемой структуры — при одновременном подавлении флуоресценции соседних меток. Для этого в микроскопе используются два лазерных луча, работающих одновременно: один из них возбуждает свечение интересующей молекулы, а второй — истощает флуоресценцию соседних. Появившийся на несколько лет позднее метод «одномолекулярной микроскопии» (Single-Molecule Microscopy, SMM) стал результатом работы американцев — Эрика Бетцига, профессора Медицинского института Говарда Хью, и Уильяма Мёрнера, профессора физики из Стэнфордского университета. SMM базируется на возможности контролировать «включать» и «выключать» различные флуоресцентные метки и в результате различать их даже в тех условиях, когда они расположены слишком близко, за пределами возможностей обычных оптических микроскопов.

Потрясающие возможности SMM- и STED-микроскопии впервые открыли для непосредственного наблюдения множество внутренних объектов и процессов живой клетки. Теперь можно увидеть, «как молекулы организуют синапсы между нервными клетками в мозге; отслеживать накопление белковых структур при болезни Паркинсона, Альцгеймера и Хантингтона; фиксировать отдельные белки оплодотворенной яйцеклетки по мере ее деления и развития в эмбрион», — отмечается в официальном сообщении о награждении.

Источник: сообщение Nobel Prize Foundation.



Эрик Бетциг, Стефан Хелл, Уильям Мёрнер.

Фотографии: Matt Staley / HHMI / Max-Planck-Institut / K. Lowder

## Нобель за светодиоды

Лауреатами Нобелевской премии по физике 2014 года стали Исаму Акасаки, Хироси Амано и Сюдзи Накамура — разработчики голубых светодиодных ламп.

С появления голубых светодиодов прошло всего 20 лет, но они уже используются повсеместно и меняют наш мир буквально на глазах. Сообщение Шведской академии наук отмечает, что если XX век стал эпохой ламп накаливания, то век XXI человечество проведет со светодиодами. В самом деле, срок службы их в среднем в тысячу раз больше, чем у ламп накаливания — и в десять тысяч раз больше газоразрядных, кроме того они чрезвычайно экономичны.

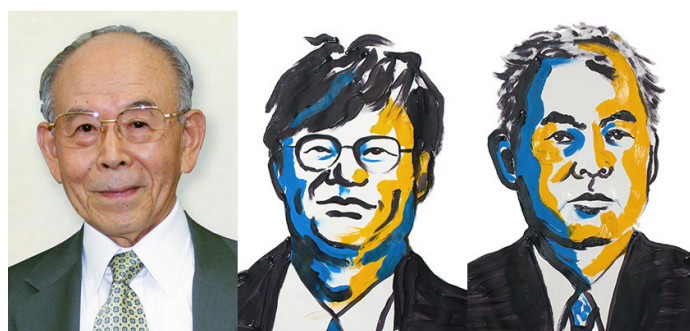
На каждый ватт потраченной энергии современные светодиодные лампы могут выдавать до 200 люмен, а некоторые перспективные образцы — и до 300, тогда как для ламп накаливания этот показатель составляет порядка 15–20 лм/Вт, а для газоразрядных флуоресцентных приближается к 100 лм/Вт. Недаром светодиоды вытесняют предшественниц едва ли не более активно, чем некогда первые электролампы вытесняли свечи, газовые и масляные светильники.

Однако эта «революция в свете» была бы невозможна без работ советских физиков. Сам принцип электролюминесценции, лежащий в основе действия светодиодов, был открыт в 1927 году Олегом Лосевым. Техническая и теоретическая основа создания полупроводниковых гетероструктур заложена под руководством Жореса Алфёрова, который получил за эти работы Нобелевскую премию 2000 года. Первые светодиодные лампы появились еще в конце 50-х годов XX века. Все они были способны излучать лишь в красно-желтой части видимого спектра. Для получения комфортного для глаза белого света не хватало сине-голубых светодиодов, однако создать их не удавалось вплоть до второй половины 80-х.

Именно в это время к решению проблемы подключились японские физики. Акасаки и Амано, работавшие тогда в компании Nichia Chemicals, нашли способ получения высококачественных кристаллов нитрида галлия, на основе которого и создали первый в истории голубой светодиод. Впоследствии Накамура выяснил физические принципы его работы и предложил собственный метод выращивания кристаллов.

В течение 1990-х, уже работая совместно, трое японских физиков не только завершили создание светодиодов, но и получили первый компактный голубой лазер, который быстро нашел применение в видеостандарте Blue-Ray. А сами голубые светодиоды подарили нам совершенно новый способ освещения, позволяя получать излучение миллионов разных цветов и оттенков — и яркие рекламные панели, и мягкий свет ночника. Сегодня светодиодные технологии выходят в массовое промышленное производство во всем мире, в том числе и в России.

Источник: сообщение Nobel Prize Foundation.



Исаму Акасаки, Хироси Амано, Сюдзи Накамура.

Фотография: Meijo University. Рисунок: Nobel Media

## Древнейшая художественная галерея

В журнале Nature опубликована работа, в которой пересмотрен возраст наскальной живописи индонезийского острова Сулавеси.

Подтверждено, что в Африке наши самые далекие предки рисовали простейшие узоры на камнях еще 75–80 тыс. лет назад. Однако самые древние памятники «настоящей» живописи, как признавалось до сих пор, находятся на территории современной Франции: носороги, львы и женщины на стенах пещеры Шове появились чуть более 35 тыс. лет назад. Обнаруженные в 1950-х рисунки индонезийского острова Сулавеси долгое время не считались особенно древними — возраст их оценивался в 10 тыс. лет. В 2011 году этим вопросом заинтересовались австралийские исследователи. Они предположили, что найденные здесь охряные камни, простейшие инструменты для рисования, могут быть на много более древними.



Наскальная живопись на Сулавеси.  
Фотография: Кахио Рамадхани, фонд Wikimedia



Вход в Птичью пещеру — одну из тех, в которых сохранилась древнейшая наскальная живопись. Фотография: Кахио Рамадхани, фонд Wikimedia

Собрав крошечные образцы кальцита с индонезийских наскальных рисунков, авторы датировали их на основе содержания изотопов урана. В результате выяснилось, что древнейшая из росписей была создана 39,9 тыс. лет назад — существенно раньше, чем живопись из Шове. Объяснить возраст рисунков на Сулавеси можно с помощью гипотезы о независимом изобретении искусства в различных областях мира — в том числе, в Европе и на юго-востоке Азии. Однако авторы склоняются к другой версии, согласно которой живопись, как абстрактное искусство, была известна человечеству намного раньше, минимум 60 тыс. лет назад, когда некоторые племена покинули африканскую прародину.

Источник: Pleistocene cave art from Sulawesi, Indonesia, Indonesia. M. Aubert, et al. Nature. 2014. Vol. 514. No 7521. P. 223–227.

## Эволюция функций

В последнем номере журнала PNAS опубликована работа, которая позволяет понять, как могли эволюционировать белки, постепенно приобретая новые функции. Одной из главных задач современной биологии и фармакологии является возможность предсказания структуры и функций белка, исходя из последовательности составляющих его аминокислот. При этом известно, что ключевую роль в реализации этих функций играет не вся аминокислотная последовательность, а лишь определенные ее области. По мере эволюции — например, при изменении специфичности молекулы фермента к конкретному субстрату — эти области должны изменяться скоординированно. Они и служат индикаторами эволюционных отношений между белками и их семействами. Существует несколько теорий для предсказания изменчивости позиций, определяющих специфичность белка (Specificity-Determining Positions, SDP). Однако для проверки этих идей, как правило, не хватает экспериментальных данных. Опубликованная работа восполняет пробел в изучении семейства металлопротеиназ, необходимых

для контролируемой деградации внеклеточного матрикса. Теперь эти белки можно использовать в качестве моделей для проверки новых гипотез. Исследование позволило обнаружить «почти безупречную», по словам авторов, корреляцию между эффективностью реакции для различных субстратов и аминокислотами на 50–57-й позициях передней стороны каталитического домена матриксных металлопротеиназ. Эти восемь аминокислот, видимо, и составляют меняющиеся в ходе эволюции SDP белков данного семейства. Показано, что мутации всего нескольких из них способна в корне изменить селективность этих ферментов. Авторы работы, в числе которых — Марат Джамалудинович Казанов, научный сотрудник Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН — считают, что полученные ими результаты можно будет применить для разработки синтетических ферментов с заранее заданными свойствами.

Источник: Basis for substrate recognition and distinction by matrix metalloproteinases. B. Ratnikov et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 40. P. E4148–E4155.

# Управляя волнами

## Очистить море, развернуть корабль?.. Достаточно правильно использовать волны

**В августе международная группа физиков из Австралии, Израиля и России представила работу, буквально всколыхнувшую новостные ленты научных изданий. Впечатляющая видеодемонстрация показала, как, модулируя волны на поверхности воды, можно управлять движением плавающего на ней предмета. Пока что — лишь небольшого мячика для пинг-понга, но в будущем это могут быть целые суда водоизмещением в тысячи тонн.**

**Однако красивая демонстрация стала лишь «побочным продуктом» другой, весьма ценной находки в гидродинамике. Подробнее о работе нам рассказал один из ее авторов, ведущий научный сотрудник Института проблем передачи информации (ИППИ) РАН и профессор Вайсмановского института Григорий Евсеевич Фалькович.**

— С точки зрения теории, мы наблюдаем чрезвычайно сложное явление, математический аппарат для которого еще предстоит разработать. Физически же все очень просто. Давайте возьмем некое устройство, которое в локальной области на поверхности воды будет создавать расходящиеся в стороны волны. Что будет происходить с частицами самой воды, когда через них проходит волна? Будут ли они просто колебаться вверх-вниз, или начнут двигаться в направлении распространения волны? А может, поведут себя как-то иначе?..

Математика, описывающая такие процессы в их простейшей форме, была создана больше века назад. Она показывает, что распространение волн всегда создает движение частиц, течение, направленное от их источника. Согласно расчетам, которые провел еще английский физик Джордж Стокс, волна конечной амплитуды заставляет двигаться частицы воды не строго вверх-вниз, а по разомкнутой спирали — циклоиду, — так что относительно фронта волны частицы перемещаются еще и вперед-назад. Благодаря этому и возникает течение, направленное по направлению волны.

Такой стоковский дрейф — это классика, одна из основ гидродинамики. Однако все это справедливо лишь в том случае, если волны потенциальны, то есть их амплитуды недостаточно для того, чтобы на поверхности воды могли образовываться завихрения. В реальной жизни такие расчеты оказываются практически бесполезны: волны такой малой амплитуды почти не встречаются. Даже если вы подуете на чашку горячего кофе, вы поднимете в ней волны, поведение которых этой простой математикой описать уже не получится. Какими будут движения частиц в реальной волне, неизвестно до сих пор.

Чтобы изучить поведение частиц в настоящей «большой» волне, необходимо найти способ визуализировать их движение: без этого мы увидим лишь колебание самой поверхности воды, но не частиц в ней. Поэтому ключевой частью нашей работы стало именно создание установки для такой визуализации, что впервые в мире и проделали наши австралийские соавторы из группы Михаила Шаца. Эта уникальная оптическая установка позволила фиксировать движение каждой частицы на поверхности жидкости.

Это весьма значительное достижение — в некотором роде, изменение парадигмы: люди наблюдают волны на поверхности воды уже тысячи лет, а вот увидеть, что происходит при этом с каждой частицей жидкости, удалось впервые. Система фотографирует течение воды с небольшой выдержкой, за время которой каждая частица успевает немного сместиться со своего места, оставляя короткий след. Регистрируя следы от различных частиц, мы можем объединить полученную информацию и рассмотреть картину движений во всей полноте.

### **СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»**

Джон Стокс (1819 — 1903), британский физик и математик, предложивший систему дифференциальных уравнений для описания движения вязкой ньютоновской жидкости.

«Люди наблюдают волны на поверхности воды уже тысячи лет, а вот увидеть, что происходит при этом с каждой частицей жидкости, удалось впервые».

Движения эти оказались очень непростыми: выяснилось, что если волны имеют достаточную амплитуду, то на поверхности жидкости частицы складываются в сложную систему круп-

номасштабных вихрей. Между этими вихрями возникает струя — течение, сила и направление которого определяется поведением самих вихрей, в частности, направлениями их вращения. Поэтому, правильно организовав систему вихрей, можно получать течение, которое направлено в произвольную сторону, будь то по движению волны или даже против него.

Практическая сторона стала главной в этой работе, а вот с теоретической еще предстоит разобраться. Проблема для теории состоит именно в том, что такая волна модулируется по амплитуде в поперечном направлении: ее гребень становится неровным, и она рассыпается на цепочки вихрей. В результате сравнительно простая линейная волна превращается в хаотическую систему взаимодействующих вихрей. Описание подобных процессов требует решения чрезвычайно сложных нелинейных уравнений, что мы пока можем делать лишь с определенным — и достаточно грубым — приближением.

Построение соответствующей теории еще много лет назад начал известный гидродинамик, академик РАН Владимир Евгеньевич Захаров. Однако его теория описывает лишь самые начальные стадии этого процесса, дальнейшее остается неохваченным. Этой проблемой физики — в том числе и моя группа — занимаются и сегодня.

Между тем, как только мы выяснили, что волна рассыпается на вихри, которые создают течения, у нас почти сразу возникла идея новой установки, которая могла бы управлять поведением вихрей и генерировала бы контролируемые течения, позволяя манипулировать объектами на поверхности волны. Это, наверное, и можно назвать конечной целью всей нашей работы: научиться управлять течениями.

Возможно, когда-нибудь такая технология позволит создать установки для манипулирования достаточно крупными объектами на поверхности жидкости — например, судами в порту и в море, и небольшими объемами веществ — например, для очистки поверхностей в промышленности. Наконец, «манипуляция волнами» может стать новой перспективной технологией ликвидации нефтяных загрязнений.

Публикация: Generation and reversal of surface flows by propagating waves. Horst Punzmann et al. Nature Physics. 2014. Vol. 10. P. 658–663.

# Рыбное место

## Как прокормить рыбой всю Россию и сберечь естественные популяции лососевых рассказывает Лев Животовский

Как один в поле не воин, так и один организм сам по себе, не может служить элементарным объектом, с которым «работает» эволюция. Сегодня считается, что в этой роли может выступить лишь группа — прежде всего, популяция, объединенная общностью территории и свободным скрещиванием.

Для науки современные исследования в области популяционной генетики — оружие двойное: с одной стороны, они дают быстрые, востребованные жизнью результаты, а с другой — позволяют делать фундаментальные выводы о функционировании всего живого.

Особенно ясно это видно, когда у генетика под рукой имеется подходящий объект, удобный для изучения и важный для экономики. Такой, как многочисленные и разнообразные популяции лососевых рыб Дальнего Востока, которые уже много лет исследует доктор биологических наук, глава лаборатории генетических проблем идентификации Института общей генетики им. Н.И. Вавилова (ИОГен) РАН Лев Анатольевич Животовский.

— Возможности России ограничиться собственными рыбными запасами — прежде всего, Дальнего Востока — сегодня интересуют очень многих. Способны ли мы обойтись ими на фоне международных санкций?

Вполне способны. И дело даже не в санкциях или их отсутствии, а в элементарной экономике, поскольку при этом остро встает задача доставки, традиционная для Дальнего Востока. Транспорт на такие расстояния — непростая задача. Но если транспортная проблема будет решена, то это будет даже лучше для нас, для потребителей: дальневосточная рыба более «натуральная», она выращивается в более естественных условиях.

Простой пример: известно, что характерный оттенок мясу лососевых рыб придает пигмент, который они получают в природе от водорослей — через мелких ракообразных, которых поедают. В Норвегии выращенный на дешевом корме атлантический лосось (семга) не мог бы иметь такой яркий товарный вид, если бы не специальные синтетические добавки, усиливающие окрас их мяса. Вред от таких добавок пока не исследован в полной мере. Но природная, дикая рыба априори считается более предпочтительной.

— Если добыча дальневосточной рыбы будет резко повышена, не станет ли она опасной для сохранности местных популяций лососевых?

Чтобы обеспечить рыбой наших потребителей, пока даже особенно повысить добычу не требуется: нужно лишь грамотно перераспределить уже существующие потоки. Пока что львиная доля добытых на Дальнем Востоке лососевых идет в Японию, в Китай — рыбаки перегружают ее закупщикам прямо с борта на борт. Из-за множества административных препятствий доставлять ее на берег имеет смысл далеко не всегда: оформление, «разтаможка» — все это занимает несколько дней, за которые рыба просто портится. Но в принципе наш рынок и готов, и способен принять ее всю: и горбушу, и кету... я уж не говорю о нерке, если она хорошего качества и не переморожена, все купят с удовольствием.

— Насколько рыболюбцевские, рыболовецкие компании интересуются работой популяционных генетиков? Насколько ответственно они относятся к генетическому состоянию видов, которые добывают?

На самом деле, к нам обращаются, — это не редкость. Скажем, когда



некоторое время назад одна из компаний, занимающихся разведением и выловом лососевых на острове Итуруп, решила оформить международную сертификацию, ей пришлось связаться и с экологами, и с ихтиологами, и с генетиками для проведения экспертиз. Нужно было доказать, что разведение и вылов ведутся без нарушения биологического и генетического разнообразия местной флоры и фауны. И мы проводили такую работу с нашей стороны, по линии генетики.

Задача эта заняла несколько лет: вначале потребовалось оценить генетический потенциал местных популяций. Например, известно, что кета и другие виды тихоокеанских лососей возвращаются на нерест почти всегда в те самые реки, в которых появились на свет. Это поведение, этот «инстинкт родного дома» называется англоязычным термином «хоминг». Какие физиологические механизмы за ним лежат, как организована столь точная ориентация и навигация на расстояниях в тысячи километров, до сих пор толком не выяснено, имеются лишь гипотезы.

**НАЧАЛО.** Продолжение на стр. 9



## ПРОДОЛЖЕНИЕ. Начало на стр. 8

Однако в результате за много сотен сменившихся поколений в каждой дальневосточной реке сформировалась отдельная популяция (иногда несколько популяций) со своими, ясно определенными генетическими профилями. У них вырабатываются свои, уникальные для условий данной реки адаптации, и с другими они смешиваются на порядок реже, чем внутри своей популяции.

Иначе говоря, «хoming» создает основу для появления генетических различий между популяциями лососевых, населяющими разные реки. Изучив их разнообразие по характерным генетическим маркерам, мы таким же образом рассматриваем и популяции мальков, которые разводятся рыболовами для выпуска, чтобы они подросли в естественных условиях. Нам необходимо оценить, насколько они отличаются от «диких», и действительно ли вылавливаются, в основном, «заводские» рыбы, а не совершенно посторонние стаи, случайно проплывающие мимо. Такая незаметная работа иногда приносит вполне ощутимую пользу.

Возьмем, например, такую прекрасную, крупную лососевую рыбу, как сахалинский таймень. Большого промышленного значения она не имеет, но вылавливается в «прилове», заодно с более ценными породами, а кроме того, из-за своих размеров представляет желанную добычу для рыбаков-любителей. При этом размножаться эта рыба способна только примерно на шестой-седьмой год, до которого она нередко вовсе не успевает жить.

Сегодня сахалинский таймень внесен в различные Красные книги, и когда на юге Сахалина почти исчезнувшую популяцию этой рыбы решили восстанавливать, поначалу намеревались забирать молодь с северных частей острова, где тайменя еще достаточно. По счастью, мне удалось убедить организаторов этого процесса, что генетически это будет совершенно иная популяция, и перенос приведет не к восстановлению, а к замене одной популяции на другую — если та вообще приживется на новом месте.

Это был тот редкий и приятный случай, когда к ученым прислушались: предложенное нами решение оказа-

лось более трудоемким, но адекватным поставленной задаче. «Южную» популяцию одного из водоемов Сахалина сумели восстановить из редких сохранившихся экземпляров. В позапрошлом году состоялся первый выпуск разведенного тайменя в свободную воду.

## i СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»

Семейство лососевых — ровесник динозавров, они известны еще с мелового периода. Не являясь «полноценными» костными рыбами, почти все виды лососевых имеют огромную промысловую ценность. Семга, тихоокеанские лососи, форели — этих рыб добывают ради красного мяса и икры. Важнейшей особенностью семейства можно назвать нерест: предки лососевых были пресноводными, и большинство из них для размножения до сих пор возвращаются из морей в реки и озера.

— Проводится ли генетиками оценка объемов рыбы, допустимых к добыче, — так, чтобы сохранилось необходимое генетическое разнообразие вида?

Это уже вопрос более комплексный, он определяется не только генетикой вида, но и его экологией. Общая численность лососевых сегодня складывается из «диких» популяций, плюс из той рыбы, которая разводится на рыбозаводах: здесь молодняк выращивают из икринок и выпускают. Получаются смешанные стада, так что рыбу обычно ловят и ту, и другую.

Теперь представьте, что вы готовитесь выпустить молодь в море. Для начала вам необходимо понять, сколько в прибрежье для нее найдется корма. Исходя из этого, вы можете рассчитать, сколько именно мальков вы можете выпустить, а с учетом плодовитости данного вида рыб — понять, сколько надо оставить на размножение, а сколько можно будет выловить. Также надо знать коэффициенты возврата, т.е. долю молоди, которая выживет в океане и вернется обратно к родным берегам (это небольшие проценты или даже доли процента). Оценивается и количество рыбы, которую нужно пропустить в реки для воспроизводства естественных популяций и для закладки на рыбоводные заводы. Обычно это около 10–20% в зависи-

мости от вида, популяции, площади нерестилищ, мощности рыбозавода... Отсюда, кстати, возникает проблема, которая активно исследуется в последние годы.

Дело в том, что «дикая», природная рыба считается, конечно, куда более ценной, чем «заводская». Однако, смешиваясь, эти популяции могут конфликтовать друг с другом. И если «заводской» будет слишком много, она может вытеснить «дикую» молодь, которая, на самом деле, лучше приспособлена к реальным условиям. Так что если в будущем ваше предприятие по какой-то причине перестанет популять местные популяции, в реке останутся лишь «заводские» рыбы, останутся в условиях, выдержать которые самостоятельно они зачастую не в силах.

«Заводская» рыба может вообще не избегать хищников, а после нереста «скатываться» по рекам слишком беспечно, круглые сутки, тогда как «дикая» рыба делает это только ночью, осторожно, держась берега... Различий много, и часто они не в пользу «заводской» рыбы, которую мы поддерживаем. Но с другой стороны, разводя рыбу на заводах, мы значительно увеличиваем ее численность. Так что требуется непростой расчет, с учетом биологии, генетики, коммерции, природоохранных требований.

Так или иначе, все это требует вести постоянный мониторинг и численности, и генетического разнообразия популяций. Такая работа должна быть организована как пограничная служба, которая четко следит, откуда, сколько и каких людей прибывает в страну, кто и в каком числе выезжает за рубеж. Такие службы мониторинга для рыб, к сожалению, еще не устроены и не работают в полной мере ни в России, ни в других странах мира, хотя в США и Канаде многие стада лососей детально паспортизируются по генетическим и экологическим параметрам, и регулярно обследуются. А без учета и контроля, естественно, добыча идет просто хищническая.

По счастью, лососевым во многом повезло: в процессе их воспроизводства огромную роль играют реки, в которых они нерестятся и где производится потомство. Именно эти стадии, ранние этапы развития ор-

ПРОДОЛЖЕНИЕ. Окончание на стр. 10

**ОКОНЧАНИЕ. Начало на стр. 9**

ганизма, особенно чувствительны ко всевозможным опасностям — так дело обстоит у всех видов. Однако пока условия в реке хорошие, близки к «нормальным» естественным, молодь подрастет в достаточном количестве, и после нагула в море вернется в виде большого стада.

Получается, что здоровье этих рыб, здоровье популяции лососевых напрямую зависит от «здоровья» рек. Это понимают и власти: в 2008 г. правительством было выпущено постановление о создании рыбохозяйственных заповедных зон (Постановление Правительства № 603 от 12 августа 2008 г. — *ред.*) — именно для сохранения и воспроизводства ценных видов. Для этого близ таких, важных для нереста рек сильно ограничивается почти любая хозяйственная деятельность, включая вырубку и добычу минеральных ископаемых.

— Чем вообще объясняется интерес, который у генетика возник именно к лососевым рыбам?

Популяционной генетикой я занимаюсь всю свою жизнь. Это часть более широкого предмета, популяционной биологии, которая занимается структурой вида. Давайте взглянем на примере тех же лососевых, скажем, кеты.

Ареал обитания этого вида просто огромен: весь северный Тихий океан. Нерестится она от рек Кореи до Чукотки, а также на тех же параллелях вдоль всего побережья Северной Америки.

Поэтому кета, как вид, состоит из большого количества популяций, генетически отличающихся друг от друга. Эти популяции складываются в группы, как малые (например, обитателей той или иной реки), так и очень обширные (например, кета Чукотки).

Наш интерес состоит в том, чтобы разобраться, как внутри вида существуют эти отдельные популяции. Как они взаимодействуют? Есть ли между ними генетические различия, какие и насколько они устойчивы? Какова популяционная структура вида? Как она эволюционирует? При этом надо понимать, что популяции, лососевых в том числе, предмет вовсе не статичный. «Хоминг» срабатывает далеко не всегда, иногда они могут менять место нереста, могут обмениваться генофондом друг с другом... На эти процессы большое влияние оказывает и деятельность человека, которую также необходимо учитывать.

В результате мы видим, как определенные условия, скажем, особенности той или иной реки, где нерестится данная конкретная популяция, оказывают воздействие на генотип этой популяции. Выяснение всех этих вопросов позволяет легко перекинуть мостик от чисто практических задач к самым фундаментальным проблемам популяционной генетики.

Некоторое время назад я проводил работы и на других объектах — и на разных видах рыб, и на геноме человека — но общие законы везде одинаковы. Скажем, в 2002 г. у нас с коллегами из Стэнфорда вышла публикация (*Genetic structure of human populations. Rosenberg N. et al. Science. 2002. Vol. 298. No 5602. P. 2381–2385 — ред.*), в которой ровно такие же закономерности были прослежены на человеческих популяциях. На примере геномов около 1000 людей из разных частей планеты удалось показать и популяционно-специфические особенности, и их

разделение по континентам и регионам, и т.д.

Пока что сравнение геномов проводится по определенным сайтам-маркерам в их ДНК — для этого достаточно взять крошечный фрагмент плавника и выпустить рыбу обратно. Эти маркеры давно проверены опытом, так что, проанализировав геном рыбы, случайно выловленной где-нибудь в море, мы можем с достаточной долей уверенности назвать регион ее рождения.

Более того, с использованием большого числа генетических маркеров и специальных математических процедур, мы можем сегодня достаточно точно оценивать такую величину, как эффективная численность. Ведь какой бы популяция ни была, далеко не всем в ней удается размножиться. Получается, что потомство оставляет только определенная часть, генетические особенности которой обуславливают случайный дрейф генома всей популяции в ту или иную сторону. Этот показатель, с одной стороны, характеризует ту часть популяции, которую необходимо оставить в природе для нормального воспроизводства, а с другой, позволяет изучить процесс дрейфа с точки зрения уже чистой, фундаментальной генетики.

Но следующим этапом такой работы, без сомнения, должно стать расширение исследований до масштабов генома в целом. В идеале, необходимо составить полный «генетический атлас» различных популяций, а затем, анализируя его и сопоставляя ДНК разных видов и популяций, можно будет находить конкретные гены, которые могут быть связаны с адаптацией рыбы к тем или иным конкретным условиям. Это может быть хорошим примером процесса, о котором почему-то вспоминают не слишком часто — того, как от практической науки получается польза для науки фундаментальной.

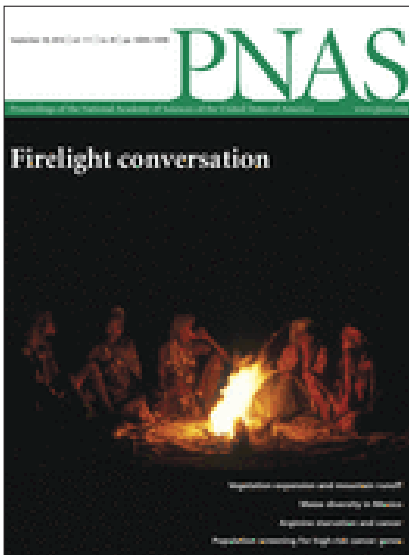
**СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»**

**Лев Анатольевич Животовский** — доктор биологических и кандидат физико-математических наук, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник и заведующий лабораторией генетических проблем идентификации Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН. Лауреат Государственной премии РФ и премии имени И.И. Шмальгаузена в области эволюционной биологии РАН. Автор более чем трехсот публикаций, включая пять книг и монографий.

Nature. Vol. 514. No 7520  
2 октября 2014 года



PNAS. Vol. 111. No 39  
30 сентября 2014 года



Science. Vol. 346. No 6205  
3 октября 2014 года



## Nature · PNAS · Science: рефераты статей

### Естественные и точные науки

- 12** Физика  
и астрономия
- 14** Химические  
науки
- 16** Биологические  
науки
- 32** Компьютерные  
и информационные  
науки
- 33** Науки о Земле  
и смежные  
экологические  
науки

### Техника и технологии

- 49** Электротехника,  
электронная  
техника,  
информационные  
технологии
- 50** Энергетика  
и рациональное  
природопользование
- 51** Нанотехнологии
- 52** Промышленные  
биотехнологии
- 53** Технологии  
материалов

### Медицинские науки и общественное здравоохранение

- 37** Фундаментальная  
медицина
- 46** Клиническая  
медицина

### Сельскохозяйственные науки

- 54** Сельское хозяйство,  
лесное хозяйство,  
рыбное хозяйство

### Междисциплинарные исследования

**55**

## Nature · PNAS · Science: рефераты статей

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Физика и астрономия

### Предположения о структуре и эволюции области Океана Бурь на Луне на основе гравитационных данных космических аппаратов GRAIL

Structure and evolution of the lunar Procellarum region as revealed by GRAIL gravity data. Jeffrey C. Andrews-Hanna, et al. Nature. 2014. Vol. 514. No 7520. P. 68–72.

Область Океана Бурь занимает большую часть видимой стороны Луны в западной части диска и видна невооруженным глазом как темная область («море») с диаметром около 3200 км. Она характеризуется низким рельефом, тонкой корой и значительно повышенной концентрацией радиоактивных элементов, а также повышенным содержанием фосфора и редкоземельных элементов. Раньше считалось, что Океан Бурь является ударным кратером и образовался в глубокой древности. По последним данным, Океан Бурь имеет сложную геодинамическую историю, отличную от остальной части поверхности Луны. Против гипотезы ударного происхождения Океана Бурь свидетельствует квазипрямоугольная форма его границ, а не эллиптическая, как можно было бы ожидать в случае удара метеорита. Для решения вопроса о происхождении Океана Бурь авторы настоящей работы использовали данные космической миссии НАСА GRAIL, интерпретированные с помощью гравитационной модели GRGM900b, основанной на измерении гравитационного поля Луны с помощью двух искусственных спутников Луны. Измерения включают данные о величине гравитационного поля, учитывающие поправки на топографию поверхности, и о гравитационных градиентах (вторая горизонтальная производная потенциала Бургера). Обнаруженные узкие зоны отрицательных градиентов и положительные гравитационные аномалии (зоны положительного контраста в околоповерхностной области) указывают на наличие линейных разломов, заполненных застывшей лавой, которые ограничивают Океан Бурь, и лежащих в их основании фидерных магматических дамб и каналов извержения лавы, — граничных структур. Возраст областей, лежащих над граничными структурами, составляет около 3,5 млрд лет. Они образовались в конечной стадии заполнения разломов вулканической магмой. Возраст остальной части Океана Бурь оценивается от 1,2 до 4 млрд лет. Обнаруженные гравитационные аномалии являются доминирующими особенностями, не связанными с ударными бассейнами, характерными для глобальных гравитационных градиентов Луны. В работе были рассмотрены две модели. В первой из них накладывалось изостатическое условие на границе коры, состоящей из полевого шпата. Во второй модели амплитуды рельефа вдоль основания «морья» и границы раздела кора-мантия считались равными и противоположными по величине. Для этих моделей средние структуры в северо-западной углу Океана Бурь показывают наличие депрессии коры с шириной около 150 км и глубиной 2–4 км, а нижележащие границы раздела кора-мантия являются более мелкими (на 3–6 км). Авторы также указывают на сходство изученной области со структурой южной полярной зоны спутника Сатурна Энцелада, на котором была обнаружена вулканическая активность. Указывается, однако, на существенные отличия эволюционной истории Энцелада, связанные с приливным источником нагрева атмосферы, возможным наличием под поверхностного океана и подвижной литосферы.

Г.В. Дедков

### На южном полюсе Титана на большой высоте найдено облако из мелких кристаллов синильной кислоты (HCN)

HCN ice in Titan's high-altitude southern polar cloud. Remco J. de Kok, Nicholas A. Teanby, Luca Maltagliati, Patrick G. J. Irwin, Sandrine Vinatier. Nature. 2014. Vol. 514. No 7520. P. 65–67.

В средней части атмосферы Титана после наступления весны в северной части планеты в 2009 г. происходят быстрые сезонные изменения. В мае 2012 г. было обнаружено большое облако в стратосфере на высоте около 300 км над южным полюсом. В связи с тем, что в этом месте ранее наблюдался температурный максимум, конденсация и образование облаков не ожидалась ни для каких газов, присутствующих в атмосфере Титана. Однако полученные в работе данные свидетельствуют о том, что возникшее облако состоит из кристалликов льда HCN размером порядка 1 мкм. Наличие частиц льда на такой высоте и оценки температур на основе наблюдаемого микроволнового излучения указывают на резкое охлаждение атмосферы Титана в полярном вихре, образовавшемся после равноденствия в начале 2012 г. Это охлаждение контрастирует с ранее наблюдавшимся «вихревым» потеплением полярной области на больших высотах и свидетельствует о том, что наступившее после равноденствия охлаждение атмосферы Титана на зимнем (южном) полюсе гораздо сильнее ожидаемого по существующим моделям циркуляции. Считается, что основным механизмом охлаждения атмосферы Титана является радиационный, поэтому похолодание на южном полюсе после равноденствия связано с уменьшением солнечной радиации. Однако на температуру атмосферы оказывает также сильное влияние динамика движения атмосферных масс, изменяющая химический состав атмосферы на разных высотах, а поскольку различные молекулы излучают в ИК диапазоне неодинаково, скорость радиационного охлаждения атмосферы на разных высотах также изменяется. Итак, наблюдаемая температура определяется совместным эффектом инсоляции, динамики атмосферы и неоднородности ее химического состава. В работе анализировались спектры верхних облаков стратосферы Титана в видимом и инфракрасном диапазоне, полученные на космическом аппарате Кассини. В ближнем ИК диапазоне наблюдаются колебательные полосы поглощения твердых и жидких тел, которые позволяют определить химический состав облаков. Вид полученных спектров совпадает со спектрами льда HCN с уровнем точности, превосходящим величину стандартного отклонения коэффициента отражения в 15 раз на один пиксель яркости. Аппроксимированный наблюдаемый спектр отражения облака сравнивался с простой моделью, учитывающей рассеяние от оптически тонкого облака ледяных частиц HCN с размером от 0,6 до 1,2 мкм. Высота облака составляла  $300 \pm 70$  км. Хотя наблюдения полностью согласуются с расчетными данными (при условии наличия в облаке ледяных кристалликов HCN), необходимые для этого температуры (~125 К, т.е. на 100 К ниже, чем ожидалось) представляются неожиданными, поскольку глобальная модель циркуляции атмосферы Титана, учитывающая динамические процессы, образование дымки и химический состав атмосферы, предсказывала очень высокий температурный максимум между 2012 и 2013 гг. Таким образом, обнаружение кристалликов льда HCN свидетельствует о том, что радиационное охлаждение атмосферы Титана оказывается значительно большим, чем адиабатический нагрев, и для понимания переходного поведения атмосферы вблизи равноденствия требуется ревизия существующей модели.

Г.В. Дедков

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Физика и астрономия

**Квантовые критические флуктуации  
в слоистом  $\text{YFe}_2\text{Al}_{10}$** 

Quantum critical fluctuations in layered  $\text{YFe}_2\text{Al}_{10}$ . L. S. Wu, M. S. Kim, K. Park, A. M. Tsvelik, M. C. Aronson. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14088–14093.

Отсутствие температурных флуктуаций при абсолютном нуле позволяет наблюдать квантово-механическую в своей основе природу систем, где конкуренция между корреляциями приводит к разным типам коллективного основного состояния. Проведенные высокоточные измерения магнитной восприимчивости, теплоемкости, удельного сопротивления соединения  $\text{YFe}_2\text{Al}_{10}$  демонстрируют устойчивый скейлинг поля и температуры. Измерения с помощью рентгеновской дифракции не выявили как дефектов узлов решетки так и отклонений от стехиометрии, что позволяет считать эффекты неупорядоченности минимальными и, следовательно, эффект перехода — связанным с квантовыми критическими флуктуациями. Квадратные плоские сетки атомов железа делают кристаллическую структуру выражено слоистой, магнитные свойства  $\text{YFe}_2\text{Al}_{10}$  можно считать квази-двумерными. Показано, что  $\text{YFe}_2\text{Al}_{10}$  является редким случаем квази-двумерной системы, где связанные с ферромагнитным переходом при нулевой температуре Кюри квантовые флуктуации доминируют над теплоемкостью и однородной магнитной восприимчивостью естественным образом, без помощи легирования, или приложенного давления. Продемонстрировано подавление магнитным полем квантовых флуктуаций и возвращение характеристик восприимчивости к случаю ферми-жидкости. Проведенные измерения намагничивания, теплоемкости и сопро-

тивления позволили предложить и экспериментально подтвердить выражение для соответствующей свободной энергии квантовой критической точки, объединяющее масштабирование, найденное для восприимчивости, теплоемкости и квантово-критической части сопротивления, обеспечивая сильную расходимость магнитного параметра Грюнайзена. Скейлинг сопротивления и его анизотропия указывают на усиливающееся рассеяние квазичастиц при уменьшении магнитного поля, или температуры. В качестве возможных теоретических объяснений вида полученной экспериментально масштабной функции были рассмотрены аналогия с эффектом Кондо в нормальных металлах, стандартная теория Герца-Мори-Миллиса для металлов вблизи квантовой критической точки, подход с позиций теории поля. Все упомянутые подходы не объясняют полученные результаты полностью, показывая при этом хорошее совпадение для части параметров. Авторы в связи с этим отмечают, что точное эмпирическое описание получено для одного набора критических экспонент при предположении о гиперскейлинге, который, в свою очередь, предполагает универсальность, где форма свободной энергии не зависит от деталей системы, подразумевая тем самым, что критические точки могут быть классифицированы основываясь на критических экспонентах. Можно предположить, что  $\text{YFe}_2\text{Al}_{10}$  является первым подтвержденным представителем такого универсального класса. Результаты этих экспериментов делают более настоятельной потребность в новых рамках для понимания процесса появления ферромагнитного упорядочения и, особенно, для понимания его влияния на базовые квазичастицы в металлических системах.

А.В. Якименко

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Химические науки

### Эксперименты Миллера в атомистическом компьютерном моделировании

Miller experiments in atomistic computer simulations. Antonino Marco Saitta, Franz Saija. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 13768–13773.

Знаменитые эксперименты Генри Миллера, в ходе которых из смеси простых молекул ( $\text{CH}_4$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{H}_2$  и  $\text{CO}$ ) под действием электрического разряда спонтанно образовывались аминокислоты, послужили началом исследований в области химии пребиотиков, однако эти химические реакции ранее никогда не рассматривались на атомном уровне. Действие электрического поля на смесь простых молекул в настоящий момент можно изучать с помощью компьютерного моделирования на квантовом уровне. В данном исследовании впервые получены данные о механизмах миллеровского синтеза, основанные на компьютерном моделировании аналогичных экспериментов в конденсированной фазе. Моделирование и количественная обработка результатов осуществлялись с помощью программного комплекса Quantum espresso. Было создано несколько кубических суперячеек для максимально эффективного изучения отдельных стадий процесса. Все ячейки помещались в сильное внешнее электрическое поле, которое необходимо для диссоциации воды в промежутке времени порядка пикосекунд для метода молекулярной динамики, что сопоставимо с условиями миллеровского эксперимента. Авторы установили, что начальная смесь простых «молекул Миллера» спонтанно образует небольшие промежуточные органические компоненты, такие как муравьиная кислота и формамид. Установлено, что образование формальдегида и циановодорода ( $\text{HCN}$ ) из смеси «молекул Миллера» в пикосекундных масштабах термодинамически невыгодно. Как показал детальный качественный и количественный анализ, данный процесс протекает исключительно в присутствии внешнего электрического поля. Кроме того, оказалось, что химические превращения, ведущие к образованию глицина (вне зависимости от времени протекания реакций), по своим механизмам намного сложнее, чем предполагалось ранее. Поиск принципиальных возможностей получения аминокислот из смеси «молекул Миллера» без промежуточной стадии формальдегида сейчас обретает популярность среди исследователей в области химии пребиотиков. Авторы обсуждают не только эксперимент Миллера, но и общине проблемы происхождения жизни. Так, одна из ведущих гипотез исходит из того, что важнейшие реакции на ранней стадии зарождения жизни на Земле протекали на поверхностях минералов, которые обладают электрическим зарядом. Исходя из этого, следует более подробно изучать электрическое поле на поверхности различных горных пород и минералов, так как в этой сфере возможны открытия, приближающие нас к разгадке возникновения жизни на нашей планете.

А.В. Моисеев

### Измерения оптической активности хиральных сред методом поляриметрии внутрирезонаторного спада обращенного во времени сигнала

Evanescent-wave and ambient chiral sensing by signal-reversing cavity ringdown polarimetry. Dimitris Sofikitis, Lykourgos Bougas, Georgios E. Katsoprinakis, Alexandros K. Spiliotis, Benoit Loppinet, T. Peter Rakitzis. Nature. 2014. Vol. 514. No 7520. P. 76–79.

Изучение хиральности оптически активных сред имеет фундаментальное значение для многих областей: от разработки лекарств и исследования структуры белков до измерения нарушения четности в атомных явлениях. Наиболее распространенными экспериментальными методами являются измерения кругового дихроизма и оптического вращения, однако при таких подходах, как правило, отношение сигнал/шум оказывается крайне малым, что затрудняет измерения. Авторы представленной работы разработали новый высокоточный метод поляриметрии, решающий указанные проблемы. Предложенное решение предполагает использование лазерных двух лучей, распространяющихся навстречу друг другу, в комбинации с усилением оптических сигналов в объемном резонаторе и индуцированным внешним магнитным полем эффектом Фарадея. Прежде чем попасть исследуемую хиральную среду, лучи встречаются в кристалле тербий галлиевого граната, помещенном в магнитное поле, таким образом, осуществляется фарадеевское вращение плоскостей поляризации лучей. Суть в том, что вращение плоскости поляризации, обусловленное магнитным полем, одинаково для обоих лучей и зависит только от направления магнитного поля, в то время как вращение, вызванное хиральностью среды, зависит от направления распространения световой волны. По мере прохождения встречных лучей через резонатор их плоскости поляризации вращаются с разными частотами, и разность этих частот пропорциональна искомому полезному сигналу. Такой подход позволяет усилить полезный сигнал (т.е. угол вращения плоскости поляризации, вызванный хиральностью среды) с помощью резонатора и существенно подавить фоновый, вызванный линейным двулучепреломлением. Эффективность предложенного метода была продемонстрирована на примере нескольких опытов по измерению оптической активности различных газообразных и жидких хиральных сред, в которых высокий уровень шума не позволял ранее провести подобные измерения обычными методами. Так, впервые была измерена дисперсия оптического вращения в затухающей световой волне, полученной в результате полного внутреннего отражения на поверхности призмы от растворов мальтодекстрина и фруктозы. Эти измерения подтвердили модель Друде-Кондона для уравнений Максвелла в изотропных оптически активных средах. В частности, показано, что наблюдаемая в представленных экспериментах дисперсия оптического вращения при полном внутреннем отражении от хиральной среды (жидкого раствора) обусловлено эффектом Гуса-Хенхен, т.е. продольным сдвигом отраженного линейно поляризованного луча относительно падающего. В статье также указано на возможность использовать непрерывный лазер вместо импульсного, использованного авторами, для достижения еще большей точности предложенного поляриметрического подхода и возможности проводить эксперименты с субнанолитровыми объемами оптически активных сред.

А.В. Беляев

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Химические науки

### Доказательство прямого получения молекулярного кислорода при фотодиссоциации CO<sub>2</sub>

Evidence for direct molecular oxygen production in CO<sub>2</sub> photodissociation. Zhou Lu, Yih Chung Chang, Qing-Zhu Yin, C. Y. Ng, William M. Jackson. Science. 2014. Vol. 346. No 6205. P. 61–64.

Известно, что произошедшее приблизительно 2,4 млрд лет назад возникновение обогащенной кислородом атмосферы на Земле, так называемая кислородная катастрофа, произошло в результате многостадийного процесса фотосинтеза. Специалисты полагают, что свободные молекулы кислорода присутствовали в очень небольших количествах и в пребиотической атмосфере, до того как кислород начал производиться фотосинтезирующими организмами. Единственный известный ранее способ абиотического получения кислорода представлял собой фотодиссоциацию двуокиси углерода с образованием монооксида углерода и атомарного кислорода под действием вакуумного ультрафиолета, волны которого сильно поглощаются атмосферой Земли. Долгое время экспериментальные и теоретические фотохимические исследования диссоциации двуокиси углерода были направлены на изучение и объяснение процесса образования окиси углерода и атомарного кислорода. Однако, проводимые в последнее время неэмпирические теоретические расчеты показали, что при фотовозбуждении молекулы двуокиси углерода под действием вакуумного ультрафиолетового излучения возможно образование атомарного углерода и молекулярного кислорода. В то же время на сегодняшний день отсутствовали экспериментальные подтверждения возможности такой фотодиссоциации. В настоящей работе приведены убедительные экспериментальные доказательства образования молекулярного кислорода и свободного углерода при фотодиссоциации двуокиси углерода. Для этого использовали метод накачка-зондирование; молекулярный пучок, содержащий около 10% CO<sub>2</sub>, облучали вакуумным ультрафиолетом с использованием двух лазеров. Образующиеся частицы характеризовали методом времяпролетной масс-спектрометрии. Интенсивность канала распада двуокиси углерода с образованием молекулярного кислорода и углерода составляет 5% по сравнению с интенсивностью канала образования атомарного кислорода и монооксида углерода. Полученные в работе данные могут расширить существующие на данный момент представления о способах образования молекулярного кислорода в атмосфере планет, преимущественно содержащих двуокись углерода. Так, например, обнаруженный в работе путь фотодиссоциации двуокиси углерода обеспечивает дополнительные возможности для объяснения появления ионов кислорода и молекулярного кислорода в атмосфере Марса, состоящей в основном из углекислого газа.

Т.В. Панова

### Контроль противораковых лекарств в живых клетках при помощи термического профилирования протеома

Tracking cancer drugs in living cells by thermal profiling of the proteome. Mikhail M. Savitski, Friedrich B. M. Reinhard, Holger Franken, Thilo Werner, Maria Fälth Savitski, Dirk Eberhard, Daniel Martinez Molina, Rozbeh Jafari, Rebecca Bakszt Dovega, Susan Klaeger, Bernhard Kuster, Pär Nordlund, Marcus Bantscheff, Gerard Drewes. Science. 2014. Vol. 346. No 6205. P. 1255784.

В живых клетках термостабильность белков может изменяться в ответ на связывание с лигандом. Авторы статьи изучили термостабильность более чем 7000 белков (т.е. провели «термическое профилирование» протеома, ТПП) в клетках линии человека K562. Для этого, клетки, культивированные в различных условиях, а также лизаты из них, прогревали при 10 разных уровнях температуры. Затем, растворимые белки экстрагировались натрий-фосфатным буфером и анализировались при помощи масс-спектрологии. Для 5299 белков были построены кривые зависимости растворимости от температуры прогрева и рассчитаны «температуры плавления» (T<sub>m</sub>). Авторы показали, что T<sub>m</sub> более чем 440 потенциальных АТФ-связывающих белков увеличивается в присутствии АТФ-Mg. Аналогичным образом, белок p53 стабилизируется добавлением его эффекторной ДНК. Следовательно, сдвиг T<sub>m</sub> действительно может служить сигналом, говорящим о связывании с лигандом. Для дальнейшей верификации метода авторы сделали ТПП в присутствии ингибиторов киназ: стауроспорина и GSK3182571, мишени которых уже были известны. В случае стауроспорина, были выявлены (с разной степенью достоверности) 175 протеинкиназ, 92 из которых уже фигурировали ранее в качестве мишеней этого ингибитора. Неожиданным образом, стауроспорин способствует стабилизации двух ферментов, участвующих в синтезе гема (копропорфириноген III оксидазы и феррохелатазы, FECH), а также регуляторных компонентов некоторых белковых комплексов. Это показывает, что ТПП способен выявлять побочные мишени лекарств. Авторы установили, что хотя величина изменения T<sub>m</sub> (ΔT<sub>m</sub>) киназ не коррелирует с их сродством к стауроспорину, у целого ряда конкретных белков величина ΔT<sub>m</sub> связана со степенью их сродства к субстрату. Для определения степени сродства фермента к субстрату авторы использовали подход изотермического дозового эффекта (isothermal dose-response, ITDR). Профиль ITDR показывает стабильность белка при определенной температуре как функцию концентрации субстрата. Например, для некоторых противораковых ингибиторов киназ он демонстрирует, что те из них, которые вызывают светочувствительность и протопорфирию, взаимодействуют с FECH (как и стауроспорин). Этот результат говорит о том, что светочувствительность, вызванная этими лекарствами, может быть связана с FECH, и что ТПП может служить самостоятельным инструментом для количественной оценки сродства мишень-лиганд. Кроме того, при помощи ТПП можно обнаружить белок-белковые взаимодействия, так как связывание лиганда может стабилизировать не только мишень, но и белок-эффектор.

А.П. Корепанов

# ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ ·

## Биологические науки

### О присутствии долговечных белков в клетках при повторяющихся асимметричных делениях

Identification of long-lived proteins retained in cells undergoing repeated asymmetric divisions. Nathaniel H. Thayer, Christina K. Leverich, Matthew P. Fitzgibbon, Zara W. Nelson, Kiersten A. Henderson, Philip R. Gafken, Jessica J. Hsu, Daniel E. Gottschling. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14019–14026.

Существует гипотеза, что в процессе старения симметрично делящихся клеток участвуют так называемые долговечные белки (ДВБ) обнаруживаемые во внеклеточном матриксе и постмитотических клетках. Однако асимметрично делящиеся клетки также имеют свойство стареть. Это ставит вопрос о том, присутствуют ли ДВБ в асимметрично делящихся клетках и можно ли их связать с процессом старения последних. В данной работе методами импульсного мечения стабильными изотопами и протеомной масс-спектрометрии в асимметрично делящихся клетках дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* было обнаружено около 135 ДВБ, сохранявшихся в стареющих материнских клетках после 18 делений. Клетки предварительно выращивали в среде с аминокислотами, содержащей тяжелые изотопы для мечения белков, затем, во время экспериментальной серии из 18 делений, их перемещали в среду с легкими изотопами тех же элементов. Это позволило определить, сохранялись ли белки с тяжелой меткой в материнских клетках. Большая часть обнаруженных этим путем белков представляла собой стабильные фрагменты белков с тяжелой меткой, однако 15% составляли исходные нефрагментированные белки. Поселение, предположительно, синтезируются в материнских клетках очень рано. К ним относятся белки плазматической мембраны (Mrh1, Pma1 и др.), белки, секретируемые в клеточную стенку (Bgl2, Exg1 и др.) и белки, участвующие в обмене серы (Met3, Met5, Sam2, Thr1 и др.). Белки, являющиеся источниками коротких фрагментов, предположительно, деградируют до этих более низкомолекулярных форм в течение всех 18 делений. Нефрагментированные формы этих белков также присутствовали в материнских клетках, но они не несли тяжелой метки, что говорит об их дополнительном синтезе при последовательных делениях. Около 60% белков этой группы составляют участники трансляции и фолдинга, 15% — гликолитические ферменты. Для проверки полноразмерных белков на долговечность использовали метод обмена тэгами при рекомбинации в сочетании с флуоресцентной микроскопией. Одни белки, такие как Mrh1, Pma1 и Sur7, оказались долговечными сами по себе. Другие собирались в крупные цитоплазматические структуры, что также задерживало их в материнских клетках. Тем не менее, в 16 из 135 делений мелкие фрагменты Thr1 переносились в дочерние клетки. Белок теплового шока Hsp26 также преимущественно оставался в материнских клетках, и лишь 11% его переносилось в дочерние. Как показал анализ изменения интенсивности флуоресценции, по мере старения содержание в клетке задерживаемых ДВБ возрастало: их синтез продолжался и не уравновешивался обменом. Кроме того, некоторые из них при старении подвергались посттрансляционным модификациям. Например, электрофоретическая подвижность Pma1 и Mrh1 по мере старения клетки снижалась. Природа этих изменений пока не ясна и представляет интерес для дальнейших исследований. Основываясь на полученных данных, авторы исследования предполагают, что нарушение гомеостаза клетки из-за накопления в ней белков и изменения активности этих белков вследствие посттрансляционных модификаций вносят определенный вклад в процесс старения.

А.Л. Братцева

### Количественная оценка потенциального рельефа и фазовых потоков: новый взгляд на глобальную регуляцию клеточного цикла млекопитающих

Landscape and flux reveal a new global view and physical quantification of mammalian cell cycle. Chunhe Li and Jin Wang. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14130–14135.

Клеточный цикл у клеток млекопитающих управляется сложной сетью генетических сигналов, и основная проблема состоит в понимании того, каким образом, вопреки всей сложности регулирования, возникает закономерное и устойчиво воспроизводимое на макроуровне чередование фаз клеточного цикла. Используемый в работе подход основан на аналитическом решении системы из 44 нелинейных кинетических уравнений, описывающих динамику 44 ключевых генных продуктов, влияющих, по литературным данным, на смену этих фаз. Фазы цикла представлены в виде бассейнов притяжения векторного поля на параметрической плоскости, осями которой являются концентрации двух ключевых регуляторных белков — циклина CysE/Cdk2, и циклина CysA/Cdk2. Аналогом потенциальной энергии динамической системы является величина, обратная вероятности нахождения системы в стационарном состоянии в данной точке параметрической плоскости (CysE, CysA), вычисляемая из решения системы кинетических уравнений. Полученный потенциальный рельеф (ландшафт) имеет вид «сомбреро», т.е., представляет собой центральный пик, окруженный кольцевой долиной. Множество точек долины соответствует локальным минимумам потенциальной энергии, а круговое движение — структурно устойчивому колебательному контуру (вихревому фазовому потоку), определяющему чередование фаз клеточного цикла. Внутри кольцевой долины находятся три локальных бассейна притяжения (три локальных впадины внутри кольцевой впадины), соответствующие фазам G1, S/G2 (фазы S и G2 образуют единый бассейн) и M. Два потенциальных барьера совпадают с границами раздела фаз цикла и соответствуют седловидным точкам динамической системы: один из них соответствует переходу в фазу G1, другой (менее высокий) — переходу в фазу синтеза ДНК и G2 фазу. Третий барьер определяет границу между «тульей» и «полями» сомбреро (между локальным максимумом и глобальным минимумом потенциальной энергии) и характеризует общую устойчивость клеточного цикла. Таким образом, генетические сигналы, переключающие клетку из предыдущей фазы цикла в последующую фазу, являются не просто сигналами, но имеют физический смысл, поскольку они нужны для преодоления потенциальных барьеров, разделяющих соседние бассейны притяжения динамической системы, каждый из которых сам по себе соответствует метастабильному состоянию. Это объясняет, почему движение по клеточному циклу связано с затратой метаболической энергии и ростом энтропии. Энергия затрачивается на поддержание вихревого потока, движущего систему по кольцевой долине в течение данной фазы клеточного цикла в отсутствие градиентов потенциальной энергии, и на движение против градиентов потенциальной энергии при смене фаз цикла. Соответственно, скорость смены фаз клеточного цикла может независимо регулироваться изменением частоты осцилляций (автоколебаний), и изменением высоты потенциальных барьеров между сменяющимися друг друга фазами.

В.Г. Черданцев



## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Процессивность кинезина в большей степени ограничивается высвобождением остатка фосфорной кислоты

Kinesin processivity is gated by phosphate release. Bojan Milic et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14136–14140.

Кинезин-1 представляет собой димерный моторный белок эукариотических клеток, занимающий центральное место во внутриклеточных транспортных процессах. Кинезины двигаются, буквально «шагают», по тубулиновым микротрубочкам, используя энергию гидролиза аденозинтрифосфата (АТФ) и перемещая мембранные пузырьки (везикулы) и другие органоиды. За один цикл («шаг») подвергается гидролизу одна молекула АТФ, а происходящие в ходе процесса конформационные изменения молекулы кинезина приводят к его продвижению вдоль микротрубочки. Примечательна процессивность кинезина: белок в среднем способен выполнить более 100 последовательных механохимических циклов («шагов») без высвобождения субстрата (микротрубочки). Согласно представленным в статье экспериментальным результатам, расстояние, которое «прошагает» молекула кинезина по микротрубочке определяется скоростью высвобождения остатка фосфорной кислоты, полученного в результате гидролиза АТФ, из прикрепленного к микротрубочке мономера кинезина. Методика эксперимента заключалась в наблюдении за перемещением 440-нм сферической полистирольной частицы, движимой одной молекулой кинезина вдоль микротрубочки, в жидкой среде — солевом растворе, содержащем АТФ и другие участвующие в процессе вещества. Измерялась «длина пробега», т.е. дистанция, на которую перемещалась наночастица до отцепления кинезина от микротрубочки. С помощью оптического пинцета к наночастице прикладывалась внешняя сила величиной 4 пН по направлению движения моторного белка — таким образом, по словам авторов работы, минимизировалось влияние внешней нагрузки и ионной силы раствора на механохимический цикл кинезина. Результаты измерений показали, что процессивность кинезина не зависит от скоростей захвата молекулы АТФ и ее гидролиза. В то же время, добавление в раствор фосфата калия увеличивало «длину пробега», свидетельствуя в пользу того, что именно скорость высвобождения фосфатных остатков из молекулы кинезина в раствор ограничивает пройденную дистанцию. По мнению авторов, отсюда следует, что присоединение свободного мономера — своеобразной «ноги» кинезина — к микротрубочке должно происходить в два этапа, связанных с двумя последовательными конформационными изменениями в уже прикрепленном мономере. Так, захват АТФ из раствора приводит лишь к частичной иммобилизации (так называемому частичному докингу) свободной «ноги» кинезина вблизи центра связывания на микротрубочке, а уже последующий гидролиз обеспечивает полный докинг и способствует прикреплению свободного мономера к микротрубочке, т.е. совершению кинезином «шага». По мнению авторов, именно на этом этапе, если фосфатный остаток высвободится раньше, чем будет совершен «шаг», может произойти отрыв моторного белка от микротрубочки. В противном случае механохимический цикл продолжится. Следует отметить, что предложенная в статье модель существенно уточняет имевшиеся ранее представления, согласно которым отрыв кинезина мог происходить сразу после захвата АТФ. Авторы отмечают, что в таком случае процессивность кинезина должна была бы зависеть от скорости гидролиза АТФ, чего не наблюдалось в экспериментах.

А.В. Беляев

### Изучение фрустрации глобулярного белка, возникающей вследствие конфликта между его функцией, нарушением процесса сворачивания и агрегацией

Understanding the frustration arising from the competition between function, misfolding, and aggregation in a globular protein. Stefano Gianni et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14141–14146.

Ландшафт свободной энергии молекулы белка характеризуется наличием хорошо выраженного глобального энергетического минимума и большого количества локальных минимумов, соответствующих промежуточным состояниям в процессе сворачивания белка. Такая организация конформационного пространства обеспечивает надежное и быстрое сворачивание белковой молекулы. Если система оказывается неспособной минимизировать энергию путем одновременной оптимизации всех возможных взаимодействий между ее компонентами, то она подвергается фрустрации. Согласно так называемому принципу минимизации фрустрации, энергия молекулы уменьшается по мере приближения ее конформации к нативному состоянию. Фрустрация может привести к образованию таких частично свернутых промежуточных состояний, которые могут способствовать нарушению процесса сворачивания белка и его агрегации. Настоящая работа посвящена изучению явления фрустрации на примере митохондриального белка фратаксина, способного связывать двухвалентный и трехвалентный ионы железа. Фратаксин образует тройной комплекс с двумя другими компонентами железо-серных кластеров и является хорошим объектом для изучения взаимосвязи между процессами сворачивания белка и их нарушениями, приводящим к развитию заболеваний. Мутация в гене, кодирующем белок фратаксин, приводит к возникновению нейродегенеративного заболевания, называемого атаксия Фредерика. Для характеристики процесса сворачивания фратаксина, авторами с осуществлением Ф-анализа и с использованием метода молекулярной динамики, была изучена структура переходных состояний в процессе фолдинга этого белка. Далее была осуществлена валидация этих состояний методом точечного мутагенеза. Сворачивание фратаксина имеет сложный механизм, характеризующийся широким набором энергетических барьеров, что позволяет осуществить анализ сворачивания белка на разных его этапах. Структурный анализ различных состояний белка в процессе его сворачивания позволил авторам обнаружить неожиданно большое количество состояний со взаимодействиями, не характерными для нативной конформации. Эти взаимодействия замедляют процесс сворачивания и увеличивают количество участков с явлением фрустрации. Структурный анализ также выявил, что участки белковой молекулы, находящиеся в свернутом состоянии в переходном состоянии, характеризуются склонностью к агрегации. И, наоборот, функционально важные участки белка в переходном состоянии белка, оказывающиеся лишь частично свернутыми, демонстрируют высокую устойчивость к агрегации. Это означает, что в процессе сворачивания белка области, склонные к нарушению сворачивания, оказываются устойчивыми к агрегации. В молекуле фратаксина существует конкуренция между ограничениями, налагаемыми на процесс фолдинга белка и на его функции, что создает основу для нарушения сворачивания белка. Для того, чтобы предотвратить агрегацию белка, его аминокислотный состав должен быть оптимизирован таким образом, чтобы обеспечить устойчивость к агрегации тех областей, для которых характерно нарушение сворачивания.

Н.Т. Молдогазиева

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Белки *Onecut1* и *Onecut2* совместно участвуют в процессе дифференцировки клеток на ранних стадиях развития сетчатки

*Onecut1* and *Onecut2* redundantly regulate early retinal cell fates during development. Darshan Sapkota, Hemabindu Chintala, Fuguo Wu, Steven J. Fliesler, Zihua Hu, Xiuqian Mu. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. E4086–E4095.

Известно, что гены белков *Onecut1* и *Onecut2* экспрессируются в предшественниках ганглиозных и горизонтальных клетках сетчатки. Однако было показано, что у мышей, лишенных *Oc1*, численность горизонтальных клеток снижена на 80%, тогда как клетки других типов присутствуют в нормальном количестве. Авторы данной работы предположили, что в других типах клеток функции *Oc1* выполняет *Oc2*, и для проверки этой гипотезы, они произвели у мышей нокаут *Oc2*, что также сказалось только на горизонтальных клетках (их численность снизилась на 50%). Тем не менее, при совместном нокауте *Oc1* и *Oc2* в формировании сетчатки наблюдались более серьезные дефекты, затрагивающие все типы клеток, характерных для ранних стадий развития, вплоть до полного прекращения образования горизонтальных и звездчатых амакриновых клеток. Численность биполярных клеток снизилась на 16%, численность колбочек — на 30%; наблюдались нарушения в окрашивании колбочек, что говорит об изменении их морфологии. Внешний сплетениевидный слой отсутствовал, что привело к слиянию внешнего и внутреннего ядерных слоев, нарушению морфологии колбочек и расположения клеток Мюллера. Тела этих клеток были смещены из центра внутреннего ядерного слоя к его верхней границе. Внутренний ядерный и внутренний сплетениевидный слои были тоньше, чем у дикого типа. Окрашивание колбочек с использованием антител к S- и M-опсинам выявило нарушенное распределение M- и S-колбочек. И на дорсальной, и на вентральной стороне сетчатки S-колбочки составляли 90%, тогда как в норме S-колбочки образуют 55% вентральной стороны и 5% дорсальной стороны. При двойном нокауте наблюдалось также истончение зрительных нервов, причем, по данным электронной микроскопии, их аксоны были гипомиелинизированы. Эти наблюдения говорят о дефектах ганглиозных клеток; численность последних снизилась на 30%. Иммунофлуоресцентное окрашивание с выявлением маркеров ранних стадий дифференцировки показало, что подавление образования ганглиозных клеток происходит на сравнительно поздних стадиях дифференцировки. Кроме того, импульсное мечение 5-этинил-2-дезоксинуридином показывает, что при двойном нокауте интенсивность пролиферации клеток-предшественников на поздних стадиях формирования сетчатки снижается на 25%, в то время как на ранних стадиях эти клетки пролиферируют нормально. На поздних стадиях также возросла интенсивность апоптоза. Анализ экспрессии генов методом РНК-секвенирования выявил 163 гена, зависящих от *Oc1* и *Oc2*, 85 — зависящих от *Oc1*, и 31 — зависящих от *Oc2*; все они необходимы для правильного формирования сетчатки. Многие из этих генов кодируют транскрипционные факторы дифференцировки, другие же кодируют специфические белки, присутствующие в различных типах клеток. Эти наблюдения подтверждают гипотезу о том, что *Oc1* и *Oc2* дополняют друг друга, и что *Onecut*-факторы подавляют формирование клеток позднего типа. От этих факторов во многом зависит способность клеток-предшественников дифференцироваться в клетки ранних стадий развития, и благодаря этому, они влияют на разнообразие клеток сетчатки и центральной нервной системы в целом.

А.Л. Братцева

### Последовательное связывание с PCNA и активация ферментов-партнеров в процессе созревания фрагмента Оказаки *in vitro*

Sequential switching of binding partners on PCNA during *in vitro* Okazaki fragment maturation. Daniel Dovrat, Joseph L. Stodola, Peter M. J. Burgers, Amir Aharoni. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14118–14123.

Ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA) играет центральную роль в процессе дупликации хромосом у эукариот. Он является членом семейства консервативных белков, функционирующих как «подвижные зажимы» на ДНК, и представляет собой гомотример, организованный в форме окружающего ДНК кольца и служащий подвижной платформой для размещения многих ферментов процессинга ДНК. PCNA взаимодействует с белками-партнерами, участвующими в репликации, рекомбинации и репарации ДНК, ремоделировании хроматина и регуляции клеточного цикла; он организует эти белки в репликационной вилке или других местах на хромосоме, способствует активации и координирует их взаимодействие в сложных многоэтапных процессах. Примером такого процесса, управляемого PCNA, является синтез и созревание фрагмента Оказаки при взаимодействии трех ферментов: ДНК полимеразы  $\delta$  (*Pol*  $\delta$ ), flap эндонуклеазы 1 (*FEN1*) и ДНК лигазы 1 (*Lig1*). PCNA может связывать каждый из этих ферментов, однако почти ничего не известно о механизме регуляции порядка их подключения к процессу формирования зрелого фрагмента Оказаки и о роли трех функциональных центров PCNA в координации отдельных этапов этой сложной реакции. Есть две гипотетические модели организации взаимодействия ферментов-партнеров при участии PCNA: (1) «динамическая», подразумевающая последовательное связывание и отщепление каждого партнера только с одним из функциональных центров гомотримера; (2) модель «монтажного пояса», предполагающая одновременное взаимодействие двух или трех партнеров с разными мономерами гомотримера; в этом случае, PCNA прочно связывает ферменты-партнеры в течение всего кооперативного процесса. Авторы получили гетеротримерные формы PCNA, состоящие из одного или двух мутантных мономеров, не способных связывать и активировать ферменты-партнеры. Для этого в клетках *Escherichia coli* были совместно экспрессированы дикая и мутантная формы мономера PCNA, а гетеротримерные формы белка были очищены методом аффинной хроматографии. Полученные белки были стабильны в условиях проведения дальнейших экспериментов в присутствии ДНК. Авторы установили, что формы PCNA, содержащие только одну функционально активную субъединицу, были способны координировать активность *Pol*  $\delta$ , *FEN1* и *Lig1* и управлять многостадийным процессом созревания фрагмента Оказаки практически с той же эффективностью, как и дикая форма белка. Полученные результаты свидетельствовали, прежде всего, об отсутствии необходимости в одновременном связывании PCNA сразу с несколькими ферментами-партнерами; если такое связывание и происходит, то не вносит существенного вклада в эффективность процесса созревания фрагмента Оказаки *in vitro*. В отличие от механизма «монтажного пояса», который демонстрируют белковые «подвижные зажимы» ДНК бактерий и археев, эукариотический PCNA действует по механизму последовательного связывания и активации партнеров в процессе репликации и репарации ДНК.

С.П. Петухов

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Естественный отбор у холоднокровных животных по термическим характеристикам при изменении температуры окружающей среды

Natural selection on thermal performance in a novel thermal environment. Michael L. Logan, Robert M. Cox, Ryan Calsbeek. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14165–14169.

Антропогенное изменение климата может иметь самые серьезные последствия для нашей планеты, ее растительного и животного мира. Особенно чувствительны к изменениям окружающей среды тропические холоднокровные животные, приспособленные к относительно стабильным условиям обитания, — даже небольшое повышение температуры окружающей среды может отразиться на их физиологическом состоянии, вплоть до вымирания популяции. У организмов существуют две основные стратегии предотвратить негативные последствия изменения температурных условий. Первая — эволюционное изменение физиологии организма. Вторая, характерная для многих холоднокровных животных — изменение поведения, позволяющее сохранить оптимальную температуру тела в меняющейся среде, чтобы избежать физиологических изменений. Недавние исследования, проведенные на бабочках и ящерицах, показали возможность сравнительно быстрых эволюционных сдвигов в физиологии этих животных под воздействием изменений температуры окружающей среды. С другой стороны, терморегуляционное поведение, защищая животных от термического стресса, может замедлить влияние отбора и на долгое время задержать адаптацию популяции к изменившимся климатическим условиям. Целью настоящей работы было установить, какую стратегию изберут ящерицы *Anolis sagrei* в условиях, моделирующих потепление климата. Эксперимент проводился в 2011–2013 гг. на двух диких популяциях *A. sagrei*, обитающих на Багамских островах. Одна из популяций была переселена из леса на небольшой полуостров, где температура окружающей среды была выше и более изменчива, чем в лесу. Условия обитания контрольной популяции не менялись. К завершению эксперимента количество выживших особей в контрольной и переселенной популяциях составило 45% и 22% соответственно. Состояние популяций до и после завершения эксперимента оценивалось путем измерения спринтерской скорости бега самцов ящериц при различной температуре (15°C, 22°C, 28°C, 36°C и 42°C), поскольку установлено, что этот показатель является репрезентативным индексом общего физиологического состояния животного и коррелирует с его способностью к выживанию. Каждое животное оценивалось по следующим параметрам: (i)  $P_{max}$  — максимальная спринтерская скорость; (ii)  $T_{opt}$  — температура, при которой достигалась максимальная скорость; (iii)  $T_{br}$  — диапазон температур, в котором животное развивало порядка 80% от максимальной скорости. Эти параметры определяли форму кривой термической характеристики. При этом в контрольной популяции значимых изменений параметров не отмечено, в то время как у животных из переселенной популяции зафиксирован жесткий отбор в сторону увеличения  $T_{opt}$  и расширения  $T_{br}$ . Таким образом, результаты эксперимента показали, что изменения климата могут быть причиной направленного естественного отбора у тропических холоднокровных животных, несмотря на их способность к поведенческой терморегуляции.

О.В. Герасимова

### Забота о потомстве у жуков-мертвоедов (Silphidae) возникла уже в мезозое

Early origin of parental care in Mesozoic carrion beetles. Chen-Yang Cai, Margaret K. Thayer, Michael S. Engel, Alfred F. Newton, Jaime Ortega-Blanco, Bo Wang, Xiang-Dong Wang, Di-Ying Huang. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14170–14174.

Забота о потомстве является одной из ключевых эволюционных адаптаций у самых различных групп животных, в том числе и у насекомых, где известны примеры очень сложной устроенной социальной жизни. Вопрос о ее происхождении привлекает внимание эволюционистов, экологов и этологов. Однако такие сложные типы социального поведения редко оставляют заметные следы в палеонтологической летописи. Одной из модельных групп в изучении заботы о потомстве у насекомых являются жуки-мертвоеды (семейство Silphidae). Современные виды этой группы, принадлежащие к роду *Nicrophorinae*, демонстрируют сложное родительское поведение, заключающееся в том, что они находят и зарывают в землю трупы мелких птиц и млекопитающих, на которые откладывают яйца, и мясом которых кормят затем развивающихся личинок. Делают это оба родителя, что требует от них согласованных действий. У близкородственного рода *Ptomoscopus* наблюдается более простой тип родительской заботы — охрана мертвых туш от мух и хищников, но без зарывания их в землю. Коммуникация между родителями и потомством осуществляется подачей звуковых сигналов, издаваемых так называемым стридуляционным гребнем (СГ), находящимся на брюшной поверхности взрослых жуков и личинок. Исследования показывают, что при искусственном торможении стридуляции (издавания скрипучих звуков с помощью СГ) самцы мертвоедов теряют фертильность, а самки не могут нормально заботиться о потомстве. В реферируемой статье описываются ископаемые мезозойские формы мертвоедов с территории современного Китая и Мьянмы, которые, по-видимому представляют собой самые ранние свидетельства о наличии заботы о потомстве у этой группы. Ископаемый материал представлен 44 экземплярами, которые не только имеют все внешние признаки сильфид, но и обладают характерными офлакторными структурами на антеннах, которые говорят, что эти жуки действительно разыскивали в природе трупы животных. Материал распадается на три группы. Первая включает 37 особей из средней юры (Daohugou, Китай), у которых отсутствует СГ. Вторая группа из нижнего мела (Jehol, Китай) представлена 5 особями с ясно выраженным СГ, сходным с таковым у современных *Nicrophorinae*. Третья группа состоит из 6 особей, захороненных в среднемеловых янтарях (Мьянма) и имеющих все признаки принадлежности к современному роду *Nicrophorus*. Таким образом, сопоставление морфологии с датировками показывает, что у раннемеловых сильфид в той или иной форме была развита забота о потомстве со стороны обоих родителей; в то время как позднемеловые виды, не имевшие СГ, очевидно еще не заботились о потомстве. Наличие в среднем меле представителей рода *Nicrophorus* говорит о том, что к тому времени у *Nicrophorinae* вполне сложился современный тип заботы о потомстве. Причинами появления столь сложного поведения у сильфид могла быть, по мнению авторов, конкуренция с падальными мухами (Calliphoridae), и защита от хищников, например различных видов жуков-стафилинид (Staphylinidae). Находки современных форм жуков-мертвоедов в среднем меле косвенно подтверждает интенсивное видообразование у млекопитающих и птиц уже в ту эпоху.

В.Э. Скворцов

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Жасмонат-опосредованное влияние белка JIP60 на процессы трансляции стресспротекторных белков у растений разных возрастных групп

JIP60-mediated, jasmonate- and senescence-induced molecular switch in translation toward stress and defense protein synthesis. Sachin Rustgi, Stephan Pollmann, Frank Buhr, Armin Springer, Christiane Reinbothe, Diter von Wettstein, Steffen Reinbothe. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14181–14186.

Жасминовая кислота — это сложный метиловый эфир, широко распространенный среди растений. Данное соединение вовлечено в большое количество разнообразных биохимических процессов в организме растения, например, в процессы формирования бутонов цветков, фертильность, процессы старения и важную роль при ответе на стресс воздействия. Например, при отделении листа ячменя от тела растения, жасмонат подавляет синтез всех цитоплазматических белков, за исключением жасмонат-зависимых. Два родственных гена, кодирующие жасмонат-зависимый белок 60 (JIP60), были найдены в геноме ячменя. Это двухдоменный белок, содержащий NH<sub>2</sub>-терминаль, связанную с белком, инактивирующим рибосому, и COOH-терминальный домен, который родственен эукариотическому фактору инициации трансляции 4E. Было показано, что гены, кодирующие JIP60, имеют тесное сродство с рядом ранее открытых локусов, которые отвечают за стресс-протекторный эффект клетки от стресса, вызванного как биотическими, так и абиотическими факторами. Путем применения техники виртуального профайлинга, суть которой сводится к обнаружению транскриптов гена в клетках, было показано распределение активности данного гена в теле растения. Оказалось, что его максимальная активность зафиксирована в клетках стебля, меньшая — в корнях, околоплоднике, листьях и самая малая активность — в семенах. Более подробное исследование с применением программы Genevestigator, обрабатывающей массивы данных расшифрованной ДНК, подтвердило эти результаты, дополнив их тем, что самая высокая активность генов, кодирующих JIP60, была в клетках зародышевого корня и мезокотила. Это объясняется тем, что молодой проросток еще не имеет оформленных систем органов, помогающих нивелировать отрицательные воздействия окружающей среды. Были предложены две модели, объясняющие роль JIP60 в процессах трансляции: первая модель состоит в том, что JIP60 подвергается протеолизу и это открывает его RIP-домен, который проявляет гликозидазную активность. В норме RIP-домены расщепляют консервативный адениновый остаток на альфа-сарциновой/рициновой петле 28S рРНК, входящей в состав 80S субъединицы рибосомы. Это приводит к тому, что фактор элонгации цепи аминокислот EF2 больше не способен эффективно связываться с 80S субъединицей, то есть процесс синтеза белка на рибосоме останавливается. Вторая модель утверждает, что JIP60 приводит к диссоциации большой и маленькой субъединиц рибосом. Так или иначе, JIP60 оказывает ключевое влияние на процессы клеточной смерти и выживания. Данное открытие имеет большую роль для будущих селекционных программ, так как позволит создавать растения, характеризующиеся повышенной стойкостью по отношению к воздействию неблагоприятных факторов.

А.Ю. Ольховик

### Молчание генов, специфичных для метафазы I, приводит к проявлению фенотипа, обусловленного работой гена Ph1

Silencing of a metaphase I-specific gene results in a phenotype similar to that of the Pairing homeologous 1 (Ph1) gene mutations. Ramanjot Bhullar, Ragupathi Nagarajan, Harvinder Bennyapaul, Gaganpreet K. Sidhu, Gaganjot Sidhu, Sachin Rustgi, Diter von Wettstein, Kulvinder S. Gill. PNAS. Vol. 111. No 39. P. 14187–14192.

До настоящего времени остаются неизвестными молекулярные основы спаривания гомологичных хромосом посредством Ph1, открытого еще в 1958 году. Основная цель данного исследования заключалась в обнаружении гена(ов), способных выполнять функции Ph1 на основании гомологичных участков. В данной работе исследователи обнаружили ген C-Ph1, входящий в состав локуса Ph1 полиплоидной пшеницы, обеспечивающего спаривание гомологичных хромосом в метафазе митоза. Для обнаружения данного гена, были исследованы нуклеотидные последовательности, окружающие Ph1. Потенциальный ген(ы) должен был соответствовать двум критериям: экспрессироваться во время мейоза, а также должен быть вовлечен в реорганизацию хроматина, организацию системы микротрубочек и компактизацию ДНК. Соответствие данным критериям выявлялось путем проведения биоинформатического анализа, в результате чего 26 генов оказались подходящими на роль C-Ph1. Из них был найден ген кандидат (C-Ph1), входящий в состав Ph1 до тех пор, пока сам ген Ph1 остается молчащим, что приводит к проявлению фенотипических признаков мутантов по гену Ph1, в том числе НЕСР — мультивалентного образования, которое нарушает выравнивание хромосом в метафазную пластинку во время фазы митоза метафазы 1. Несмотря на высококонсервативные последовательности ДНК, входящие в состав Ph1 гена, ген C-Ph1 проявляет значительное разнообразие в транскрибируемых паттернах белков. Например, было выяснено, что C-Ph1 кодирует белок 5B в норме, но усеченный вариант C-Ph1 не кодирует пустую последовательность, а кодирует новый белок — 5A. В подготовительных фазах мейоза C-Ph1 кодирует 5D вариант транскрипта, более того, 5D вариант транскрипта может синтезироваться даже в начальных фазах формирования дуплетов хромосом. Во время альтернативного сплайсинга белок, который должен синтезироваться в форме 5B, в реальности синтезируется в виде двух разных копий, что, как предполагают исследователи, связано с тем, что C-Ph1 вставлен в Ph1. Блокада активности гена Ph1 пшеницы, вставленного в геном резуховидки (*Arabidopsis*), способствует нормальному формированию кластера центромер во время фазы мейоза 1, так как блокирует активность гена Ph1. Интересно, что у мутантов *Arabidopsis* формирование бивалентов в фазах пахитены и лептотены было на уровне 5 единиц, в то время как в среднем у особей с молчащим Ph1 этот показатель был на уровне 3,05 единиц. Знание молекулярных механизмов гена Ph1 позволит в будущем разработать четкие стратегии включения генов одного вида в генные комплексы других видов при гибридизации.

А.Ю. Ольховик

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Зависящий от клеточного цикла адаптерный комплекс, участвующий в ClpXP-опосредованном протеолизе, напрямую интегрирует фосфорилирование с сигналами от вторичных мессенджеров

Cell cycle-dependent adaptor complex for ClpXP-mediated proteolysis directly integrates phosphorylation and second messenger signals. Stephen C. Smith, Kamal K. Joshi, Justin J. Zik, Katherine Trinh, Aron Kamajaya, Peter Chien, Kathleen R. Ryan. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14229–14234.

Альфа-протеобактерия *Caulobacter crescentus* является признанным модельным организмом для изучения полярности клеток, процессов дифференцировки и регуляции клеточного цикла у бактерий. Клеточный цикл у *Caulobacter crescentus* зависит от периодических процессов активации и дезактивации ключевого регуляторного ДНК-связывающего белка CtrA, участвующего в индукции или репрессии транскрипции более 100 генов, ответственных за деление и миграцию клеток, метилирование ДНК и другие внутриклеточные процессы. В связи с тем белок CtrA участвует в ингибировании инициации репликации ДНК, его активность может быть подавлена на стадии перехода клеточного цикла от G1 фазы к S фазе. Инактивация CtrA достигается с помощью двух механизмов: дефосфорилирования и протеолиза, осуществляемого высококонсервативной АТФ-зависимой протеазой ClpXP. АТФ-зависимые протеазы, такие как ClpXP, осуществляют деградацию многих белков, то для избирательного протеолиза необходимо участие вспомогательных адаптерных белков. В настоящей работе авторами впервые изучена структура многокомпонентного зависимого от циклического дигуанилата (cdG) адаптерного комплекса. Показано, что белки, осуществляющие протеолиз белка CtrA, образуют у *Caulobacter crescentus* адаптерный комплекс, в состав которого входят однодоменный регулятор ответа CpdR (single-domain response regulator), циклический дигуанилат (cdG)-связывающий белок PopA, и RcdA белок с неизвестной функцией. В дефосфорилированном состоянии CpdR, действуя совместно с cdG-связанным PopA и с белком RcdA, снижает в 10 раз величину константы Михаэлиса ( $K_m$ ) реакции протеолиза белка CtrA. Авторами в составе CtrA выявлены аминокислотные остатки, участвующие в связывании с PopA, и сделано предположение о том, что шесть аминокислотных остатков находятся на поверхности первой альфа-спирали белка (S10, A11, Q14, K21, S22 и E23), в то время как два остатка (F25 и G40) частично или полностью погружены внутрь белковой молекулы. Когда CtrA находится в связанном с ДНК или фактором транскрипции SciP его деградация замедляется. Однако, добавление в среду адаптерных белков уменьшает время полужизни CtrA в пять раз, в то время как в отсутствие факторов, замедляющих деградацию CtrA, адаптерные белки оказывают незначительное влияние на время его полужизни. Авторами сделано предположение о том, что в условиях *in vivo* ингибирования протеолиза CtrA под действием ClpXP в клетке, например, при связывании молекул CtrA с ДНК, роль адаптерных белковых факторов существенно возрастает. Остается открытым вопрос могут ли ClpXP и адаптерные белковые факторы конкурировать с ДНК или фактором транскрипции SciP за связывание с CtrA, или протеолитический комплекс может активно удалять CtrA из DNA–SciP комплексов. Полученные в настоящей работе результаты свидетельствуют о важной роли вспомогательных адаптерных белков в регулируемом протеолизе CtrA.

Н.Т. Молдогазиева

### КоА-SH-зависимая тиолаза LsrF катализирует последнюю стадию процессинга аутоиндуктора-2 сигнала считывания кворума

LsrF, a coenzyme A-dependent thiolase, catalyzes the terminal step in processing the quorum sensing signal autoinducer-2. João C. Marques et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14235–14240.

Чувство кворума — это способность некоторых бактерий координировать и синхронизировать активность и вырабатывать коллективное поведение за счет продукции, секреции и аккумуляции сигнальных молекул, называемых аутоиндукторами. Эта способность бактерий позволяет им регулировать важные поведенческие процессы, такие как формирование биопленки и производство факторов вирулентности. Многие системы считывания кворума являются видоспецифическими и опосредуются N-ацилглюкозамин-лактоном у грамотрицательных бактерий и модифицированными олигопептидами у грамположительных бактерий. Еще одна система, опосредующая чувство кворума, представлена аутоиндуктором-2 (AI-2) и присутствует как у грамотрицательных, так и у грамположительных бактерий. Экспериментально было показано, что в ответ на сигнал, инициируемый одним видом бактерий, наблюдается изменение экспрессии гена у другого вида, совместно культивируемого с первым. Это свидетельствует о том, что чувство кворума, опосредуемое аутоиндуктором-2, обуславливает межвидовые взаимодействия, при этом эффекты аутоиндуктора зависят от его концентрации. Некоторые бактерии, такие как *Escherichia coli*, могут улавливать сигналы, продуцируемые множеством других бактерий, находящихся в окружающей среде, благодаря наличию системы Lsr, участвующей в интернализации и процессинге AI-2 посредством фосфорилирования и севестрирования. В настоящей работе авторами для оценки внутриклеточного уровня фосфорилированного аутоиндуктора-2 (P-AI-2) был использован промотор гена *lsr*, активируемый с помощью P-AI-2. Был изучен метаболический путь превращений AI-2 и охарактеризован белок последней стадии процессинга этого медиатора считывания кворума, а именно LsrF. Авторами выявлены субстраты LsrF, а именно: i) 3-гидрокси-2,4-пентадион-5-фосфат (P-HPD), являющийся изомером фосфорилированного аутоиндуктора-2, и ii) кофермент-А. Показано, что фермент LsrF катализирует перенос ацетильной группы с P-HPD на КоА-SH с образованием дигидроксиацетонфосфата и ацетил-КоА. Наличие заметной структурной схожести с альдолазой позволяло сделать предположение о том, что активность фермента LsrF будет направлена на разрыв одинарной ковалентной C-S связи. В каноническом пути, катализируемом фруктозо-бисфосфата-альдолазой, остаток лизина в активном центре фермента, атакует карбонильный углерод в молекуле субстрата, а именно, фруктозо-1,6-бисфосфата, с присоединением и последующим отщеплением протона и образованием фосфоглицеринового альдегида и дигидроксиацетонфосфата. Однако, как впервые было показано авторами, несмотря на то, что фермент LsrF является структурным гомологом альдолазы, он проявляет тиолазную активность. Образовавшийся при этом ацетил-КоА затем может вступать в цикл Кребса, а дигидроксиацетонфосфат является промежуточным продуктом гликолиза. Таким образом, в настоящей работе осуществлена полная характеристика фермента, катализирующего последнюю стадию процессинга аутоиндуктора-2 у *E. Coli*, необходимого для регуляции опосредованной чувством кворума активности бактерий.

Н.Т. Молдогазиева

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### РНК-термометр контролирует экспрессию температурно-зависимых вирулентных факторов холерного вибриона (*Vibrio cholerae*)

RNA thermometer controls temperature-dependent virulence factor expression in *Vibrio cholerae*. Gregor G. Weber, Jens Kortmann, Franz Narberhaus, Karl E. Klose. PNAS.2014. Vol. 111. No 39. P. 14241–14246.

РНК-термометр—это последовательность РНК, вторичная структура которой чувствительна к температуре и находится на 5'-конце нетранслируемого участка мРНК. При низкой температуре 4U-элемент (мотив UUUU) РНК-термометра спарен с последовательностью Шайна-Дальгарно (сайтом связывания рибосомы), препятствуя связыванию рибосомы и блокирует трансляцию. При попадании бактерии из водной среды в просвет кишечника температура повышается, вторичная структура плавится, и растёт уровень экспрессии факторов вирулентности. У холерного вибриона *Vibrio cholerae* при попадании в организм транскрипционный фактор ToxT активирует гены с *tx* и *tcr*, кодирующие основные вирулентные факторы—холерный токсин и токсин-корегулируемые пили (TCP), соответственно. Пили необходимы для адгезии и образования колоний в кишечнике, а холерный токсин вызывает водную диарею, основной симптом болезни. Авторы обнаружили 4U-термометр в мРНК гена *toxT*; моделирование показало образование шпильки с последовательностью Шайна-Дальгарно, в которой гуанозины G образуют две неканонические пары оснований с уридинами U в термометре. При 37°C шпилька плавилась, и одноцепочечная мРНК разрезалась T1 РНКазой; при 20°C продуктов деградации не наблюдалось. Замена уридина на цитидин C в двух позициях U5,7C приводила к стабилизации двуцепочечного участка мРНК. В ходе работы РНК-термометр был клонирован в 5-концевой нетранслируемый участок плазмиды pBAD; в клетках *E. coli* и двух штаммов *V. cholerae* (O1 и O1 El Tor биотипов) было изучено его влияние на трансляцию бета-галактозидазы (оценивали функциональным тестом Миллера) и белка ToxT (оценивали вестерн-блотом), а также на транскрипцию контролируемых ToxT генов *ctxB* и *tcr* (измеряли ПЦР в реальном времени). Уровень экспрессии изученных белков под контролем термометра был низким при 20°C и резко повышался при 37°C. При отсутствии термометра, уровень экспрессии был одинаково высоким во всем диапазоне температур. Замена на цитидин в позиции U5C, которая ближе к основанию шпильки, чем U7C, сильнее подавляла трансляцию, чем U7C, а мутация U5,7C полностью блокировала ее. При этом уровень транскрипции *toxT* во всех случаях был одинаковым. Эти результаты подтверждают плавление шпильки по механизму «застежки-молнии». Уровень экспрессии холерного токсина (определен иммуноферментным анализом) и вирулентность *V. cholerae* в мышинной модели заражения были подавлены в случае замены U5,7C. Так, после заражения мышей смесью вибрионов посев культуры из кишечника показал отсутствие колоний вибриона с мутантным термометром. Следовательно, РНК-термометры, обеспечивающие температурный контроль трансляции, позволяют осуществлять быструю и точную регуляцию вирулентных генов при попадании бактерии в организм хозяина.

В.Н. Колядко

### Человеческая форма гена *Foxp2* ускоряет обучение у мышей, способствуя более быстрому переходу от декларативного к процедурному выполнению навыка

Humanized *Foxp2* accelerates learning by enhancing transitions from declarative to procedural performance. Christiane Schreiweis, Ulrich Bornschein, Eric Burguière, Cemil Kerimoglu, Sven Schreiter, Michael Dannemann, Shubhi Goyal, Ellis Rea, Catherine A. French, Rathi Puliyadi, Matthias Groszer, Simon E. Fisher, Roger Mundry, Christine Winter, Wulf Hevers, Svante Pääbo, Wolfgang Enard, Ann M. Graybiel. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P 14253–14258.

Считается, что владение языком и речью характерно только для человека, но каким образом генетические изменения подготовили нервную систему предковых организмов к овладению этой новой сигнальной системой, не совсем ясно. Человеческая форма гена *FOXP2* (forkhead box P2) является ведущим кандидатом на роль гена, определяющего речевые и языковые возможности людей. Известно, что у человека произошла замена двух аминокислот у белка—транскрипционного фактора *FOXP2*, продукта экспрессии данного гена. Предположительно, такая замена могла обладать селективным преимуществом в эволюции. В данной работе была создана новая линия трансгенных мышей (*Foxp2<sup>hum</sup>*), у которых была произведена точно такая же замена в эндогенном гене *Foxp2*. Эта манипуляция не оказала никакого влияния на обучение мышей моторным навыкам, в качестве которых мышам были предложены движение в колесе и движение на ускоряющемся ротораде. Для тестирования способностей мышей к обучению были использованы два типа обучения в Т-образном лабиринте: декларативное обучение (основанное на ассоциации с определенным местом) и процедурное обучение (основанное на выполнении определенного поворота тела). Мыши *Foxp2<sup>hum</sup>/hum* обучались быстрее, чем мыши дикого типа, в том случае, если эти два вида обучения последовательно сменяли друг друга. Параллельно обнаружилось, что области стриатума, по-разному вовлеченные в декларативное и процедурное обучение, по-разному затронуты «очеловечиванием» гена *FOXP2*. Уровень дофамина в дорсомедиальном стриатуме оказался на 70% ниже, чем у мышей дикого типа, а в дорсолатеральном стриатуме таких различий не наблюдалось. Обнаружилось и большое количество различий по составу мРНК в дорсолатеральном и дорсомедиальном стриатуме. В частности это были различия в мРНК генов, связанных с передачей сигналов и транспортом нейротрансмиттеров. В дорсолатеральном стриатуме выявлена более выраженная долговременная депрессия, чем в контроле, тогда как в дорсомедиальном она, наоборот, была слабее. Кроме того, влияние «очеловеченного» гена *FOXP2* на развитие долговременной депрессии в стриатуме зависит от рецепторов дофамина 2 (D2R). Из полученных данных вытекает, что эффект модификации гена *FOXP2*, усиливающий механизм индукции долговременной депрессии в дорсолатеральном стриатуме, зависит от постсинаптических NMDA рецепторов. Отмеченные различия в уровне дофамина, паттернах экспрессии генов, синаптической пластичности (включая долговременную депрессию, опосредуемую NMDA-рецепторами), позволяют предположить, что эволюция человеческого *FOXP2* привела к дифференцированной настройке кортико-стриарных систем, вовлеченных в декларативное и процедурное обучение, и, таким образом, способствовала адаптации человеческого мозга к речевым функциям и использованию языка.

О.Е. Сварник

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Влияние кортикостерона на баланс глутаматергической трансмиссии и синаптическую пластичность

Ultradiancorticosterone pulses balance glutamatergic transmission and synaptic plasticity. Ratna Angela Sarabdjitsingh, Julie Jezequel, Natasha Pasricha, Lenka Mikasova, Amber Kerkhofs, Henk Karst, Laurent Groc, Marian Joëls. PNAS. Vol. 111. No 39. P. 14265–14270.

У грызунов главным стрессорным гормоном является кортикостерон, который синтезируется надпочечниками. Данный гормон выделяется ежедневно, в соответствии с ультрадианным ритмом, однако, максимум продукции кортикостерона приходится на время непосредственно перед пробуждением животного. Кортикостерон воздействует главным образом на высокоафинные минералкортикоидные рецепторы, а также на низкоафинные глюкокортикоидные рецепторы. Оба типа глутаматергических рецепторов вовлечены в транскрипционную регуляцию функционирования клеток гиппокампа. Однако, сам механизм воздействия кортикостерона на рецепторы остается неизвестным, также неполностью известно каким именно образом он может модулировать синаптическую пластичность. Существует ряд исследований, показывающих участие AMPA рецепторов в этом процессе, в том числе в ответе на спонтанную генерацию импульсов выделяющимся глутаматом. Также есть указания, что кортикостерон способен модулировать длительную потенциацию, вызванную как электрической стимуляцией, так и биохимическими посредниками. Используя метод высокоточной томографии, было обнаружено, что одиночный выброс кортикостерона в зону CA1 гиппокампа способен вызывать увеличение количества глутаматергических рецепторов на мембранах гиппокампальных клеток и увеличение спонтанной активности этих нейронов. Увеличение спонтанной активности приводит к чрезмерному выбросу глутамата из везикул, в результате чего способность клеток к длительной потенциации становится невозможной. Это важно для выживания организма, как механизм обеспечения защиты от чрезмерного влияния закодированной информации о стрессоре на кодирование текущей информации в данных синапсах. В результате эксперимента было выявлено, что повторное введение той же дозировки кортикостерона через час после первой полностью нормализовало все вышеперечисленные параметры, и клетка восстанавливала исходное число рецепторов и была способна к длительной потенциации. Этот феномен объясняется работой регуляторной системы, запускаемой при возбуждении глюкокортикоидных рецепторов. При этом у интактных животных, подвергнутых стрессу, эти параметры восстанавливались только через два часа последействия стрессора, благодаря активности механизма обратной связи, осуществляемого шишковидной железой и гипоталамусом. Проверка такого эффекта кортикостерона на нейронах амигдалы дала сходные результаты. Интересно, что когда по прошествии 120 минут с момента воздействия второго импульса вновь воздействовали кортикостероном на клетки гиппокампа, длительная потенциация была вновь эффективно индуцирована. Это говорит о том, что последствия первой аппликации кортикостерона были реверсированы второй аппликацией на длительное время. Когда две аппликации кортикостерона были осуществлены с 90 минутным интервалом, было также показано, что компенсация уже наступила. Это свидетельствует о том, что в этом процессе участвуют метаболические пути, несвязанные с геномом. Данная работа проливает свет на то, почему гиппокампальные глутаматергические нейроны способны полноценно функционировать после пробуждения организма, что важно для понимания принципов поддержания гомеостаза.

А.Ю. Ольховик

### Делеция гена *BMAL1* в стероидогенных клетках яичника приводит к нарушению имплантации эмбриона у самок мышей

Loss of *BMAL1* in ovarian steroidogenic cells results in implantation failure in female mice. Yan Liu, Brian P. Johnson, Anna L. Shen, Jacqueline A. Wallisser, Kathy J. Krentz, Susan M. Morana, Ruth Sullivan, Edward Glover, Albert F. Parlow, Norman R. Drinkwater, Linda A. Schuler, Christopher A. Bradfield. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14295–14300.

Циркадные ритмы играют важную роль во многих процессах, определяющих женские репродуктивные функции, включая наступление половой зрелости, эстральные и менструальные циклы, овуляцию, имплантацию эмбриона и роды. Нарушение циркадных ритмов может приводить к развитию заболеваний у человека, включая рак, сахарный диабет и бесплодие. Ранее было показано, что белок *BMAL1* (brain muscle arnt-like 1), также известный как *asMOP3* или *ARNTL*, в димерном комплексе с *CLOCK* белком представляет собой необходимый компонент «молекулярных часов», которые контролируют запускаемую циркадными ритмами экспрессию генов. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что сдвиг в рабочем времени приводит к нарушениям менструального цикла и репродуктивной функции у женщин. У самок мышей нокаутированных по гену *Bmal1* наблюдалось позднее половое созревание, нарушения эстральных циклов и биосинтеза лютеинизирующего гормона и имплантации. Мыши с мутацией в гене *Clock*<sup>Δ19</sup> также характеризовались наличием тех же нарушений, в дополнение к высокому уровню реабсорбции плода. В настоящей работе была предпринята попытка выявить связь между характерными для клетки циркадными ритмами и их ролью в функционировании репродуктивной системы у женщин. С этой целью авторами была создана мышиная модель нарушения циркадных ритмов путем делеции локуса *Bmal1* с помощью специфической рекомбиназы. Ген *Bmal1* кодирует синтез стероидогенного фактора *SF1* (steroidogenic factor-1). У самок *SF1-Bmal1*<sup>-/-</sup> наблюдалось нарушение имплантации эмбриона, которое устранялось при введении прогестерона или трансплантации яичников дикого типа. Транскриптомный анализ показал, что делеция гена *Bmal1* в яичниках нарушает экспрессию генов, ассоциированных с машинерией циркадных ритмов, и с регуляцией биосинтеза прогестерона, таких как, например, ген, кодирующий синтез стероидогенного регуляторного фактора *STAR* (steroidogenic acute regulatory factor). Авторами выдвинуто предположение о том, что *BMAL1* играет важную роль в регуляции внутренних молекулярных часов в стероидогенных клетках яичника, которые влияют на продукцию прогестерона с участием фермента *STAR*. Механизм, с помощью которого *BMAL1* регулирует активность гена *Star*, требует дальнейших исследований. Циркадные ритмы, обнаруженные в стероидогенных клетках яичников, являются чрезвычайно важным фактором для поддержания нормальной репродуктивной функции у самок, особенно для успешной имплантации эмбриона. Обнаружение того обстоятельства, что трансплантация одного яичника с нормальным функционированием молекулярных механизмов, лежащих в основе формирования циркадных ритмов (например, *BMAL1*) приводит к восстановлению нарушенной имплантации эмбриона, может быть использовано для разработки новых подходов для лечения фертильности у женщин. В целом, полученные авторами в настоящей работе результаты, подтверждают важную и уникальную роль молекулярных часов в специфических аспектах репродуктивной биологии.

Н.Т. Молдогазиева

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Хлорные каналы в звездчатых клетках *Drosophila* участвуют в создании необычайно высокого уровня диуреза, индуцируемого нейропептидами

Chloride channels in stellate cells are essential for uniquely high secretion rates in neuropeptide-stimulated *Drosophila* diuresis. Pablo Cabrero, Selim Terhaz, Michael F. Romero, Shireen A. Davies, Edward M. Blumenthal, Julian A.T. Dow. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14301–14306.

Эпителий—это многофункциональная барьерная ткань, от деятельности которой зависит, в том числе, транспорт молекул и ионов. Эпителии могут отличаться по плотности, которая регулируется количеством плотных контактов между клетками и величиной трансмембранного электрического потенциала. В плотных эпителиях преобладает трансцеллюлярный транспорт, а в неплотных перемещение ионов осуществляется в основном по более быстрому парацеллюлярному механизму. Интенсивность транспорта жидкости в мальпигиевых сосудах насекомых настолько высока, что это подразумевает наличие в них неплотного эпителия. Однако клетки этих сосудов полиплоидны, имеют крупный размер и большое количество плотных контактов, что более характерно для типа плотного эпителия. Была высказана идея, что у насекомых (например у комара *Aedes aegypti*, переносящего возбудителя лихорадки Денге) уровень парацеллюлярного транспорта дополнительно регулируется нейропептидами семейства кинина, что приводит к изменению расстановки плотных контактов. В эпителиях часто наблюдается разделение транспортных процессов между разными типами клеток для повышения эффективности и специфичности переноса. В мальпигиевых сосудах насекомых выделяют два типа клеток—основные и звездчатые. Основные клетки контролируют транспорт катионов, а через звездчатые клетки транспортируются анионы. Мальпигиевы сосуды дрозофилы (*Drosophila melanogaster*) преимущественно состоят из звездчатых клеток. В зрелых звездчатых клетках экспрессируются два из трех известных генов хлорных каналов—CLC-A и CLC-C (которые имеются также и у человека и называются, соответственно, CLC-2 и CLC-3). Хлорные каналы CLC-A встречаются на мембранах только у звездчатых клеток. При кининовой стимуляции, приводящей к повышению внутриклеточного уровня  $Ca^{2+}$ , они пропускают выходящий ток ионов  $Cl^-$ . Действие биогенного амина тирамина осуществляется по тому же механизму. Хлорный ток деполяризует мембрану, что приводит к повышению уровня диуреза. Нокаутированные по гену CLC-A дрозофилы имеют базовый уровень диуреза, но ответ на стимуляцию кинином у них отсутствует. Нокаутирование же по гену CLC-C не влияет на кинин-индуцируемый диурез, который осуществляется через повышение проводимости хлорных каналов CLC-A. Трансгенным путем, в ткань сосудов были введены модифицированные кальциевые транспортеры, обладающие способностью к люминесценции. С помощью кальциевого имеджинга было показано, что кининовая сигнализация происходит только в звездчатых клетках и не наблюдается в основных. Таким образом, у *D. melanogaster* звездчатые клетки играют решающую роль в проведении кининового сигнала путем быстрого нарастания проводимости ионов хлора. В ходе диуреза, перенос их осуществляется как трансцеллюлярно, так и парацеллюлярно. Относительный вклад каждого из этих двух типов транспорта по-прежнему остается неизвестным.

А.И. Ташкеев

### Образование пор при апоптозе связано с проникновением центральных спиралей Bak или Bax во внешнюю мембрану митохондрий

Apoptotic pore formation is associated with in-plane insertion of Bak or Bax central helices into the mitochondrial outer membrane. Dana Westphal, Grant Dewson, Marie Menard, Paul Frederick, Sweta Iyer, Ray Bartolo, Leonie Gibson, Peter E. Czabotar, Brian J. Smith, Jerry M.T. Adams, Ruth M. Kluck. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. E4076–E4085.

Как известно, проникновение через внешнюю мембрану митохондрий олигомеров белков Bak или Bax является ключевым этапом митохондриального пути апоптоза, однако, каким образом эти белки нарушают целостность мембраны, до сих пор не выяснено. Принято считать, что они перфорируют мембрану спиральями  $\alpha 5$  и  $\alpha 6$ , подобно шпильке, однако новейшие данные о структуре этих олигомеров противоречат данной модели и говорят о том, что  $\alpha 6$  проникает в мембрану неглубоко и стимулирует образование пор в ней. Роль  $\alpha 5$  и  $\alpha 6$  в перфорации мембраны и была изучена в данной работе. Для этого в Bak эмбриональных фибробластов мыши отдельные остатки цистеина заменяли в 30 разных положениях. Для активации Bak митохондрии обрабатывали белком tBid, индуцирующим его олигомеризацию, а затем — реагентом IASD, выявляющим цистеины и не проникающим через гидрофобную мембрану. Мечение цистеинов наблюдали до, во время и после олигомеризации tBid. Такой метод мечения позволяет отличить остатки на поверхности молекулы от остатков, погруженных в митохондриальную мембрану. Так было показано, что только спираль 9 закрепляет неактивированный Bak во внешней мембране митохондрий. Для исследования поведения  $\alpha 5$  12 ее остатков были заменены на цистеины. Мечение IASD регистрировали до и после олигомеризации. До олигомеризации остатки вблизи обоих концов спирали располагались над поверхностью мембраны, тогда как серединная часть спирали была погружена в нее. Подобная тенденция наблюдалась и после олигомеризации, однако на C-конце спирали чередовались погруженные и не погруженные в мембрану остатки, тогда как по литературным данным C-конец трансмембранной спирали должен полностью выходить за пределы мембраны. Мутантный остаток Y143C был погружен частично, что свидетельствует в пользу гипотезы о неглубоком проникновении спирали в мембрану. Путем введения дополнительных дисульфидных связей между спиральями было установлено, что олигомеризация Bak и Bax обеспечивается взаимодействием спирали  $\alpha 2$  и N-конца  $\alpha 5$ . Таким образом, в олигомерах Bak и Bax, по крайней мере, N-конец  $\alpha 5$  должен оставаться в составе структурного ядра белка, и спираль не может быть полностью погружена в мембрану митохондрий. Полученные данные говорят о том, что  $\alpha 5$  зажата между мембраной и поверхностью борозды на стыке субъединиц в составе димера. Аналогичными методами было показано, что  $\alpha 6$  в Bak не проявляет свойств трансмембранной спирали: лишь два ее цистеиновых остатка были обнаружены в мембране. Сравнение мечения Bak и Bax IASD до и после обработки детергентом CHAPS, высвобождающим их из мембраны, но не нарушающим их структуру, показало, что  $\alpha 5$  присутствует в структурном ядре, а  $\alpha 6$  лежит на поверхности мембраны. В буферных растворах с повышенной концентрацией солей IASD связывается с меньшим числом цистеиновых остатков, чем при нормальной концентрации, однако характер распределения меченых и немеченых остатков сохраняется, что согласуется с описанными наблюдениями. Полученные результаты противоречат шпильочной модели и подтверждают гипотезу о том, что  $\alpha 5$  и  $\alpha 6$  неглубоко проникают в мембрану и индуцируют образование пор.

А.Л. Братцева



## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Влияние естественного отбора на изменчивость на примере эволюции длины половых гребенок у дрозофил

Evolution of *Drosophila* sex comb length illustrates the inextricable interplay between selection and variation. Juan N. Malagón, Abha Ahuja, Gabilan Sivapatham, Julian Hung, Jiwon Lee, Sergio A. Muñoz-Gómez, Joel Atallah, Rama S. Singh, Ellen Larsen. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. E4103–E4109.

Несмотря на огромное генетическое разнообразие признаков, только некоторые из них закрепляются естественным отбором. Это происходит из-за того, что проявления каждого генетического признака, составляющего фенотип особи, обуславливают разную приспособленность организма к конкретным условиям существования. На эти признаки действуют следующие факторы эволюции: отбор, дрейф генов, а также взаимодействие с другими признаками внутри организма особи, что определяет индивидуальные границы проявления данного признака. Естественный отбор длины половых гребенок у самцов дрозофил идет таким образом, что чем больше длина гребенки, тем выше шанс самца оплодотворить самку, поскольку на такой гребенке содержится больше щетинок. Было замечено, что половые гребенки должны повернуться на 90 градусов во время раннего периода стадии куколки, тем самым перейдя из горизонтального в вертикальное положение. Для изучения влияния длины гребенки на собственную ротацию путем искусственного отбора отбирались дрозофилы с различной длиной гребенки. Было обнаружено, что число щетинок на вращающейся части гребенки уменьшается прямо пропорционально показателям ее длины и наоборот. Также оказалось, что чем больше длина половой гребенки, тем больше вероятность того, что при попытке вращения данная гребенка будет заблокирована другой гребенкой, главным образом из-за зацепляющихся друг за друга щетинок, что ограничивает бесконтрольное увеличение ее длины. В ряде скрещиваний появлялись особи, длинные гребенки которых имели атипичную для вида форму, что также препятствовало ее вращению. Используя флуоресцентные метки, введенные в клетки, граничащие между щетинками и эпителиальными клетками самой гребенки во время периода ротации, мутантов по данному признаку и диких дрозофил, установили, как длина гребенки влияет на число щетинок в проксимальной части гребенки. После чего стало возможным измерить расстояние между двумя рядами щетинок под конфокальным микроскопом. Было выявлено, что это расстояние незначительно отличается в линиях с разной длиной гребенки. На дистальных же участках была выявлена положительная зависимость между длиной сегмента и числом как щетинок внутри ряда, так и самих рядов на сегмент. Таким образом, эволюция изменчивости длины половых гребенок идет по пути оптимизации работы органа, когда естественный отбор оставляет только полезные признаки как с точки зрения приспособленности организма к среде, так и с точки зрения оптимального сосуществования данного признака с другими внутри целостного организма. Данное открытие позволяет пролить свет на важность влияния индивидуального развития особи на селекцию вариативности признаков вида, в результате которого достигается максимально приспособленный к данным условиям существования фенотип.

А.Ю. Ольховик

### Многоуровневая цифровая модель *Arabidopsis* позволяет предсказать динамику роста индивидуальных органов и всего организма

Multiscale digital *Arabidopsis* predicts individual organ and whole-organism growth. Yin Hoon Chew, B n dicte Wenden, Anna Flis, Virginie Mengin, Jasper Taylor, Christopher L. Davey, Christopher Tindal, Howard Thomas, Helen J. Ougham, Philippe de Reffye, Mark Stitt, Mathew Williams, Robert Muetzelfeldt, Karen J. Halliday, and Andrew J. Millar. PNAS. 2014. Vol. 111. No 38. P. 4127–4136.

В биологии одной из основных задач является вывод физиологии всего организма из динамики молекулярных взаимодействий, аналогичный проекции генотипа на фенотип. Предлагаемая в настоящей работе базовая модель (БМ) физиологии и морфологии роста *Arabidopsis thaliana* основана на интеграции четырех существующих математических моделей, объединяя полученные в разных лабораториях данные о динамике экспрессии генов, фотосинтеза, роста органов и образования побегов в зависимости от поступающих из внешней среды сигналов. Тем самым, мы получаем возможность свести воедино методологические подходы и конкретные методы анализа, используемые в системной биологии, экофизиологии и растениеводстве, однако, перед этим авторам необходимо было выяснить, возможна ли вообще интегральная модель, комбинирующая данные, полученные разными методами и для разных уровней биологической организации. При построении БМ количественные данные об интенсивности освещения, количестве CO<sub>2</sub>, температуре и длине светового дня были обработаны с помощью следующих моделей: модели фотосинтеза, описывающей внутриклеточное усвоение углерода; (2) структурно-функциональной модели роста розетки, описывающей темпы роста и образования листьев и площадь фотосинтезирующей поверхности; (3) фототермальной модели, предсказывающей время цветения; (4) модели фотопериодизма — генетической модели циркадного ритма. Кроме того, дополнительно были введены характеристики вегетативного роста (начало и завершение), содержание воды, реальное время цветения растения, максимальная площадь листьев розетки и размер корня. Оказалось, что построенная нами БМ точно предсказывает для разных экотипов *Arabidopsis* характер зависимости темпов роста розетки и начала цветения растения от фотопериода, соотношение темпов накопления (на свету) и деградации (в темноте) крахмала, динамику газообмена, связь между размером розетки и длиной корня, динамику биомассы корня и побега, а также площади листьев. БМ предсказывает наблюдаемую у всех экотипов отрицательную связь между числом и размером листьев розетки и укорочение пластохрона при повышении уровня экспрессии микро РНК — переход к образованию большего числа более мелких листьев без существенного изменения (не более чем на 12%) эффективности фотосинтеза и роста биомассы. Выбор соотношения числа и размера листьев розетки направлен на максимизацию биомассы, избегая как быстрого образования множества мелких листьев, затеняющих друг друга, так и старения листьев при их слишком медленном образовании. Аналогичным образом, БМ предсказывает, что отсрочка цветения ведет к увеличению биомассы цветущего растения за счет увеличения биомассы розетки.

В.Г. Черданцев

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Способность гепардов менять стратегию охоты снижает суточные энергетические затраты и делает их устойчивыми к клептопаразитизму

Flexible energetics of cheetah hunting strategies provide resistance against kleptoparasitism. David M. Scantlebury et al. Science. 2014. Vol. 345. No 6204. P. 79–81.

Получение и расход энергии у животных на уровне отдельных особей является параметром, объединяющим столь разнородные аспекты биологии, как физиология и популяционная экология. В большинстве работ энергетика организмов рассматривалась со стороны влияния абиотических условий (таких как температура) или же запасов энергии в природе (обычно, в форме пищевых ресурсов). Измерение индивидуального энергетического баланса представляет серьезные методологические трудности, однако, сохранение природных популяций животных требует именно таких работ, поскольку изменение среды вынуждает животных менять обычное поведение, что может привести к некомпенсируемым энергетическим затратам, особенно с учетом одновременного истощения пищевых ресурсов. Особенно серьезными могут быть такие угрозы для крупных и средних хищников. Нередко полагают, что плотоядные животные затрачивают на охоту количество энергии, близкое к тому, которое приносит им поедание добычи. Кроме того, многие хищники находятся под постоянным прессом клептопаразитизма (т.е. воровства добычи другими животными). Показано, например, что выживанию африканских диких собак (*Lycaon pictus*) реально угрожает клептопаразитизм со стороны львов и гиен. Другим уязвимым в этом плане видом считается гепард (*Acinonyx jubatus*). Авторы настоящей работы вели наблюдения за ежедневным поведением 14 гепардов в природном парке Калахари, дополнявшие анализом энергетических затрат по методу мечения воды (doubly labeled water). Исследования показали, что хотя у гепардов во время преследования жертвы расход энергии на единицу массы тела немного больше, чем у любого другого вида млекопитающих, полные ежедневные энергетические затраты в пересчете на массу были практически такими же как у остальных представителей этого класса. Гепарды проводят в движении в среднем 12% суточного времени, двигаясь со скоростью около 1 м/с, и преследуют с высокой скоростью жертву не более 1–2 раз в день. На всю эту активность приходится 42% дневных затрат энергии. Не подтверждается мнение, что на следующий после успешной охоты гепарды предпочитают отлеживаться, экономя энергию, следовательно охота, как таковая, не настолько энергетически затратна для этих кошачьих, как полагали ранее. Изучив соотношение затраты и получения энергии у гепардов, авторы приходят к выводу, что умеренный клептопаразитизм не представляет для гепардов серьезной проблемы. Даже если у гепарда отнимать 25% всей его добычи, это приведет к удлинению ежедневных охотничьих маршрутов только на 1,1 час в день, что повышает расход энергии за день лишь на 12%. Между тем, в природе зафиксирован уровень от 9,3 до 14%. Таким образом, характер энергетического профиля делает гепарда видом, вполне устойчивым к конкуренции с другими плотоядными млекопитающими, чему дополнительно способствует и его дневной тип активности. Больше всего выживанию гепардов угрожает фактор беспокойства и другие воздействия на среду обитания, которые могут вынудить этих животных совершать слишком длинные дневные перемены, стоящие им больших затрат энергии.

В.Э. Скворцов

### Оценки мгновенных значений энергетических затрат у пумы позволяют понять, чем выгодна охота из засады, типичная для кошачьих

Instantaneous energetics of puma kills reveal advantage of felid sneak attacks. Terrie M. Williams Lisa Wolfe, Tracy Davis, 2 Traci Kendall, 1 Beau Richter, 1 Yiwei Wang, Caleb Bryce, Gabriel Hugh Elkaïm, Christopher C. Wilmers. Science. 2014. Vol. 345. No 6204. P. 81–85.

Для успешного выживания в природе любое хищное животное должно иметь положительный баланс между энергией, затрачиваемой на поиск и поимку жертвы, и энергией, получаемой при поедании пойманной добычи. Однако до сих пор нет точных оценок того, сколько энергии уходит у хищников на разные типы активности (выжидание в засаде, поиск, преследование, атака). Между тем, даже у таких типичных хищников, как кошачьи наблюдается очень широкий спектр соотношений между более и менее активными методами охоты. Большинство полевых работ по изучению локомотивной энергии животных основано на слишком приблизительных методах (такие как мечение воды). Особенностью реферируемой работы, выполненной на пуме (*Puma concolor*) в Калифорнии, было использование ошейников, снабженных 3D-акселерометрами с передающими устройствами и GPS-приемниками. Это позволяло не только отслеживать в точности маршруты животных и места их охоты, но и смену скорости движения, характеризующую переход от одного типа активности к другому. Акселерометр позволяет измерить мгновенные затраты энергии при кратковременных типах активности, например во время броска на добычу. В природе были пойманы 4 пумы (2 самца и 2 самки), на которых надели ошейники и выпустили для наблюдений за ними в естественной среде. Еще одну самку снабдили только GPS-аппаратурой для слежения за маршрутами. Расчеты показали, что профиль энергетических затрат у пумы примерно такой же, как и у других четвероногих млекопитающих, включая различные виды кошек. Пума варьирует способ передвижения в очень широких пределах — шаг, рысь, бег, прыжки. Стратегия охоты у этого хищника может быть очень разной, причем изученные особи демонстрировали явные индивидуальные предпочтения. У пумы наблюдается и охота из засады, энергетически мало затратная, и активный поиск и преследование добычи с затратами, более чем вдвое превышающими средние у млекопитающих показатели для бега. Однако даже при активной охоте пумы снижают затраты на передвижение благодаря скрытому поведению, которое позволяет им приблизиться вплотную к добыче. Больше всего энергии пума затрачивает непосредственно в момент нападения на жертву. Но и здесь наблюдается высокая гибкость стратегии, поскольку пума умеет точно рассчитывать начальную скорость прыжка, необходимую для убивания добычи, хотя последняя может быть в несколько раз крупнее самого хищника. Таким образом авторы показывают, что гибкость охотничьей стратегии в сочетании со скрытностью делает засадный тип охоты кошачьих весьма экономичным энергетически. Авторы предлагают более широко внедрять опробованную ими методику, поскольку она дает гораздо более точные оценки энергозатрат на различные типы локомоции и активности у диких животных. Такие данные, в свою очередь, позволяют оценить параметры среды, критически важные, необходимые для выживания тех или иных животных, что совершенно необходимо в природоохранной практике.

В.Э. Скворцов

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Резидентные CD8-положительные Т-клетки памяти запускают врожденный и адаптивный иммунитет

Resident memory CD8 T cells trigger protective innate and adaptive immune responses. Jason M. Schenkel, Kathryn A. Fraser, Lalit K. Beura, Kristen E. Pauken, Vaiva Vezys, David Masopust. *Science*. 2014. Vol. 346. No 6205. P. 98–101.

CD8-положительные цитотоксические Т-лимфоциты являются основным компонентом антивирусной иммунной защиты организма. Для превращения наивных CD8-положительных Т-лимфоцитов в эффекторные клетки, необходима активация специализированными компонентами врожденного иммунитета после первичного контакта с определенными бактериальными молекулами, такими как двухцепочечная РНК или липополисахариды. Цитотоксические Т-лимфоциты действуют локально, вступая во взаимодействие с инфицированными клетками хозяина, которые экспрессируют антигены главного комплекса гистосовместимости I класса (MHC-I—Major Histocompatibility ClassI), представляющие патоген-ассоциированные пептиды Т-клеткам. После преодоления инфекции остаются Т-клетки памяти, среди которых выделяют центральные ( $T_{CM}$ ), эффекторные (TEM) и резидентные (TRM) субпопуляции Т-клетки памяти. Субпопуляция резидентных TRM клеток памяти описана относительно недавно и относится к нециркулирующим Т-лимфоцитам, локализующимся в местах проникновения инфекции, включая слизистые оболочки и кожу. Ранее авторами было продемонстрировано, что реактивация TRM клеток приводит к привлечению циркулирующих Т-клеток к участку воздействия тонов серебра и этот эффект зависел от интерферона-гамма. Эти данные позволили авторам сделать предположение о том, что наряду с канонической функцией CD8-положительных Т-лимфоцитов, TRM клетки выполняют функцию часового, стоящего на страже и подающего сигнал тревоги о нападении патогена. В настоящей работе авторами была предпринята попытка выяснения механизма действия TRM клеток по привлечению циркулирующих Т-клеток к участку возникновения инфекции. С этой целью мышам линии C57Bl/6J были введены внутривенно наивные OT-I или P14 CD8-положительные Т-лимфоциты, после чего спустя 1 день мыши были инфицированы овалбумин-экспрессирующим (VV-OVA) рекомбинантным вирусом вакцины или лимфоцитарным вирусом хориоменингита. CD8-положительные TRM клетки, узнающие октапептидный фрагмент овалбумина с аминокислотной последовательностью SILNFEKL (Ser-Ile-Leu-Asn-Phe-Glu-Lys-Leu) или gp33 пептид, экспрессируемый рекомбинантным вирусом вакцины, и помещенные в репродуктивные пути самок, подвергались реактивации и индуцировали экспрессию молекул клеточной адгезии (VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule-1) эндотелиальными клетками сосудов. Было также показано, что реактивация TRM клеток приводит к зависимо от интерферона-гамма и VCAM-1 воздействию В-клеток, созреванию дендритных клеток и активации НК-клеток. Таким образом, ресентизация антигеном патогена вызывает секрецию цитокинов CD8-положительными TRM клетками в слизистой оболочке репродуктивной системы самок мышей, что приводит к запуску быстрого адаптивного и врожденного иммунного ответа. Это обеспечивает почти стерилизующий иммунный ответ на вирусную инфекцию путем амплификации рецептор-опосредованного сигнала.

Н.Т. Молдогазиева

### Молекулярные основы устойчивости некоторых сортов пшеницы к высокому содержанию бора в почве

Molecular basis of adaptation to high soil boron in wheat landraces and elite cultivars. Margaret Pallotta, Thorsten Schnurbusch, Julie Hayes, Alison Hay, Ute Baumann, Jeff Paull, Peter Langridge, Tim Sutton. *Nature*. 2014. Vol. 514. No 7520. P 88–91.

Одним из факторов, влияющих на урожай пшеницы и других сельскохозяйственных культур, является содержание в почве бора. Этот элемент необходим для всех растений, однако его слишком большие количества замедляют рост корней. Эта проблема особенно важна для Австралии, которая богата засушливыми почвами с высоким содержанием бора. В последнее время австралийские селекционеры вывели новые сорта пшеницы, устойчивые к бору, а в данной работе группа австралийских генетиков сделала попытку идентифицировать генетическую основу этой устойчивости. В геноме пшеницы был обнаружен ген, кодирующий интегральный белок, который состоит из 660 аминокислот и может функционировать как трансмембранный переносчик бора; последнее было проверено опытами на дрожжах *Saccharomyces cerevisiae*, в геном которых этот ген встроили генноинженерными методами. Вновь открытый ген получил название Bot-B5b. Были искусственно получены две мутации этого гена, одинаково приводящие к замедлению роста корней при высоком содержании бора в почве. Ни у ячменя, ни у риса, ни у сорго, ни у злака коротконожки (*Brachypodium distachyon*), не являющегося сельскохозяйственным растением, но хорошо изученного генетически, прямых ортологов гена Bot-B5b не обнаружено. У пшеницы этот ген характеризуется множественным аллелизмом. Было выделено 12 аллелей, которые можно разделить на три группы. Первая группа аллелей свойственна устойчивым к бору сортам пшеницы, где продукт гена полностью функционален. Для второй группы аллелей характерны выпадения, вставки или замены небольшого числа пар нуклеотидов. У носителей таких аллелей продукт гена в какой-то мере функционален, но устойчивость к бору отсутствует. Третья группа аллелей отличается выпадением значительных по длине фрагментов гена (десятки процентов длины) или даже всего гена целиком. У носителей таких аллелей продукт гена нефункционален или отсутствует, устойчивости к бору у них, естественно, тоже нет. Следующим этапом работы было исследование распределения аллелей этого гена по линиям пшеницы, разводимым австралийскими фермерами. Аллели, создающие устойчивость к бору, преобладают в южных областях Австралии и отсутствуют в сортах пшеницы, рассчитанных на разведение в северных областях. Действительно, южные области более засушливы, и содержание бора в почве там выше. В целом же, у австралийской пшеницы встречается не менее четырех аллельных вариантов гена Bot-B5b, частота которых хотя бы в некоторых популяциях измеряется десятками процентов. Это и оказалось той генетической основой, которая позволила селекционерам вывести сорта пшеницы с различной толерантностью по отношению к бору для разных типов почв. Обзор данных по пшеницам всего мира показывает, что носители аллелей повышенной устойчивости к бору были завезены в Австралию из Турции, находящейся в пределах древнейшего центра окультуривания пшеницы, а также из Китая.

С.А. Ястребов

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Влияние первичной последовательности промоторов на цитоплазматическую локализацию и способ трансляции иРНК у дрожжей

Promoter sequences direct cytoplasmic localization and translation of mRNAs during starvation in yeast. Brian M. Zid, Erin K. O'Shea. Nature. 2014. Vol. 514. No 7520. P. 117–121.

Общей реакцией клеток на стресс и на недостаток питательных веществ является перестройка системы экспрессии. Как правило, общий уровень синтеза белка снижается, но усиливается и становится устойчиво высокой экспрессия генов некоторых белков, необходимых для выживания клетки в стрессовых условиях. Например, при выращивании дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* в среде, бедной глюкозой, у них быстро снижается общий уровень трансляции, но при этом усиливается транскрипция набора специфических генов, продукты которых ответственны за стрессоустойчивость. Методом рибосомного профилирования (ribosomal profiling) было показано, что гены, транскрипция которых индуцируется голодом, можно разделить на два класса, отличающихся способом локализации продуктов генов в клетке. К первому относятся гены, иРНК которых распределяется в цитоплазме диффузно. Ко второму классу относятся гены, иРНК которых распределяется неравномерно: она концентрируется поблизости от Р-телец (processing bodies, P-bodies) и стрессовых гранул. Как Р-тельца, так и стрессовые гранулы (СГ) представляют собой рибонуклеопротеидные структуры, задействуемые для регуляции активности генов при стрессе; стрессовые гранулы, в частности, содержат большое количество факторов инициации трансляции. Если к первому из выделенных классов относятся многие гены белков теплового шока, то второй класс богат генами, продукты которых вовлечены в обмен глюкозы. Новая и неожиданная информация состоит в том, что особенности цитоплазматической локализации продуктов этих генов (как первого, так и второго класса) закодированы непосредственно в нуклеотидной последовательности их промоторов. Определить это удалось экспериментально—путем создания генноинженерных химер, у которых одни и те же промоторы встраивались в разные точки генома (с дрожжами проводить такие опыты относительно легко). Адаптивный смысл различия между двумя классами генов, индуцируемых нехваткой глюкозы, видимо, следующий. Есть белки-цитопротекторы, к которым относятся белки теплового шока (шапероны): в стрессовых условиях они могут потребоваться достаточно быстро и в любой точке клетки. Гены таких белков образуют первый класс. В дополнение к этому, ферменты, связанные с альтернативными путями метаболизма глюкозы, могут быть нужны не в меньшей степени, но не всюду и не сразу. Транскрипция, а особенно трансляция генов таких ферментов требует более избирательного управления с возможностью адаптировать данный процесс к текущей физиологической ситуации. Именно такие белки и входят во второй класс. В итоге, авторы показали, что первичная последовательность промотора может непосредственно влиять не только на уровень транскрипции гена, но и на локализацию его иРНК на субклеточном уровне, а также на временные параметры экспрессии—все это позволяет клетке более тонко адаптироваться к условиям среды.

С.А. Ястребов

### Биогеография микробиома человеческой кожи и изменчивость метагенома

Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. Julia Oh, Allyson L. Byrd, Clay Deming, Sean Conlan, NISC Comparative Sequencing Program, Heidi H. Kong, Julia A. Segre. Nature. 2014. Vol. 514. No 7520. P. 59–64.

Поверхность кожи человека постоянно населена многовидовым сообществом микроорганизмов, играющих большую роль, в частности, в защите кожных покровов от патогенов. В обсуждаемой работе это сообщество изучалось методом чтения метагенома—совокупности генов, полученной прямо из нативных образцов. Образцы брались у 15 здоровых взрослых людей (9 мужчин, 6 женщин) с 18 разных участков кожи. Всего было собрано 263 образца. Очистив ДНК симбионтов от ДНК человеческого происхождения, ее подвергали секвенированию. В первую очередь исследовались участки геномов, являющиеся надежными филогенетическими маркерами, а именно ген 16S рРНК у бактерий или внутренний транскрибируемый спейсер (internal transcribed spacer, ITS) у грибов. Выяснилось, что состав обитателей кожи сильно зависит от типа микросреды на данном участке: места, богатые выделениями сальных желез, характеризуются высокой биомассой и малым разнообразием симбионтов, а слишком сухие или слишком влажные места—наоборот, малой биомассой и высоким разнообразием. Большую часть микробиоты кожи составляют бактерии, причем каждый их вид может быть представлен еще и несколькими разными штаммами. Меньшую фракцию образуют грибы, в первую очередь дрожжевые грибки *Malassezia globosa* и *M. restricta*. Археи на коже человека почти отсутствуют. ДНК-содержащие вирусы встречаются лишь в отдельных местах, а РНК-содержащие вирусы не исследовались. У некоторых людей выявлены необычные особенности микробиоты, например, участки кожи, чрезвычайно богатые вирусами—как бактериофагами, паразитирующими на обычных кожных бактериях, так и вирусами человека, не вызывавшими, однако, никаких клинических проявлений. В целом, индивидуальная изменчивость микробиоты кожи оказалась очень большой, причем различия между людьми связаны в основном с относительно малочисленными видами микроорганизмов—такими, как полиомавирус клеток Меркеля (Merkel cell polyomavirus, MCP) или бактерия *Streptococcus pyogenes*. На выборке испытуемых было показано, что опознать отдельного человека только по составу микробиоты его кожи можно с точностью, превышающей 80% (хотя 19,3% все же приходилось на ошибки). Поскольку кожа изолирована от большинства других тканей, на ней могут обитать штаммы бактерий, отсутствующие в иных местах тела (например, штамм золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus*, устойчивый к метициллину), и это надо учитывать при лечении инфекций. Наконец, анализ кожного метагенома выявил заметную долю последовательностей ДНК, которых нет ни в каких базах прочитанных геномов, прием на коже разных людей таких последовательностей было от 2 до 96%. Очевидно, такие последовательности принадлежат штаммам и даже видам микроорганизмов, которые еще никем не описаны—это стало поводом говорить о «микробной темной материи». Таким образом, исследование метагенома может быть источником новых открытий в области видового разнообразия микроорганизмов.

С.А. Ястребов

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Роль белка Фоха3 в возрастном спаде метаболизма

Role of forkhead box protein A3 in age-associated metabolic decline. Xinran Maa, Lingyan Xua, Oksana Gavrilova, Elisabetta Muellera. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14289–14294.

В организме млекопитающих выделяют три типа жировых клеток, основываясь на особенностях их функционирования и локализации — белые, бурые и бежевые. В бурой жировой ткани (BAT), которая у грызунов локализуется в основном в межлопаточной области, происходит выработка тепла за счет разобщенного фосфорилирования, происходящего при помощи белка-разобшителя UCP1. Альфа-коактиватор пероксисомного пролифератор-активатор рецептора  $\gamma$  (PGC1 $\alpha$ ) — основной регулятор митохондриального и пероксисомного биогенеза, является транскрипционным регулятором экспрессии гена UCP1. Распространение и активность жировых тканей изменяется у животных с возрастом. И у грызунов, и у людей увеличение жировой массы, приводящее к возрастному ожирению, сопровождается уменьшением активности бурого жира. Ранее были получены данные о том, что увеличение активности бурого жира может замедлить процесс старения и увеличить срок жизни. В представленной статье был исследован белок Фоха3, принадлежащий семейству ДНК-связывающих белков, имеющих forkhead (вильчатый) бок (FOX-белков). Известно, что эти белки участвуют в старении, раннем развитии и органогенезе. Мыши с делециями по Фоха1 и Фоха2 умирают в младенчестве, однако мыши с нефункционирующим Фоха3 жизнеспособны и не имеют выраженных аномалий. Авторы показали, что Фоха3 является ключевым белком, определяющим изменения в жировых тканях, связанные у мышей со старением. У старых особей экспрессия Фоха3 увеличивается в паховом жире и BAT, а в отсутствие Фоха3 у мышей среднего возраста было показано увеличение доли бурого жира за счет белого, а также увеличение термогенной активности, уменьшение ожирения и увеличение чувствительности к инсулину. Эти эффекты, по крайней мере частично обусловлены клеточно-автономным функционированием Фоха3, и это позволяет предположить, что Фоха3 регулирует *in vivo* генную программу бурого жира. Отсутствие Фоха3 также приводит к уменьшению ожирения у старых мышей. Такие мыши более здоровы, и у них не выявляются маркеры липоатрофии, например, увеличение устойчивости к инсулину. Они активнее дышат, что проявляется в большем потреблении кислорода. Было замечено также увеличение уровня мРНК генов PGC1 $\alpha$ , UCP1 и митохондриальных генов, кодирующих белки, участвующие в термогенном ответе. Все эти данные говорят о том, что Фоха3 играет важную роль в увеличении объема жировой ткани, происходящем с возрастом, и уменьшении термогенного ответа. Авторы показали, что Фоха3 является супрессором белка PGC1 $\alpha$  в промоторе которого был найден Фоха-связывающий мотив. Связываясь с промотором PGC1 $\alpha$ , Фоха3 не дает связаться с ним белку CREB, что в итоге приводит к репрессии транскрипции гена PGC1 $\alpha$ . Таким образом, результаты исследования показали, что Фоха3 связан с негативной регуляцией расхода энергии и воздействует на продолжительность жизни. Стал понятен молекулярный механизм, при помощи которого Фоха3 регулирует уровень PGC1 $\alpha$ , а следовательно, и термогенез, в процессе старения.

Е.А. Кукулова

### Транспосома Му и экзонуклеаза RecBCD функционируют совместно в процессе интеграции фага Му в геном *Escherichia coli*

Mu transpososome and RecBCD nuclease collaborate in the repair of simple Mu insertions. Wonyoung Choi, Sooin Jang, Rasika M. Harshey. PNAS. 2014. Vol. 111. N 39. P. 14112–14117.

Репарация ДНК в процессе интеграции в геном клеток подвижных генетических элементов (транспозонов) относится к малоизученным аспектам молекулярной биологии. Процесс интеграции транспозонов (транспозиция) не заканчивается, пока в ДНК-мишени остаются незакрытые щелевые разрывы размером 5 kb. Удобную модель для изучения репарации этих разрывов предоставляет бактериофаг Му, характеризующийся высокой частотой транспозиций. Му — это умеренный бактериофаг, использующий транспозицию не только для внедрения в геном *Escherichia coli*, но и для амплификации своей ДНК в ходе литической инфекции. Геном Му — это линейный сегмент двуспиральной ДНК, фланкированный нефаговыми ДНК-последовательностями (FD), состоящими из нескольких сотен пар нуклеотидов (bp). Концы этих последовательностей соединены между собой с помощью вирусного белка N, образуя замкнутую циклическую структуру, защищенную от нуклеазной дегградации. После встраивания фаговой ДНК в хромосому *E. scherichia coli* — FD деградируют, а оставшиеся в хромосомной ДНК щелевые разрывы — репарируются. Проведенное авторами исследование сосредоточено на самом событии транспозиции, наступающем немедленно после вирусной инфекции и предшествующем репарации. Авторы установили, что экзонуклеаза RecBCD необходима для протекания первого акта процесса репарации, а именно, для дегградации и удаления FD *in vivo*. Эта фаза протекает синхронно с удалением защитного белка N, что открывает экзонуклеазе RecBCD прямой доступ к FD. Доступ нуклеазы к FD и ее функционирование обеспечивается транспосомой — нуклеопротеиновой структурой, образующейся при связывании FD с фаговым белком А и белком клетки-хозяина Hu. Воспроизведение экзонуклеазной реакции *in vitro* показало, что сначала RecBCD гидролизует основную часть FD до тех пор, пока размер оставшихся фланкирующих последовательностей не снизится до 19 bp. Когда этот фермент достигает транспосомы, активность экзонуклеолиза падает и он сменяется специфическим эндонуклеазным расщеплением, оставляющем на концах Му-ДНК лишь короткие фланкирующие участки размером в 4 bp. Таким образом, транспосома создает некий барьер для экзонуклеазы RecBCD и защищает ДНК фага от полной дегградации. В то же время, RecBCD подготавливает промежуточный переносимый фрагмент фаговой ДНК к дальнейшему ограниченному эндонуклеолизу внутри транспосомы. Конечный продукт совместного действия RecBCD и Му-транспосомы похож на промежуточные переносимые фрагменты, наблюдаемые в экспериментах по изучению транспозиции Tn7 и ретровирусных транспозонов. Это может свидетельствовать о существовании сходных механизмов репарации щелевых разрывов в хромосомной ДНК полимеразой клетки-хозяина в процессе интеграции различных транспозонов.

С.П. Петухов

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Активация транскрипции и ретротранспозиция нового ретроэлемента Steamer в неопластических гемоцитах моллюска *Mya arenaria*

Activation of transcription and retrotransposition of a novel retroelement, Steamer, in neoplastic hemocytes of the mollusk *Mya arenaria*. Gloria Arriagada, Michael J. Metzger, Annette F. Muttray, James Sherry, Carol Reinisch, Craig Street, W. Ian Lipkin, Stephen P. Goff. PNAS. 2014. Vol. 111. No. 39. P. 14175–14180.

Двустворчатые моллюски Северной Атлантики, прежде всего *Mya arenaria* (песчаная мия), подвержены эпидемическому заболеванию сердечно-сосудистой системы, напоминающему лейкемию. Болезнь характеризуется резким увеличением в гемолимфе blastopodобных клеток с высоким индексом митотической активности. Исследования выявили активность обратной транскриптазы (reverse transcriptase, RT) в опухолевых тканях моллюска, что предполагает наличие ретроэлемента или ретровируса, вовлеченных в процесс заболевания. Чтобы проверить данную теорию, авторы исследовали бесклеточную гемолимфу зараженных и здоровых моллюсков на активность обратной транскриптазы, используя синтетический гомополимерный субстрат. Гемолимфа зараженных моллюсков показала высокий уровень RT-активности. Чтобы подтвердить, что высокая активность RT явилась результатом измерения в опухолевых гемоцитах, а не в клетках других тканей, авторы культивировали гемоциты и провели исследование RT-активности в посткультуральной гемолимфе и тоже обнаружили высокий уровень активности RT. Затем авторы провели глубокое секвенирование РНК из гемолимфы зараженного моллюска, который выявил 15 последовательностей, соответствующих ретровирусной протеазе, обратной транскриптазе или интегразе. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени выявила три длинных перекрывающихся фрагмента ДНК. Последовательность полной копии ретроэлемента, содержащего эти три фрагмента, была получена методом «прогулки по хромосоме» (genome walking) с использованием ДНК из здорового моллюска. Этот ретроэлемент авторы назвали Steamer. Дальнейший анализ показал, что Steamer является членом линии ретротранспозонов Mag, относящейся к семейству элементов *gypsy/Ty3*. Члены данного семейства характеризуются наличием LTR-последовательностей (long terminal repeats). Они претерпевают обратную транскрипцию и интегрируются в геном с помощью механизма, практически идентичного тому, который используют истинные ретровирусы. Конечный продукт гена, кодирующего Steamer, содержит много мотивов, присутствующих у ретровирусных полипротеинов Gag и Pol, включая капсидные белки, белок нуклеокапсида, протеазу, обратную транскриптазу, РНКазу H и интегразу. Однако Steamer не кодирует белок оболочки. Методом количественной ПЦР в реальном времени авторы показали, что у нормальных и умеренно лейкозных клеток уровень экспрессии РНК Steamer низок, тогда как у высоко лейкозных образцов он значительно выше. Средний уровень РНК Steamer тесно коррелировал со стадией заболевания. Данные саутерн-блот анализа (southern blotting) и количественной ПЦР показали, что Steamer является чрезвычайно активным ретротранспозоном у больных животных и обладает значительной способностью к встраиванию в геном в опухолевых клетках. Таким образом, активация экспрессии Steamer и его транспозиция может инициировать или ускорять ход лейкемии, и, следовательно, его можно использовать в качестве диагностического маркера при данном заболевании.

Л.А. Шустикова

### Зависимый от клеточного цикла генератор координирует транскрипцию ядерных гистонов при помощи их ацетилирования

Cell cycle-regulated oscillator coordinates core histone gene transcription through histone acetylation. Christoph F. Kurata, Jean-Philippe Lambert, Julia Petschnigg, Helena Friesen, Tony Pawson, Adam Rosebrock, Anne-Claude Gingras, Jeffrey Fillingham, Brenda Andrews. PNAS. 2014. Vol. 111. No. 39. P. 14124–14129.

Эукариотические хромосомы в состоят из хроматина, который в свою очередь образован нуклеосомами—структурными единицами из восьми гистонов и ДНК. Четыре ядерных гистона (H2A, H2B, H3 и H4) являются одними из самых консервативных эукариотических белков. Репликация ДНК у дрожжей происходит во время синтетической фазы (S-фазы) клеточного цикла. В это же время индуцируется экспрессия генов, кодирующих гистоны, необходимые для идущей в это время сборки хроматина. Синтез гистонов в другие фазы клеточного цикла токсичен для клетки, что делает очень важным строгую регуляцию экспрессии кодирующих их генов. Некоторые регуляторы экспрессии генов гистонов хорошо изучены, однако ключевой генератор, способный переключать экспрессию этих генов в зависимости от фазы клеточного цикла, остается неизвестным. В связи с этим, авторы исследовали функции двух пока мало изученных белков, которые образуют комплекс друг с другом—Ty(Spt)10 (супрессора) и Spt21. Авторы показали, что Spt21 является ключевым генератором, определяющим экспрессию генов гистонов в зависимости от фазы клеточного цикла. Для осуществления этой регуляции Spt21 в комплексе с Spt10 связывается с гистоновым локусом. Согласно существующим данным, Spt10 является ДНК-связывающим белком и содержит ацетилтрансферазный (НАТ) домен, однако у него не было известно ацетилтрансферазной активности. В данной работе были получены активные препараты белков Spt10 и Spt21 *in vitro* и показано, что белок Spt21 обладает НАТ-активностью в отношении гистонов H3 и H4, в то время как белок Spt10 такой активностью не обладает. Этот результат оказался полной неожиданностью, поскольку в белке Spt21 нет последовательности, гомологичной каноническому НАТ-домену, а о белках, обладающие НАТ-активностью, но содержащих неканонический НАТ-домен, ничего не было известно. Кроме того, авторы показали, что ацетилтрансфераза Gcn5 в комплексе с Spt21 *in vitro* обладает НАТ-активностью по отношению к гистону H3. Вместе с тем, по отношению к другим гистонам этот комплекс не обладает такой НАТ-активностью, которую можно было бы выявить при помощи масс-спектрометрии. Однако в работе удалось выявить уменьшение транскрипционного уровня гистонов H2A2 и H2B2 в мутантах с делецией гена *gcn5*, что косвенно говорит о том, что белок Gcn5 все же обладает, НАТ-активностью по отношению и к другим гистонам (хотя, возможно небольшой). Во время G1 фазы регуляторный комплекс APC/C<sup>dh1</sup> препятствует накоплению и активности белка Spt21, а во время S-фазы APC<sup>dh1</sup> инактивируется, в результате чего происходит накопление в клетке активного белка Spt21, который затем образует комплекс с белком Spt10 и обеспечивает индукцию экспрессии генов гистонов. Поскольку регуляторные компоненты, определяющие регуляцию экспрессии генов гистонов у млекопитающих и дрожжей схожи, исследования механизмов этой регуляции на дрожжах являются хорошей модельной системой для понимания регуляторных ядерных механизмов млекопитающих.

Е.А. Кутукова

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

### Блок Sae2 обуславливает эндонуклеазную активность Mre11-Rad50-Xrs2 при устранении разрывов двухцепочечной ДНК

Sae2 promotes dsDNA endonuclease activity within Mre11-Rad50-Xrs2 to resect DNA breaks. Cannavo E., Cejka P. Nature. 2014. Vol. 514. No 7520. P. 122-137.

Репарация двухцепочечного разрыва ДНК посредством гомологичной рекомбинации включает в себя стадию процессинга 5-конца дуплекса в месте повреждения, вследствие чего образуется выступающий 3-конец. Инициация данного процесса осуществляется комплексом Mre11-Rad50-Xrs2 (комплекс MRX), обладающим экзонуклеазной активностью. Комплекс проявляет свою активность только в 3' → 5'-направлении. Считается, что процессинг начинается с внесения одноцепочечного разрыва вблизи места повреждения, откуда MRX начинает продвигаться к 5'-концу. Идентифицировать эндонуклеазу, вносящую одноцепочечный разрыв, долгое время не удавалось. Данная работа показывает, что один из белков комплекса MRX, а именно Mre11, способен проявлять дуплекс-специфическую эндонуклеазную активность. Активация Mre11 осуществляется посредством белка Sae2. В качестве субстрата для MRX авторы использовали молекулу ДНК, блокированную с одного конца биотин-стрептавидиновым комплексом. В результате реакции с участием MRX в отсутствие Sae2 происходило отщепление нуклеотидов с неблокированного 3-конца. Добавление Sae2 привело к появлению нового участка деградации ДНК приблизительно в середине молекулы. Обнаружено, что регулятором эндонуклеазной активности Mre11 является АТФ-аза Rad50, что обуславливает чувствительность комплекса к кон-

центрации  $Mg^{2+}$  в среде. Комплекс MRX проявляет максимальную эндонуклеазную активность в присутствии  $Mn^{2+}$  и  $Mg^{2+}$ . Замена K811 в последовательности Rad50 приводит к утрате комплексом эндонуклеазной активности. Эндонуклеазная активность MRX в присутствии Sae2 наблюдалась в случае линейной молекулы ДНК, блокированной с обоих концов биотин-стрептавидиновым комплексом. Комплекс MRX также способствовал линейаризации кольцевой оцДНК, однако Sae2 не инициировал дальнейшую фрагментацию линейной молекулы. Эксперименты показали, что специфическая активность Sae2 проявляется только в непосредственной близости от заблокированного конца ДНК. Варианты эксперимента с различными вариантами блокировки дцДНК (длина 70 п.н.) с одного конца продемонстрировали, что MRX предпочтительно отщепляет нуклеотиды с 5-конца. Результаты были подтверждены аналогичным экспериментом с использованием в качестве субстрата молекулы ДНК длиной 100 и 2700 т.п.н. Результаты экспериментов позволяют заключить, что ориентация MRX при связывании с ДНК зависит от расположения белков, блокирующих ее конец. Кроме того, делеция первых 169 аминокислот Sae2 не приводит к существенному изменению эндонуклеазной активности MRX, тогда как делеция 95 аминокислот с С-конца приводит к такому эффекту. Активность Sae2 в отношении MRX не связана с ДНК-связывающей активностью Sae2. Критичным для активности Sae2 является остаток S267, по которому осуществляется фосфорилирование белка. Итак, результаты данной работы объясняют механизм инициации процессинга 5-конца ДНК, происходящего при гомологичной рекомбинации, когда прямое и специфическое взаимодействие MRX-Sae2 с белками, блокирующими конец ДНК, не является обязательным.

*Р.А. Марыгин*

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Компьютерные и информационные науки

### Экспериментальная реализация универсальных геометрических квантовых логических ячеек на основе твердотельных спинов

Experimental realization of universal geometric quantum gates with solid-state spins. C. Zu, et al. Nature. 2014. Vol. 514. No 7520. P. 72–75.

Экспериментальная реализация универсального набора квантовых логических ячеек является центральной проблемой на пути практического создания квантового компьютера. При использовании «общегеометрического» подхода к квантовым вычислениям, квантовые логические ячейки реализуются с помощью так называемых фаз Берри (ФБ) и их неабелевых расширений (голономий) путем геометрического преобразования квантовых состояний в гильбертовом пространстве. Происхождение ФБ связано с характером адиабатической периодической эволюции квантовой системы. Если система имеет вырожденные квантовые состояния, ФБ заменяется геометрическим унитарным оператором, действующим на вырожденное подпространство состояний, называемое голономией (по аналогии с дифференциальной геометрией). Голономии в общем случае не коммутируют друг с другом. В экспериментальном плане геометрические фазы и голономии наблюдались в тепловых ансамблях молекул жидкости с помощью ядерного магнитного резонанса. Однако известно, что такие системы являются немасштабируемыми при квантовых вычислениях. В данной работе сообщается об успешной экспериментальной демонстрации универсального набора геометрических квантовых логических ячеек на основе спинов азот-вакансионных (АВ) центров алмаза. АВ-центр включает атом азота в замещающем тетраэдрическом положении структуры алмаза и углеродную вакансию. На таких дефектах возможно создание масштабируемой экспериментальной системы с потенциалом для квантовых вычислений при комнатной температуре, и они привлекают повышенное внимание в последние годы, поскольку однобитные логические ячейки совместно с «перепутывающей» контролируемой операцией отрицания (CNOT) являются универсальными. В эксперименте использовались только неадиабатические голономии. Реализация модели основана на контроле электронного и ядерного спина в АВ-центре, образующем квантовый регистр памяти. АВ-центр имеет спин-триплетное основное состояние. Зеемановские компоненты с магнитным квантовым числом  $m = \pm 1$  использовались как базисные состояния кубита (0 и 1), а состояние  $m = 0$  являлось вспомогательным для геометрической манипуляции. Спиновое состояние инициализировалось путем оптической накачки уровня  $m = 0$  и считывалось благодаря различию интенсивности флуоресценции зеемановских уровней при освещении коротким лазерным импульсом. Для расщепления уровней применялось магнитное поле постоянного магнита с напряженностью 451 Гс, направленное вдоль оси АВ-центра. В этом поле соседние ядерные спины поляризовались оптической лазерной накачкой, увеличивая время когерентности электронных спинов. Используемая техника может также применяться в других экспериментальных системах, таких как захваченные в ловушки ионы или сверхпроводящие кубиты.

Г.В. Дедков

### Частота q-статистики в ранжированных распределениях

Incidence of q statistics in rank distributions. G. Cigdem Yalcin, Alberto Robledo, Murray Gell-Mann. PNAS. Vol. 111. No 39. P. 14082–14086.

Ранжированные наборы данных применяются в различных областях науки, таких как астрофизика, геофизика, экология, биология и филология, технология, а также в финансовых и социальных исследованиях. Статистика многих ранжированных данных описывается эмпирическим законом Ципфа, который связывает частоту повторяемости определенных значений из набора данных, ранжированных по некоторому признаку, с величиной этого признака (ранга). Рациональному объяснению эмпирического закона Ципфа в сложных системах сейчас уделяется повышенное внимание. В данной работе авторы продолжают развивать идею о том, что распространенность ранжированных распределений связана с их основополагающей структурой, подобной той, что имеется в системах с большим числом степеней свободы, в результате чего некоторые макроскопические свойства системы описываются термодинамическими параметрами. Отсюда следует, что величины, используемые в математическом выражении закона Ципфа, подчиняются соотношениям, аналогичным тем, которые применяются в формализме статистической механики. Общий подход авторов к изучению ранжированных данных опирается на три связанные между собой функции распределения. Исходной функцией является распределение  $P(N)$ , в котором  $N$  — случайная положительная величина. Второе (кумулятивное) распределение  $\Pi(N, N_{max})$  связано интегральным соотношением с  $P(N)$ , удовлетворяет условию  $\Pi(N, N_{max}) = 1$  и сортирует данные в соответствии с их величиной. Третье распределение,  $N(k)$ , также связанное с  $P(N)$ , описывает зависимость размера статистической выборки от ранга  $k$ . В частности, закону Ципфа отвечает зависимость  $N(k) \sim 1/k$ . Авторы установили, что распределения  $N(k)$  со степенным законом убывания для умеренных и больших значений ранга получаются из принципа максимума энтропии Тсаллиса, и это позволяет сделать важные заключения относительно природы систем, характеризующихся этими распределениями, поскольку функции  $N(k)$  обладают свойствами микроканонических ансамблей статистической физики. В математическом отношении теория распределений Тсаллиса аналогична теории нелинейных итерированных отображений вблизи касательной бифуркации, для которой экспонента Ляпунова пренебрежимо мала или исчезает. Соответствующие статистико-механические выражения, связанные с распределениями Тсаллиса, вытекают из принципа максимума энтропии с использованием двух различных ограничений, а результирующая двойственность показателей энтропии физически отражает соответствующую информацию. Ранжированные по объему статистические распределения со степенным законом убывания в ограниченном интервале значений ранга характерны для многих систем. Рассмотренные в работе примеры зависимостей  $N(k)$  для числа миллиардеров в США, землетрясений в Калифорнии и солнечных вспышек от размера состояния, магнитуды землетрясения и интенсивности вспышек соответственно оказались удивительно похожими.

Г.В. Дедков



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

### Резкое увеличение разнообразия покрытосемянных растений было вызвано изменениями климата, связанными с тектоническими процессами

Tectonic-driven climate change and the diversification of angiosperms. Anne-Claire Chaboureau, Pierre Sepulchre, Yannick Donnadieu, Alain Franc. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14066–14070.

Самые ранние достоверные находки покрытосемянных известны с начала мелового периода, и сперва, эта группа не имела ни широкого распространения, ни значительного разнообразия. Однако во второй половине мела покрытосемянные испытали вспышку разнообразия, сопровождавшуюся их расселением по всей планете и захватом доминирующих позиций в растительных сообществах. Это процесс ознаменовал и глубокие перемены в мезозойских экосистемах, которые нередко связывают с последующим глобальным вымиранием целого ряда групп. Причины столь быстрой эволюции покрытосемянных объясняют такими причинами, как коэволюция с насекомыми и наличие целого ряда морфологических и физиологических ароморфозов. Однако те условия, при которых прогрессивные черты, свойственные покрытосемянным, могли способствовать их диверсификации и распространению, исследованы недостаточно. В реферируемой работе построена модель формирования структуры земной поверхности и климата в течение мелового периода (Fully Coupled Ocean — Atmosphere General Circulation Model, FOAM). Верификация модели осуществляется с использованием глобальных данных по распространению отложений, отражающих состояние климата прошлого (таких, как угли). Результаты моделирования затем были сопоставлены с данными о находках ископаемых покрытосемянных по всему миру. Моделирование показало, что хотя меловой климат Земли был действительно теплым и влажным, это состояние наступило далеко не сразу, и переход к нему сопровождался значительными колебаниями условий. Смена триасового засушливого климата на парниковый меловой была вызвана распадом Пангеи. Этот процесс привел (1) к дроблению суши и увеличению количества осадков, связанному с преобладанием морского климата; (2) смещению значительной части суши к полюсам и уменьшению ее поверхности, приходящейся на аридный пояс, с 38,5% до 23%; (3) повсеместному увеличению количества тепла, связанного с геологическими процессами; (4) повышению облачности и лучшей абсорбцией атмосферой ближнего инфракрасного света, что вело к нагреванию средних и высоких широт. Результаты моделирования хорошо согласуются по времени с диверсификацией покрытосемянных. Однако при этом оказывается, что значительная часть известных скоплений ископаемых находок этих растений приходится не на территории с собственно теплым парниковым климатом, а на зоны распространения влажного умеренного климата. В тропиках того времени известно около 45% всех находок покрытосемянных, но не менее 40% их ложатся на значительно более высокие широты. Наиболее сложна для климатической интерпретации территория современной центральной Сибири, чем и объясняется неточность приведенных цифр. В целом, авторы связывают эволюционный прогресс у покрытосемянных с переходом от аридного климата к умеренному. Однако они не объясняют того, каким именно образом известные морфо-физиологические и экологические особенности растений этой группы могли привести к вспышке формообразования при описанных климатических сменах.

В.Э. Скворцов

### Новая гипотеза, связывающая заселение суши в неопротерозое зелеными организмами и формирование атмосферы, богатой кислородом

Hypothesized link between Neoproterozoic greening of the land surface and the establishment of an oxygen-rich atmosphere. Lee R. Kump. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14062–14065.

Считается хорошо доказанным, что обогащение атмосферы Земли кислородом, начиная с практически анаэробных условий архея, происходило в два этапа. Первый этап (около 2,3 млрд лет назад) произошел, скорее всего, после прекращения активного притока в атмосферу восстанавливающих газов из недр Земли. Второй этап (0,8–0,6 млрд лет назад) обычно связывают с заселением суши фотосинтезирующими организмами, напоминающими лишайники (или их сообществами с зелеными бактериями и сине-зелеными водорослями) и началом формирования почв. Существуют и другие гипотезы, связывающие процессы, происходившие на суше, с повышением концентрации кислорода в атмосфере. В частности, высказывалось мнение о том, что деятельность наземной биоты ускорила химическое выветривание пород и повысила скорость поступления в моря фосфора, что, в свою очередь, стимулировало деятельность автотрофов и сопровождалось одновременно возникновением отложений органического вещества на дне океана и насыщением атмосферы кислородом. Сходная с предыдущей точка зрения делает акцент не на фосфоре, а на формировании глинистых минералов вследствие биогенного выветривания. Глинистые частицы, содержавшие множество элементов питания, также попадали в океан, создавая пул легкоусвояемого минерального питания, используемого автотрофами для увеличения своей биомассы. В обоих сценариях формирование донных отложений органики, трудно доступных для редуцентов, снижало уровень гетеротрофного питания, что дополнительно способствовало созданию окислительной атмосферы, подобной современной. Реферируемая работа предлагает совершенно неожиданную трактовку неопротерозойских событий. Автор исходит из современных данных о том, в чистых карбонатных грунтовых водах между долей изотопа  $^{13}\text{C}$  в углероде (который имеет весь здесь неорганическое происхождение) и содержанием кислорода существует тесная положительная корреляция. Воды, богатые органическим углеродом, поступающим из почвы, имеют низкую долю  $^{13}\text{C}$  и низкое содержание кислорода, который расходуется на дыхание почвенной биоты. Состав карбонатных пород в неопротерозое характеризуется очень низким содержанием  $^{13}\text{C}$ , следовательно, грунтовые воды того времени были обогащены органикой и бедны кислородом. Таким образом, по мнению автора, налицо одновременное существование 0,85 млрд лет назад двух хорошо выраженных процессов — производства кислорода автотрофами и его столь же интенсивного поглощения почвенными гетеротрофами. Активное дыхание почвенной биоты вызвало ответный подъем уровня фотосинтеза на суше и в океанах, и оба процесса прогрессировали в течение длительного времени, пока содержание кислорода в атмосфере не пришло к новой точке равновесия на уровне, гораздо более близком к современному, по сравнению с первым, пост-архейским, этапом оксигенации, который, вероятно, мог быть сильно растянутым во времени из-за того, что выделяющийся кислород постоянно расходовался на окисление восстановленных материалов, находившихся на поверхности суши.

В.Э. Скворцов

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

### Сток горных рек обнаруживает высокую чувствительность к изменениям уровня эвапотранспирации и свойств растительного покрова

Mountain runoff vulnerability to increased evapotranspiration with vegetation expansion. Michael L. Goulden, Roger C. Bales. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14071–14075.

От объема стока горных рек и качества их воды зависит жизнь и благосостояние почти 4 млрд людей на всей земле. Глобальные изменения климата резонно считают одним из важнейших факторов, негативно влияющих на гидрологический режим рек. Объем стока в речном бассейне вычисляют как разность между количеством воды, поступившей с осадками, и потерями воды от эвапотранспирации (ЭТ), т.е. транспирации растений плюс испарения с поверхности ландшафта. Таким образом, речной сток по определению зависит от свойств растительности. В существующих ландшафтно-гидрологических моделях свойства растительного покрова обычно считаются константными; кроме того, влияние потепления климата в них рассматривается только как фактор, смещающий вегетационный период в сторону более ранней весны и более ранней осени, а уровень ЭТ при этом не меняется. Между тем, современные исследования выявляют быстрые смены, идущие сейчас в горной растительности, например, появление лесов в субальпийском травянистом поясе. Такие процессы, несомненно, оказывают сильное влияние на ЭТ, однако до сих пор не делались попытки дать этому количественную оценку. В настоящей работе делается попытка заполнить этот пробел на примере изучения верховий бассейна реки Кинг в горах Сьерра-Невада (Калифорния). Эта территория имеет типично средиземноморский климат с максимумом осадков зимой и весной. Работа базировалась на рассмотрении пространственных рядов в ландшафте как временных, и на этой основе предсказывалось потепление на речной сток изменения климата и смен растительности. Оказалось, что объем речного стока в высшей степени чувствителен к растительным сукцессиям. В настоящее время, в горах Сьерра-Невада выше отметки 2400 м располагается холодный пояс с минимумом ЭТ, где и формируется основная часть речного стока. Максимум ЭТ приходится на средние высоты, поскольку ниже ее уровень ограничен низкой плотностью растительности в более сухих условиях. Потепление климата приведет не только к повышению уровня испарения на этих высотах, но и к экспансии растительности, включая древесную, в холодный пояс, что резко увеличит суммарную листовую поверхность и вызовет существенный подъем уровня транспирации. Прогнозы на 2100 г. предсказывают повышение среднегодовых температур в Сьерра-Невада на 4,1°C. Это, в свою очередь, приведет к смещению пояса с максимальной ЭТ на 700 м вверх, что должно вызвать снижение суммарного объема стока воды в бассейне на 28%, в том числе, расхода реки — на 26%. Предварительные оценки также показывают, что аналогичные по масштабам процессы должны происходить всюду в пределах горного массива Сьерра-Невада, и таким образом, негативное влияние потепления на речной сток представляет собой не местную, а региональную или даже глобальную опасность. Автор подчеркивает, что применявшийся им метод очень прост и не учитывает ни факторов, усиливающих влияние потепления, ни факторов, ослабляющих его. Поэтому он считает необходимым расширение масштаба исследований, подобных данному, и применение более разработанных моделей для количественной оценки возможных экологических угроз.

В.Э. Скворцов

### Прямые наблюдения за эволюцией субгляциальной дренажной системы Гренландии

Direct observations of evolving subglacial drainage beneath the Greenland Ice Sheet. Lauren C. Andrews, Ginny A. Catania, Matthew J. Hoffman, Jason D. Gulley, Martin P. Lüthi, Claudia Ryser, Robert L. Hawley, Thomas A. Neumann. Nature. 2014. Vol. 514. No 7520. P. 80–83.

На сезонное увеличение скорости движения ледникового щита Гренландии оказывает особое влияние субгляциальная гидрологическая система, по которой талая вода доставляется в основание ледникового щита через расселины и глетчерные мельницы (вертикальные колодцы круглого сечения). Увеличение скорости льдов происходит тогда, когда поступление талой воды превосходит пропускную способность субгляциальной гидросистемы, что приводит к образованию скоплений субгляциальных вод в основании щита и, как следствие, уменьшению базального трения. По мере развития сезона таяния льдов субгляциальная система начинает работать все более эффективно, понижая базальное водяное давление и модулируя скорость отвода поверхностных талых вод. В этой парадигме канализированная гидросистема признавалась ключевым фактором, регулирующим скорость движения льда. Поэтому считалось, что в течение периода таяния льдов как гидравлический напор в глетчерных мельницах, так и скорость льдов постепенно снижаются, а эффективность дренажной системы возрастает. Однако пространственно-временная эволюция субгляциальной гидрологической системы остается малоизученной вследствие недостатка данных прямых наблюдений. Не до конца понятен и характер сезонной эволюции гидросистемы в неканализированных участках ледникового щита. В течение двух сезонов (2011 и 2012 гг.) проводились одновременные замеры уровня воды и гидравлического напора в глетчерных колодцах и соседних скважинах, скорости перемещения льдов, отрыва льдов от основания и температуры воздуха. Установлено, что скорость движения льда хорошо коррелирует с гидравлическим напором в глетчерных мельницах, но не соответствует замерам в близлежащих к ним (0,3–2 км) скважинах. Это свидетельствует о том, что глетчерные мельницы соединены с эффективной канализированной гидрологической системой, которая контролирует, а во многом и определяет, суточные и более продолжительные колебания скорости движения льда. Одновременные замеры гидравлического напора в глетчерных колодцах и соседних скважинах, а также скорости движения льда в районе Паакитсуак (Западная Гренландия) показали, что выявленная тенденция снижения скорости движения льда в конце теплого сезона не может быть объяснена нехваткой пропускной способности соединенных с глетчерными мельницами каналов, отводящих подледную талую воду. Вместо этого, результаты наблюдений позволяют предположить, что снижение скорости льда к концу сезона может быть обусловлено снижением проводимости в неканализированных участках субгляциальной гидросистемы. Новое понимание пространственно-временных изменений субгляциального давления позволяет сделать вывод о том, что динамика подледной гидрологической системы продолжает оказывать влияние на скорость движения льда и после окончания сезона таяния льдов, и ведущую роль здесь как раз играет динамика неканализированной части субгляциальной гидрологической системы.

В.В. Стрекопытов

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

### Новая глобальная гравитационная модель Мирового океана, построенная по данным спутников CryoSat-2 и Jason-1, позволяет выявить скрытые тектонические структуры

New global marine gravity model from CryoSat-2 and Jason-1 reveals buried tectonic structure. David T. Sandwell, R. Dietmar Müller, Walter H. F. Smith, Emmanuel Garcia, Richard Francis. Science. 2014. Vol. 346. No 6205. P. 65–67.

До недавнего времени океанское дно изучалось в основном с помощью эхолотов, установленных на борту исследовательских судов. Из-за высокой стоимости этих исследований к настоящему моменту было исследовано менее 10% подводного рельефа Мирового океана. Гравитационные модели являются мощным инструментом картирования тектонических структур. Особенно это касается дна океанов, топография которого скрыта под толстым слоем отложений. Совмещение уже имеющихся данных бортовой эхолотации и данных спутниковых наблюдений позволило составить гравитационную карту океанского дна, которая по своей точности в два раза превосходит аналогичную карту, построенную ранее. Использовались данные спутника CryoSat-2, разработанного в Европейском космическом агентстве, и спутника Jason-1, принадлежащего NASA. Предыдущая карта, также составленная с использованием спутниковых данных, охватила вершины высотой от 2 км. Применение еще более точных высотомеров на спутниках CryoSat-2 и Jason-1, по сравнению с установленными на их предшественниках, спутниках Geosati ERS-1, позволило выявить подводные горы в диапазоне высот от 1 до 2 км. В результате было обнаружено более 5 тысяч ранее неизвестных вершин. Также были обнаружены: древний океанический хребет в Мексиканском заливе, образовавшийся около 180 млн лет назад; фрагменты главного рифтового хребта в Южной Атлантике, сформировавшегося 83–100 млн лет назад, после того как Африка и Южная Америка отделились друг от друга; абиссальные холмообразные структуры на флангах срединно-океанических хребтов низкой скорости спрединга. Всего было обнаружено около 30 тысяч новых подводных вершин, 5 тысяч из которых — высотой более 2 км. По спутниковым данным были более точно установлены границы между материковой и океанической корой, проходящие вдоль береговой линии континентов. Еще одним очень важным результатом спутниковых гравитационных исследований было обнаружение и картирование краевых частей трансокеанических (трансформных) разломов, особенно в местах их сочленения с краевыми частями континентов, где эти структуры обычно скрыты под мощными толщами осадков, сносимых с континентов, а океанское дно представляет плоскую равнину. Новые гравитационные данные помогут более детально изучить движение литосферных плит, точнее предсказывая землетрясения и цунами, а также лучше представить картину распределения теплых и холодных течений и перемешивания океанских вод, что, в свою очередь, играет важную роль в понимании изменений в климате Земли. А обнаруженные в ходе исследований ранее неизвестные рифтовые хребты и уточненные границы трансформных разломов позволяют точнее определить контуры древних материков и восстановить историческую картину спрединга.

*В.В. Стрекопытов*

### Преобладание вязкоупругих релаксаций после землетрясения Тохоку-оки 2011 года

Prevalence of viscoelastic relaxation after the 2011 Tohoku-oki earthquake. Tianhaozhe Sun, Kelin Wang, Takeshi Iinuma, Ryota Hino, Jiangheng He, Hiromi Fujimoto, Motoyuki Kido, Yukihiro Osada, Satoshi Miura, Yusaku Ohta, Yan Hu. Nature. 2014. Vol. 514. No 7520. P. 84–87.

После крупных субдукционных землетрясений в районах их проявления продолжают фиксироваться деформации земной коры, обладающие сложным характером эволюции. Эти постсейсмические деформации связаны, прежде всего, с вязкоупругой релаксацией напряжений, вызванных образованием разрывов в зоне землетрясений и последующих смещений (сдвигов) одних частей разломной зоны и блокированием других. Обычно, при интерпретации постсейсмических геодезических наблюдений за земной реологией в зоне разломов, отмечалось, что краткосрочные (период в несколько лет) деформации этих зон обусловлены, прежде всего, постсейсмическими сдвигами, а вязкоупругие деформации характерны для более долгосрочных периодов. Доступные геодезические данные, однако, не позволяли достоверно оценить правильность этой гипотезы. Более того, данные GPS-наблюдений за морским дном непосредственно после крупного землетрясения Тохоку-оки 2011 года в Японии неопровержимо свидетельствуют о доминирующей роли именно вязкоупругих релаксационных напряжений в краткосрочных постсейсмических деформациях. Фиксируются быстрые подвижки зоны глубоководной впадины в сторону континента и одновременное противонаправленное движение материковой плиты в сторону океана. В период самого землетрясения расположенные на морском дне прибрежные GPS-станции зафиксировали мощные смещения земной коры в сторону океана (до 31 м), в то время как береговые наземные GPS-станции фиксировали значительно меньшие смещения (около 5 м). Построенные по данным наблюдений за цунами и геодезических измерений модели поведения разломной зоны говорят о том, что пиковые смещения в самой зоне субдукции в это время достигали 50 м и более. Они происходили на небольших глубинах и сопровождалась образованием зон дробления. После землетрясения наземные GPS-станции на северо-востоке Японии продолжали, как и ожидалось, фиксировать общее движение плиты в сторону океана. Однако, подводные GPS-станции, расположенные в прибрежной зоне вблизи разлома, зафиксировали сразу после землетрясения появление преобладающих вязкоупругих релаксаций постсейсмических напряжений. Противонаправленные подвижки составили от 20 до 50 см за первый год наблюдений, что значительно превышает скорость субдукции в Японском желобе (8,3 см/год). На основании численного моделирования вязкоупругой мантийной реологии переходной зоны показано, что движение материковой плиты является следствием релаксации напряжений, вызванных асимметричными разрывами, образующимися вследствие сдвигового землетрясения. О подобном процессе ранее не было известно из-за отсутствия достоверных данных полевых наблюдений. Результаты показывают, что предыдущие модели, основанные на гипотезе упругости Земли, существенно переоценивали послесдвиговое перемещение плиты по падению зоны разлома и недооценивали перемещение плиты вверх по восстанию зоны разлома. Следовательно, нуждается в пересмотре и существующий взгляд на фрикционные процессы в зоне разлома.

*В.В. Стрекопытов*

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

### Использование благородных газов для выявления механизмов загрязнения летучим газом подземных питьевых вод над месторождениями сланцевого газа Марселлус и Барнетт

Noble gases identify the mechanisms of fugitive gas contamination in drinking-water wells overlying the Marcellus and Barnett Shales. Thomas H. Darrah et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14076–14081.

Применяемые при добыче сланцевого газа технологии горизонтального бурения и гидроразрыва пласта, с одной стороны, позволяют резко увеличить добычу газа, с другой стороны, вызывают опасность загрязнения подземных питьевых вод, а также других вредных воздействий на окружающую среду. Установление источников и механизмов загрязнения может снять экономический и экологический барьеры в расширении добычи сланцевого газа. Были проанализированы пробы питьевой воды из скважин, пробуренных в слоях, перекрывающих газоносные сланцы на американских месторождениях Марселлус и Барнетт (113 и 20 проб соответственно). Определялось содержание углеводородов и их состав, а также впервые был выполнен полный анализ благородных газов и их изотопов ( $^4\text{He}$ ,  $^{20}\text{Ne}$ ,  $^{36}\text{Ar}$  и др.) в грунтовых водах вблизи промышленных газовых скважин. Благородные газы были выбраны в качестве индикаторов, поскольку они не вступают в химические реакции и не участвуют в микробиологической активности, а также потому, что их изотопный состав в земной коре, гидросфере и атмосфере детально изучен. Было поставлено два вопроса: 1) имеет ли повышенный уровень углеводородных газов (метана и алифатических углеводородов — этана, пропана и др.) в водоносных горизонтах питьевых вод вблизи газовых скважин естественную или антропогенную природу и 2) если загрязнение летучими газами все-таки имеет место, то каков его механизм. Наряду с естественным образом обогащенными газами и солями природными водами были обнаружены 8 дискретных участков загрязнения летучими газами, на которых со временем наблюдался рост уровня загрязнения. 7 участков было обнаружено в штате Пенсильвания и 1 — в штате Техас. Там, где отмечался повышенный уровень загрязнения, содержание в водах термогенных углеводородных газов ( $\text{CH}_4$ ,  $^4\text{He}$  и др.) было значительно выше, а содержание атмосферных газов ( $\text{N}_2$ ,  $^{36}\text{Ar}$  и др.) — значительно ниже, чем в фоновых грунтовых водах. Изотопный анализ благородных газов и углеводородов указывает на то, что причиной загрязнения были: утечка газа из скважины в затрубное пространство на средних глубинах из-за плохой цементации скважин (4 случая); утечка промышленного газа через дефекты обсадочной колонны (3 случая); из-за подземного разрушения скважины (1 случай). При этом ни на одном из месторождений не были зафиксированы случаи заражения питьевых вод, находящихся близ поверхности водоносных горизонтов, газами, восходящими с уровня газоносных сланцевых горизонтов по трещинам, образовавшимся в результате горизонтального бурения или применения гидроразрыва. Авторы исключают возможность восходящей миграции газа и, как следствие, загрязнения вышележащих слоев, из-за применения технологий горизонтального бурения и гидроразрыва пласта. Таким образом для сохранения окружающей среды при добыче сланцевого газа необходим контроль целостности скважин и проведение мероприятий по ее улучшению. Возможно, большие объемы жидкости и высокие давления, используемые при горизонтальном бурении и методе гидроразрыва, требуют применения более высоких требований к качеству скважин.

В.В. Стрекопытов

### Исследование матричных эффектов в фотохимии органических аэрозолей

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

В атмосфере присутствуют частицы органических соединений, образующие аэрозоли. Реакции, протекающие на поверхности и внутри аэрозольных частиц мало изучены, так как они обладают большой химической и физической неоднородностью, а поведение частиц, как правило, существенно отличается от поведения частиц идеального аэрозоля. В работе исследовалось влияние окружающей среды на скорость фотолиза 2,4-динитрофенола (24-ДНФ) — одного из токсинов, часто накапливающегося в окружающей среде. Оказалось, что, в противоположность медленному фотолизу 24-ДНФ, обычно протекающему в водных растворах, скорость процесса повышается больше, чем на порядок, если 24-ДНФ растворить в октанол-1 и включить его в матрицу вторичных органических веществ (SOM), которые образуются в результате озонлиза  $\alpha$ -пинена, также регулярно присутствующего в атмосфере. Уменьшение температуры снижает скорость фотолиза 24-ДНФ в SOM намного больше, чем в октанол-1 (энергии активации равны, соответственно, 53 кДж/моль и 12 кДж/моль). Предполагается, что повышение вязкости матрицы SOM ограничивает движение молекул, тем самым подавляя реакцию переноса атома водорода к фотовозбужденному 24-ДНФ. Установлено, что повышенная вязкость может снизить скорость гетерогенных химических реакций, влияя на поглощение воды и изменить время жизни в атмосфере соединений и частиц при окислении озоном. Данное исследование является первым, описывающим эффекты влияния матрицы SOM и ее вязкости на скорость атмосферной фотохимической реакции. Скорости фотохимических процессов в органических аэрозолях, предположительно, будут зависеть от относительной влажности и температуры воздуха, и, следовательно, от высоты. Результаты позволяют предположить, что фотохимические процессы в SOM могут играть ключевую роль в физико-химических превращениях атмосферной органики. Данная работа демонстрирует значительные различия влияния температуры на эффективность фотолиза органических соединений в составе вязкой органической матрицы, в жидких органических растворителях и в водном растворе. Эти данные могут быть использованы для прогнозирования времени жизни фотолabileльных атмосферных органических соединений, в том числе экологических токсинов, оседающих на органических частицах. Результаты также показывают, что переход от воды к органическому растворителю может резко повысить фотохимическую активность токсинов окружающей среды. Фазовое состояние аэрозольных частиц также оказывает существенное влияние на их физико-химические свойства и обуславливает важность реакционной среды в фотохимических процессах. Авторы подчеркивают сложность интерпретации основных механизмов данных процессов, так как они сильно зависят от температуры и относительной влажности.

А.В. Моисеев

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Атипичная смерть клеток, связанная с аргининовым голоданием, характеризуется нарушением функции митохондрий, частичным выходом ДНК из ядра и аутофагией хроматина

Arginine starvation-associated atypical cellular death involves mitochondrial dysfunction, nuclear DNA leakage, and chromatin autophagy. Chun A. Changou et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14147–14152.

Аутофагия — главный катаболический путь выживания клетки при недостатке питания. Избыточная аутофагия может обладать цитотоксическими эффектами, приводящими к смерти клетки, но механизм этого процесса неизвестен. Аргининовое голодание является перспективным методом лечения некоторых форм рака. В данной работе было показано, что удаление аргинина путем обработки аргининдеаминазой ADI-PEG20 индуцирует цитотоксическую аутофагию в раковых клетках простаты с недостатком фермента ASS1 — аргининсукцинатсинтетазы. Особенности этого пути клеточной смерти являются задержка в образовании гиподиплоидных клеток и отсутствие активации каспаз. С использованием метода 4D флуоресцентной микроскопии, в клетках, погибающих из-за отсутствия аргинина, обнаружены гигантские аутофагосомы и аутолизосомы, а также разрывы ядерной оболочки и хроматиновая аутофагия — выход гистон-ассоциированной ДНК из ядра в аутофагосомы. При этом ядро оставалось цельным, и, по результатам мечения мембранного маркера E-кадгерина, гроссморфология клеток с вышедшей из ядра ДНК оставалась нормальной, что отличает наблюдаемое явление от апоптоза. Тем не менее, было нарушено распределение ламин А и С во внутренней ядерной оболочке, а белок внешней ядерной оболочки NUP98-нуклеолин — частично сливался с мембранами аутофагосом. Наблюдение за ходом аутофагии с помощью поточной цитометрии и GFP-маркирования LC3-маркера аутофагии — выявило две волны процесса, причем вторая совпала с появлением гигантских аутофагосом. Уровень GFP-LC3 повысился сначала через 24 часа после обработки ADI-PEG20, затем через 48 часов, и достиг минимума через 120 часов. Дальнейший анализ показал, что продолжительное аргининовое голодание затрудняет окислительное фосфорилирование в митохондриях и деполяризует мембранный потенциал последних. По данным электронной микроскопии, структура их также нарушается. Через 72 часа после обработки ADI-PEG20 интенсивность поглощения кислорода, измеряемая в реальном времени, снизилась на 80%. Из-за повреждения митохондрий содержание активных форм кислорода (АФК) значительно повысилось и в цитозоле, и в митохондриях — вероятно, это привело к накоплению поврежденных ДНК. При этом с вышедшей из ядра ДНК был ассоциирован белок Ku70, распознающий двунитевые разрывы. Это позволяет предположить, что клетка пытается устранить повреждения ДНК до ее выхода в цитоплазму и поглощения аутофагосомами. При длительной обработке ADI-PEG20 с добавлением утилизатора АФК N-ацетилцистеина, аутофагосомы не образовывались, и число клеток с миграцией ДНК из ядра снизилось. Нокаунт ATG5 или BECLIN1, белков, необходимых для инициации аутофагии и формирования аутофагосом, также препятствовал миграции ДНК, что говорит, по крайней мере, о частичной зависимости этого процесса от их формирования. Полученные результаты позволяют предположить, что дефицит аргинина связан с хроматиновой аутофагией через повреждение митохондрий, и это по-новому объясняет механизм терапии рака, основанной на метаболическом стрессе.

А.Л. Братцева

## Глутаматдегидрогеназа 2, специфичная для гоминид, способствует росту глиомы IDH1R132H

Hominoid-specific enzyme GLUD2 promotes growth of IDH1R132H glioma. Ruihuan Chen et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14217–14222.

Глиобластома представляет собой высокоагрессивную форму злокачественных новообразований мозга у человека. До недавнего времени считалось, что все идентифицированные для этого вида опухоли онкогены являются компонентами сигнальных путей, инициированных факторами роста и обуславливающих активацию анаболических процессов опухолях. Несколько лет назад было обнаружено, что причиной возникновения большинства вторичных глиобластом и низкодифференцированных диффузных глиом является мутация в гене, кодирующем синтез изоцитратдегидрогеназы 1 (isocitrate dehydrogenase 1—IDH1) или мутация в гомологичном гене изоцитратдегидрогеназы 2 (IDH2). Возможно, мутации в генах *IDH1* и *IDH2* приводят к значительному повышению концентрации 2-гидроксиглутарата, который образуется вместо альфа-кетоглутарата, что способствует развитию глиом. В настоящей работе авторами показано, что мутантная форма фермента IDH1, содержащая замену R132H, препятствует росту глиомы и этот эффект подавляется глутаматдегидрогеназой 2 (glutamate dehydrogenase 2 — GLUD2) — ферментом, обнаруживаемым только у гоминид. Авторами выявлено явление гиперэкспрессии генов, кодирующих синтез глутаматдегидрогеназы 1 (GLUD1) и глутаматдегидрогеназы 2 (GLUD2), в клетках глиомы с мутантным геном IDH1 у человека. Эти гены кодируют синтез митохондриальных ферментов, катализирующих окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты с образованием альфа-кетоглутарата. Авторами была создана модельная система культуры стволовых клеток из мозга новорожденных мышей линии Nestin<sup>Cre</sup>, нокаутированных по гену *p53* (*p53<sup>-/-</sup>* или *p53<sup>+/-</sup>*). Культура этих клеток обладает высоким потенциалом генерировать рост глиомы. Введение гена *GLUD2* человека в мышечные клетки-предшественники глиомы приводит к прекращению ингибирующего эффекта мутации в гене *IDH1*. Более того, глутаминовая кислота, являющаяся субстратом фермента глутаматдегидрогеназы GLUD2 и нейромедиатором, функционирующим в неокортексе у млекопитающих, может поддерживать пролиферацию клеток-предшественников глиомы, независимо от статуса мутации в гене *IDH1*. Ген *GLUD2* есть только у гоминид, и в процессе эволюции он претерпел изменения, обуславливающие интенсивный метаболизм глутаминовой кислоты в передней доле мозга у человека. Эти изменения шли параллельно с развитием коры головного переднего доли мозга, в которой эта форма глиомы наиболее часто возникает. Таким образом, метаболическая специализация, по-видимому, вносит вклад в повышение уязвимости передней доли мозга у человека, приводящему к возникновению глиомы IDH1R132H. Результаты, полученные авторами в данной работе, позволяют сделать предположение о том, что экспрессия гена *GLUD2* делает опухолевые клетки невосприимчивыми к ингибирующему эффекту мутантного белка IDH1 за счет обеспечения цикла трикарбоновых кислот и процессосинтеза липидов необходимыми количествами  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты. Результаты работы указывают на возможность использования терапевтических препаратов, нацеленных на метаболические пути превращения глутаминовой кислоты или доступность  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты, для воздействия на глиомы, содержащие мутантную форму гена IDH1.

Н.Т. Молдогазиева

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Сетевой подход к изучению активности мозга позволяет предсказать нейрофизиологические последствия мозговых травм

Network measures predict neuropsychological outcome after brain injury. David E. Warren, Jonathan D. Power, Joel Bruss, Natalie L. Denburg, Eric J. Waldron, Haoxin Sun, Steven E. Petersen, Daniel Tranel. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14247–14252.

В рамках когнитивной нейронауки различные аспекты поведения человека рассматриваются как проявление активности целого набора структур мозга. С этой точки зрения, функции зависят не от конкретных структур мозга, а от целого набора связанных между собой структур — «функциональной системы». Такие наборы выявляются посредством регистрации активности различных зон мозга человека (например, в состоянии покоя) и анализа их связанности на основе представления мозга как крупномасштабной сети. Некоторые структуры мозга оказываются узлами («хабами») в сети, так как входят в состав большого числа систем. Хабы становятся ключевыми компонентами сети за счет своего расположения — они связывают системы между собой и влияют на работу всей сети. Наличие хабов позволяет объяснить последствия мозговых нарушений, при которых поражение небольшой зоны мозга вызывает неожиданно сильные и многообразные когнитивные нарушения, в то время как поражение такой же соседней зоны имеет незначительные последствия. В настоящее время общепринятое представление относительно локализации хабов еще не сформулировано. Согласно точке зрения авторов, выявление хабов необходимо основывать не на количестве связей данной зоны с другими, а на количестве уникальных систем, в число которых входит данная зона мозга. Для оценки значимости данной зоны мозга для работы всей сети разработаны «показатель плотности систем» (оценка количества систем, с которыми связана данная зона) и «коэффициент участия» (мера согласованности активности данной зоны с активностью этих систем). Авторы высказали предположение, что последствия поражения зон, характеризующихся высокими значениями этих показателей, будут проявляться в нарушении нескольких когнитивных форм поведения (в том числе речи), а последствия поражения зон с низкими значениями этих показателей будут более ограниченными. Для проверки этого предположения изучали долгосрочные последствия поражения различных зон мозга тридцати пациентов. Из них у 19 человек была повреждена одна из шести «целевых» зон, которые предположительно являются хабами: задняя часть левой и правой средней лобной извилины, передняя часть левой и правой островковой доли, дорзомедиальная префронтальная кора и задняя часть левой средней височной извилины. У остальных 11 человек были поражены «контрольные» зоны с большим количеством связей, но с низкими показателем плотности систем и коэффициентом участия: задняя цингулярная кора и передняя медиальная часть префронтальной коры. В соответствии с высказанным предположением, поражение целевых зон оказалось связано с широкомасштабными когнитивными нарушениями, в то время как поражение контрольных зон имело более специфические последствия. Полученные данные подтверждают преимущество сетевого подхода к изучению мозгового обеспечения когнитивных функций по сравнению с классическим нейроанатомическим (локализационистским) подходом, в частности в отношении прогноза последствий инсультов, травм головы или нейрохирургических операций, а также реабилитации.

А.А. Созинов

## Позднее созревание функциональной архитектуры сетей мозга при синдроме дефицита внимания и гиперактивности

Lag in maturation of the brain's intrinsic functional architecture in attention-deficit/hyperactivity disorder. Chandra S. Sripada, Daniel Kessler, Mike Angstadt. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14259–14264.

Одним из самых распространенных психиатрических расстройств детского периода является синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Поэтому существует большой интерес к изучению его нейробиологических основ. Большинство исследователей придерживается гипотезы о том, что СДВГ обусловлен не столько отклонением, сколько запаздыванием созревания мозга. Эта гипотеза подтвердилась в первых работах на эту тему, однако ранние исследования запаздывания созревания при СДВГ ограничивались анализом структуры мозга (объема серого вещества, толщины коры и т.д.) без изучения его функциональных свойств. В настоящее время развивается представление о том, что когнитивные функции обеспечиваются не отдельными структурами, а целыми системами (сетями), организованными на основе внутренне присущих им связей. В соответствии с этим подходом, мозг рассматривается как совокупность сетей. Известно, что сетям свойственен определенный паттерн изменений в ходе созревания мозга от детства к юности. В рамках данного исследования проанализированы данные мозговой активности 421 испытуемого (возраст от 7,2 до 21,8 года), из которых 135 человек имели диагноз СДВГ, а остальные 288 человек выступали в качестве группы контроля. Для анализа динамики архитектуры сетей использовали метод построения «коннектомов» — паттернов связей активности отдельных зон мозга испытуемых, созданных на основе данных фМРТ. Активность мозга испытуемых, находящихся в состоянии покоя или выполнявших несложные задания, сканировали через равные промежутки времени, получая данные активации 907 областей коры мозга, и подсчитывали степень связанности активаций каждой пары областей (более 400000 связей). В результате применения множественной регрессии были получены сложные карты, отражающие архитектуру связей между областями коры мозга. Карты разных испытуемых сравнивали с учетом возраста, наличия диагноза СДВГ и наличия задания. Запаздывание в созревании нейронных связей устанавливали, если различие между сетями объяснялось влиянием возраста и диагноза СДВГ. В результате анализа выявлено, что СДВГ связано с запаздыванием созревания нейронных связей внутри сетей, обеспечивающих работу мозга в состоянии покоя, а также между сетями покоя и сетями, обеспечивающими работу мозга при решении задач (в лобно-теменной и вентральной областях коры, активность которых связана с обеспечением внимания). Недостаток взаимосвязи между этими зонами считается коррелятом СДВГ и в рамках современных патолого-физиологических моделей дисфункции внимания при СДВГ. Обнаруженное запаздывание в созревании связей как внутри, так и между сетями может позволить сформулировать новые предположения о происхождении данного нарушения. Исследование вносит вклад в изучение особенностей запаздывания в развитии функциональной архитектуры мозга при СДВГ и подтверждает, что запаздывание можно считать основной гипотезой этого дефицита.

А.А. Созинов

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Дефект фильтрации в начальном сегменте аксона в мышинной модели болезни Альцгеймера

Selective filtering defect at the axon initial segment in Alzheimer's disease mouse models. Xiaqin Sun, Yu Wu, Mingxue Gu, Zhuo Liu, Yuanlin Ma, Jun Li, and Yan Zhang. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P 14271–14276.

Считается, что болезнь Альцгеймера (БА) — это возрастное заболевание, характерное для поздних этапов жизни. И у пациентов с БА, и у мышей с моделью БА обнаруживается патология аксонов, включая набухание последних и патологическую аккумуляцию аксональных белков. Эти процессы связаны с дистрофией отростков и формированием амилоидных бляшек, характерных для данного заболевания. В развитии БА участвуют также микроРНК (miRNAs) — класс консервативных малых некодирующих РНК. Ранее было показано, что увеличение одной из них, miR-342-5p, подавляет экспрессию анкирина 3 (AnkG) — ключевого белка механизмов фильтрации цитоплазматических компонентов, направляемых в аксон, т.е. процессов происходящих в начальном сегменте аксона. В данной работе было исследовано, к чему приводит снижение экспрессии AnkG у трансгенных линий мышей с PS1 мутациями, моделирующими БА: APP/PS1, PS1ΔE9 и PS1-M146V. У носителей этих мутаций наблюдались изменения в расположении гиппокампальных нейронов при развитии, в переносе белков и в формировании субклеточной структуры начального сегмента аксона. Сниженная экспрессия белка AnkG в культуре гиппокампальных клеток, взятых у мышей с моделью БА приводит к недостаточной фильтрации в начальном сегменте аксона. При этом, в частности, происходит устранение больших макромолекул из аксона. Было показано, что в начальном сегменте аксона в культуре нейронов, взятых на 15 день эмбрионального развития или у новорожденных трансгенных мышей, в движения молекул наблюдается достоверно большее латеральное смещение, чем в культуре нейронов, взятых у мышей дикого типа. Дополнительная инъекция белка AnkG приводит к частичному восстановлению нормального движения. Микроинъекции miR-342–5p также приводят к восстановлению нормальной фильтрации молекул в начальном сегменте аксона. Оказалось также, что недостаток AnkG нарушает локализацию натриевых каналов в начальном сегменте аксона и удерживает белок NR2B в соматодендритных частях клетки. Интересно, что избыточная экспрессия AnkG улучшает когнитивные возможности APP/PS1 мышей, хотя и лишь на определенной стадии развития. Так, в возрасте 12 и 18 месяцев трансгенные мыши обнаруживают (согласно тесту водного лабиринта Морриса) дефекты пространственного обучения и пространственной памяти, и эти проблемы можно исправить введением AnkG, однако избыточная экспрессия AnkG (введенного с помощью аденовируса) в возрасте 18 месяцев уже не приводит к положительным сдвигам в когнитивной сфере. Итак, белок AnkG, ответственный за процесс фильтрации в начальном сегменте аксона у нейронов, играет заметную роль в развитии патологии БА. Поскольку начальный сегмент аксона связан с формированием потенциала действия, а белок NR2B связан с синаптической передачей, можно предположить, что нарушения этих процессов и приводят к функциональной патологии нейронов мозга, пораженного болезнью Альцгеймера.

О.Е. Сварник

## Общий нейронный код сходного сознательного опыта у разных индивидуумов

A common neural code for similar conscious experiences in different individuals. Lorina Naci, Rhodri Cusack, Mimma Anello, Adrian M. Owen. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P 14277–14282.

Хотя во многих ситуациях большинство людей ведет себя сходным образом, и можно предполагать, что все они испытывают одни и те же сознательные состояния, у нас нет иного доступа к сознательному опыту других, кроме как через их вербальные отчеты. Интерпретация человеческого сознания на основе регистрируемой мозговой активности, без обращения к поведению или вербальным отчетам, является одной из наиболее сложных и интересных задач современной нейробиологии. Пациенты, находящиеся в сознании, но не способные говорить или делать что-либо, часто не могут сообщить о своем сознательном опыте другим людям, и при этом иногда бывает даже невозможно решить, находятся ли они в сознании. В настоящей работе исследуется, существует ли общий нейронный код, лежащий в основе сходного сознательного опыта, и можно ли при отсутствии внешней деятельности декодировать такой опыт. Испытуемым показывали короткий, но захватывающий фильм А. Хичкока, изображающий реальные события, поскольку такая стимуляция могла вызвать у разных людей сходный сознательный опыт. Методом функциональной магнитно-резонансной томографии были установлены общие для всех испытуемых нейронные корреляты. С помощью другой группы испытуемых были выявлены те моменты фильма, которые требуют большой нагрузки исполнительных функций. Они просматривали фильм, и в ходе этого должна была в ответ на предъявление некоторых стимулов нажимать на клавишу. Таким образом проводился непрерывный мониторинг уровня загрузки сознания фильмом, поскольку предполагалось, что максимальная нагрузка на исполнительные функции, будет вызывать у испытуемых замедление реакции. Затем использовалось статистическое параметрическое картирование для соотнесения количественных параметров исполнительной нагрузки фильма и изменений активности мозга во времени. Оказалось, что у здоровых испытуемых ключевые моменты фильма вызывали синхронизированную активность мозга во фронтальной и теменной корковых областях, про которые известно, что они участвуют в исполнительных функциях. Чтобы подтвердить дополнительно, что модуляции фронтальной и теменной активности отражают общий осознаваемый опыт, была разработана система качественного измерения субъективного опыта. Еще одну группу испытуемых просили оценивать каждые 2 секунды уровень тревожности фильма. Оказалось, что моменты активности в этих областях мозга можно предсказать на основе сходных качественных переживаний ключевых моментов фильма, и, следовательно, синхронизация активности мозга у разных людей может лежать в основе их сходного сознательного переживания. Такой же подход был использован у двух пациентов с повреждением мозга и находящихся в вегетативном состоянии. Это помогло выяснить, что один из пациентов, очевидно, был в сознании, поскольку активность его мозга в реальном времени была сходна с той, которая наблюдалась у здоровых испытуемых при просмотре фильма. Результаты исследования помогают лучше понять основы человеческого сознания и интерпретировать сознательный опыт в отсутствие внешней поведенческой активности.

О.Е. Сварник

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Летальность при гемолизе связана с активацией гемом инфламмосомы

Hemolysis-induced lethality involves inflammasome activation by heme.  
Fabianno F. Dutra, Let cia S. Alves, Danielle Rodrigues, Patricia L. Fernandez, Rosane B. de Oliveira, Douglas T. Golenbock, Dario S. Zamboni, Marcelo T. Bozza. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. E4110–E4118.

Гемолиз приводит к высвобождению гема—Fe-связывающего компонента гемоглобина, который обладает про-оксидантным, цитотоксическим и воспалительным действием и играет ключевую роль в патогенезе малярии, сепсиса и серповидно-клеточной анемии. Гем индуцирует секрецию интерлейкина IL-1 $\beta$ , для созревания которого необходима сборка инфламмосомы—комплекса белков в цитозоле иммунных клеток, который содержит каспазу-1. Действие гема зависит от активных форм кислорода (ROS) и тирозин-киназы селезенки (Syk). К секреции IL-1 $\beta$  приводит активация инфламмосомы NLRP3, которая содержит нуклеотид-связывающий домен и богатые лейцином повторы. Активация NLRP3 индуцируется оттоком K<sup>+</sup>, генерацией ROS и фосфорилированием Syk. В данной работе с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) и вестерн-блота показано, что гем вызывает в макрофагах секрецию IL-1 $\beta$  и активацию каспазы-1 *in vitro* и *in vivo* через активацию NLRP3. Для исследования были использованы макрофаги костного мозга (BMM) из клеточной культуры, предварительно обработанные липополисахаридами бактерий, и перитонеальные тиогликолат-индуцированные макрофаги мышей. Гем не вызывал секрецию IL-1 $\beta$  в макрофагах с дефицитом NLRP3. При индукции гемом или АТФ высокая внеклеточная концентрация K<sup>+</sup>, подавляющая отток K<sup>+</sup> из клетки, ингибировала активацию инфламмосомы и секрецию, но не влияла на генерацию митохондриальных ROS (mtROS). Методом проточной цитометрии показано, что при дефицитах Syk и НАДФН-оксидазы-2 (NOX2) подавлялись гем-индуцированные mtROS. Блокирование mtROS с помощью MitoTEMPO или антиоксидантов подавляло секрецию IL-1 $\beta$ . На секрецию не влияли эндоцитоз или зосомальный транспорт, а также путь АТФ и пуриnergического рецептора P2X7 и клеточная смерть. Показано, что IL-1 $\beta$  и каспаза-1 не секретировались при отсутствии железа в порфириновом кольце гема, при замещении его на кобальт или в присутствии хелатора, а также при стимуляции Fe<sup>2+</sup> и Fe<sup>3+</sup> макрофагов мышей дикого типа и с дефицитами гем-оксигеназы-1 и ферритина. Дефицит компонентов инфламмосомы или деплетирование макрофагов уменьшали мобилизацию нейтрофилов при инъекции в брюшную полость гема или лизата эритроцитов и снижали летальность в животной модели воспаления. По итогам исследования, авторы предлагают модель, в которой гем и скоординированный атом железа активируют в макрофагах инфламмосому, вызывающую секрецию IL-1 $\beta$ , вызывающего воспаление и летальный исход при гемолизе. Для активации NLRP3 необходимы mtROS и отток K<sup>+</sup>, а активность Syk и NOX2 приводит к генерации mtROS. Остается открытым вопрос о пути активации гемом Syk и NOX2. Полученные данные указывают на сильное влияние макрофагов, инфламмосомы и IL-1 $\beta$  на вероятность летального исхода при гемолизе; следовательно, понимание молекулярных механизмов, опосредующих влияние гема, поможет выявить новые мишени для лекарств от болезней, связанных с гемолизом.

В.Н. Колядко

## Индукцируемый старением интерферон-I-зависимый ответ в сосудистом сплетении нарушает функцию мозга

Aging-induced type I interferon response at the choroid plexus negatively affects brain function. Kuti Baruch et al. Science. Vol. 346. No 6205. P. 89–93.

Когнитивная дисфункция при старении обусловлена факторами, синтезируемыми как в головном мозге, так и вне него. Посредником между мозгом и системой кровообращения является сосудистое сплетение — слой эпителия, производящего спинномозговую жидкость. В связи с этим, изучение механизмов возрастных нарушений функции сосудистого сплетения важно для разработки методов лечения когнитивной дисфункции. Методами количественной ПЦР и иммуногистохимического окрашивания, авторы исследования выявили повышенный уровень экспрессии интерферон-I-зависимых генов в сосудистом сплетении стареющих мышей (возрастом 22 месяцев), что характерно и для стареющего мозга человека. Экспрессия интерферон-II-зависимых генов у этих мышей, напротив, была подавлена. Для определения агентов, воздействующих на экспрессию генов в сосудистом сплетении, хирургическим путем объединяли системы кровообращения молодых и старых мышей. Показано, что экспрессия интерферон-I-зависимых генов при подключении кровообращения мыши из противоположной возрастной группы не изменяется, тогда как на экспрессию интерферон-II-зависимых генов повлиять таким образом реально. В частности, у молодых мышей подавлялась экспрессия некоторых генов, отвечающих за физиологический вход лейкоцитов в спинномозговую жидкость через сосудистое сплетение. Однако уровень экспрессии интерферон-II-зависимого *sccl11*, гена хемокина, нарушающего нейрогенез в мозге, был повышен у молодых мышей при подключении кровеносной системы стареющих и не изменялся в противоположном случае. Обработка первичной культуры эпителия сосудистого сплетения молодых мышей спинномозговой жидкостью стареющих животных вызвала интерферон-I-зависимый ответ. Следовательно, равновесие между антагонистическими интерферон-II- и интерферон-I-зависимой программами экспрессии генов регулируется факторами не только крови, но и спинномозговой жидкости. Блокирование сигнальной системы интерферона-I в стареющем мозге частично восстанавливало когнитивную функцию и нейрогенез в гиппокампе, благодаря восстановлению интерферон-II-зависимой активности сосудистого сплетения. У мышей с нокаутом компонентов сигнальной системы интерферона-II, напротив, был подавлен нейрогенез в гиппокампе, нарушалась память и способность ориентироваться в пространстве. Обработка эпителия сосудистого сплетения *in vitro* интерфероном- $\beta$ —важнейшим интерфероном I типа—привела к подавлению экспрессии генов *bdnf* и *igff*, необходимых роста и дифференцировки нейронов. Однако нейтрализация интерферона-I антителами к его рецептору *in vivo* у старых мышей восстанавливала экспрессию этих генов до уровня молодых мышей. В связи с противовоспалительным действием интерферонов, интерферон-I-зависимая экспрессия генов в сосудистом сплетении, вероятно, является физиологическим механизмом защиты от связанных со старением воспалительных процессов, однако, избыточное действие этой системы подавляет активность интерферона-II и приводит к различным патологиям. Результаты исследования могут быть применены для разработки методов устранения когнитивной дисфункции и других патологий нервной системы при старении.

А.Л. Братцева



# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Локальная сеть хемокинов, вырабатываемых макрофагами, поддерживает защитный пул резидентных CD4-положительных клеток памяти

A local macrophage chemokine network sustains protective tissue-resident memory CD4 T cells. Norifumi Iijima, Akiko Iwasaki. Science. 2014. Vol. 346. No 6205. P. 93–98.

Известно, что CD8-положительные резидентные Т-клетки памяти (TRM) способны противостоять вирусной инфекции более эффективно, чем циркулирующие CD8-положительные Т-лимфоциты, однако задействуют их для своего функционирования. Значительно меньше известно о резидентных CD4-положительных клетках памяти, которые в отличие от CD8-положительных TRM клеток, способны циркулировать по кровеносной системе для борьбы с вирусной инфекцией. Интравагинальная иммунизация негативным по тимидинкиназе (ТК-) штаммом вируса простого герпеса (HSV-2 — *herpes simplex virus-2*) вызывала полную защиту от повторной инъекции вирусом HSV-2 дикого типа. Этот защитный эффект требует участия CD4-положительных Т-клеток, которые секретируют интерферон-гамма, фактор некроза опухолей-альфа (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкин-2 и несли Т-клеточный рецептор- $\alpha\beta$  (TCR- $\alpha\beta$ ), но не требует участия CD8-положительных Т-клеток и В-лимфоцитов. В настоящей работе авторами для выяснения механизмов функционирования CD4-положительных TRM клеток была создана мышьяная модель генитального герпеса. С использованием парабиотических мышей было показано, что CD4-положительные TRM клетки памяти хозяина обнаруживаются, в основном, в кластере лимфоцитов памяти (MLC — *memory lymphocyte cells*). Фенотип CD4-положительных TRM клеток памяти был сходен с таковым CD8-положительных TRM клеток памяти по антигенному составу (CD62L<sup>-</sup>, CD44hi, CD11a<sup>+</sup>, CD69<sup>+</sup>, CD49d<sup>+</sup>, CCR7). Для поддержания пула CD4-положительных TRM клеток памяти в вагине и для сопротивления инфекции требовалось взаимодействие этих клеток с хемокином CCL5, секретируемым клетками кластера MLC, преимущественно, макрофагами. Результаты, полученные авторами в настоящей работе, позволяют сделать предположение о том, что пул CD4-положительных TRM клеток памяти поддерживается по типу положительного обратного эффекта, по которому стимуляция CD4-положительных TRM клеток макрофагами приводит к снижению секреции интерферона-гамма, что, в свою очередь, индуцирует синтез хемокинов, таких как CCL5. Все это обуславливает удержание Т-клеток в кластере MLC. Таким образом, результаты, полученные в настоящей работе, подчеркивают особую роль резидентных Т-клеток памяти в противовирусной защите от инфекции, вызванной вирусом простого герпеса HSV-2. Циркулирующие Т-лимфоциты оказываются неспособными достичь во время слизистой оболочки гениталий. Противовирусная защита, обеспечиваемая циркулирующими CD4-положительными Т-лимфоцитами, оказывается неполной и запоздалой. Предсуществующие CD4-положительные TRM клетки, локализованные в MLC, обеспечивают быструю противовирусную защиту при повторной инъекции вируса и подавление репликации еще до распространения вируса по всему организму и до достижения им нервной системы. Эти результаты сходны с теми, которые были получены при исследовании заражения человека вирусом HSV-2 или *Chlamydia trachomatis*. Следовательно, вакцины, разрабатываемые для лечения вирусных инфекций у человека, передаваемых половым путем, должны быть основаны на создании пула резидентных Т-клеток памяти.

Н.Т. Молдогазиева

## Клетки памяти CD8<sup>+</sup>-Т в коже мышей включают оперативный ответ на внедрение патогенов, распространяющийся на всю ткань

Skin-resident memory CD8<sup>+</sup>-T cells trigger a state of tissue-wide pathogen alert. Silvia Ariotti et al. Science. Vol. 346. No 6205. P. 101–105.

Патоген-специфичные тканевые Т-клетки памяти сохраняются в нелимфоидных тканях для создания быстрого ответа на повторную инфекцию тем же патогеном, поэтому перспективными выглядят те методы вакцинации, которые позволяют создать пул тканевых клеток памяти в участках, зараженных патогенами. Однако механизм, лежащий в основе описанной выше иммунной реакции, окончательно не установлен. В данном исследовании было показано, что активированные клетки памяти оказывают существенное влияние на локальные участки ткани, активируя таким образом антибактериальные и противовирусные гены. Для исследования защиты тканей Т-клетками памяти, пул таких клеток был создан у мышей путем подкожной вакцинации ДНК. Ранее этим мышам ввели GFP-маркированные CD8<sup>+</sup>-Т-клетки, специфичные к пептиду вируса простого герпеса—гликопротеину В. Через несколько недель участки кожи, содержащие клетки памяти, были подвергнуты воздействию гликопротеина В или же инфицированы вирусом простого герпеса. Иммуногистохимический анализ кожи мышей с пулом тканевых Т-клеток памяти в сравнении с контрольными мышами через 9 часов после инфекции или введения пептида не выявил различий в инфильтрации макрофагов, специфичных к пептиду Т-клеток памяти и CD3-клеток между этими воздействиями, однако введение пептида вызвало некоторое повышение содержания нейтрофилов. Введение гликопротеина В (или пептида-производного овальбумина) вызвало активацию тканевых Т-клеток памяти, специфичных к этим агентам, повлекшую за собой индукцию ряда генов, причем изменения характера экспрессии генов в этих двух случаях тесно коррелировали. Таким образом, активация тканевых Т-клеток памяти быстро приводит к изменениям транскриптома ткани еще до привлечения существенного количества иммунных клеток. Всего было обнаружено 89 таких индуцируемых генов. Часть из них активировалась уже через 3 часа после введения антигена. Большинство генов более эффективно активировались при введении пептида, остальные (в основном, те, которые кодируют хемокины и цитокины и связаны с врожденным иммунитетом) более эффективно индуцировались вирусной инфекцией. Анализ регуляции транскрипции этих генов показал, что основным фактором, контролирующим их экспрессию, является интерферон- $\gamma$ . При активации тканевых Т-клеток памяти повышается уровень экспрессии индуцируемого интерфероном трансмембранного белка IFITM3, что согласуется с наблюдениями авторов. Для исследования роли активации тканевых Т-клеток памяти в защите от патогена без распознавания антигена, эти клетки были активированы пептидом, и через 9 часов тот же участок кожи был инфицирован вирусом простого герпеса. Микроскопический анализ на 1 день после инфекции и макроскопический — на 3 день выявили менее существенные повреждения тканей у мышей с тканевыми Т-клетками памяти, чем у мышей без такого пула. Следовательно, активация этих клеток является механизмом быстрой реакции на внедрение патогенов, не связанной с распознаванием антигена. Результаты исследования объясняют механизм действия вакцин, создающих пул тканевых клеток памяти, и говорят о существовании быстрого иммунного ответа.

А.Л. Братцева

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Зависимые от пола родителей аллельные ассоциации в 106 локусах, ответственных за наступление возраста менархе

Parent-of-origin-specific allelic associations among 106 genomic loci for age at menarche. John R. B. Perry, Felix Day, Cathy E. Elks, Patrick Sullem, Deborah J. Thompson, et al. Nature. 2014. Vol. 514. No 7520. P. 92–99.

Возраст наступления менархе является маркером половой зрелости у женщин. Он варьирует в достаточно широких пределах и является генетически наследуемым признаком, ассоциированным с риском сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета II-го типа, ожирения, рака молочной железы. Исследования нарушений наступления возраста половозрелости у человека, а также осуществленные с использованием моделей животных продемонстрировали важную роль гормональной регуляции со стороны гипоталамо-гипофизарной системы в этом процессе. Однако молекулярные механизмы, лежащие в основе этого явления, а также риска возникновения заболеваний, связанных с редкими нарушениями наступления половозрелости, остаются не выясненными. Ранее авторами у 49427 женщин было выявлено около 25000 точечных нуклеотидных полиморфизмов (СНИПов) или их прокси-маркеров, показавших суб-полногеномные ассоциации ( $P < 0,0022$ ). В настоящей работе с использованием полногеномных исследований, а также индивидуального генотипирования 182416 женщин европеоидной расы авторами с высокой степенью достоверности ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) было выявлено 123 сигнала в 106 локусах генома, ассоциированных с возрастом наступления менархе. Было выявлено также много локусов, ассоциированных с другими признаками половозрелости у обоих полов (девочек в возрасте 10–12 лет и мальчиков в возрасте 12–15 лет) и существенное перекрытие между генами, ответственными за индекс массы тела и возникновение заболеваний, включая редкие патологии наступления половозрелости. Сигналы менархе особенно часто локализовывались в импринтированных участках трех локусов (*DLK1-WDR25*, *MKRN3-MAGEL2* и *KCNK9*), что демонстрирует наличие зависимых от пола родителя ассоциаций, в соответствии с известными принципами экспрессии аллелей только от одного из родителей. Два независимых сигнала локализовались в участке хромосомы 14q32, содержащем реципрокно импринтированные гены *DLK1* и *MEG3*, экспрессирующих аллели от отца или от матери, соответственно, и связанных с торможением роста или преждевременным половым созреванием в результате дисомии по 14 хромосоме. Другой сигнал локализовался в импринтированном участке, ответственном за возникновение синдрома Прадера-Вилли, обусловленного делецией в участке хромосомы 15q11-13, приводящего к гипогонадотропному гипогонадизму. Еще один сигнал локализовался в интроне гена *KCNK9*, экспрессирующего материнские аллели в мозге человека и мыши. И, наконец, два остальных сигнала не проявляли экспрессии ни материнских, ни отцовских аллелей. Авторами выявлены новые молекулярные механизмы, лежащие в основе передачи сигналов, регулирующих процесс наступления половозрелости. Показано, что пути передачи сигнала инициируются взаимодействием млигандов с ядерными рецепторами с вовлечением рецептора ретиноевой кислоты и рецептора гамма-аминомасляной кислоты B2. Данные, полученные авторами, позволили выявить генетическую архитектуру, включающую, по крайней мере, сотни общих аллельных вариантов, координирующих наступление возраста половой зрелости

Н.Т. Молдогазиева

## Рост опухоли в соответствии с неавтономным механизмом обеспечивает субклональную гетерогенность

Non-cell-autonomous driving of tumour growth supports sub-clonal heterogeneity. Marusyk A., Tabassum D.P., Altrock P.M., Almendro V., et al. Nature. 2014. Vol. 514. No 7520. P. 54–70.

Долгое время считалось, что развитие опухоли представляет собой последовательную смену генетически однородных популяций клеток. Согласно недавним исследованиям, популяции опухолевых клеток не являются однородными: в них наблюдается субклональная гетерогенность по драйверной мутации. Механизмы, позволяющие нескольким субклонам существовать совместно, а также медицинские последствия этого явления, пока изучены недостаточно. Многие онкогенные мутации обуславливают появление клеточно-автономной (cell-autonomous) пролиферации клонов и, как следствие, их экспансию. В то же время, скорость пролиферации ограничена условиями клеточного окружения, изменение которых происходит посредством неавтономных («non-cell-autonomous») факторов, таких как цитокины и металлопротеиназы. Неизвестно, позволяет ли секреция данных факторов побеждать в одном клоном в конкуренции с другими. В работе исследовалось влияние субклональной гетерогенности на опухолевый фенотип и скорость экспансии индивидуальных субклонов. Клеточную экспансию анализировали на группе из 18 субклонов, гиперэкспрессировавших по одному типу цитокина. Анализ субклонов по морфологии, скорости пролиферации и васкуляризации показал, что только гиперэкспрессия цитокинов *CCL5* и *IL11* приводила к увеличению скорости роста опухоли. Экспансия субклонов (кроме субклонов, секретировавших *CCL5* и *IL11*) не приводила к увеличению опухоли. Только гиперэкспрессия *IL11* приводила к росту опухоли посредством неавтономного механизма. Моноклональные опухоли заметно уступали поликлональным опухолям по скорости роста; наличие метастазов было характерно для поликлональных опухолей, но не для моноклональных. Отсутствие *IL-11* секретирующих клеток приводило к остановке роста поликлональных опухолей. Эксперименты показали, что неавтономная стимуляция пролиферации посредством *IL11* является необходимым и достаточным условием роста опухоли. Опухоли, представленные только *FIGF*-секретирующими клетками, были единственными моноклональными новообразованиями, для которых характерно кровотечение и экссудация. Сосуществование *IL11*- и *FIGF*-секретирующих клеток приводило к изменению опухолевого фенотипа. Опухоли, образованные *IL11*-секретирующими клетками проявляли повышенную васкуляризацию и большую дисперсность организации коллагена. Итак, влияние *IL11* на рост опухоли напрямую обусловлено изменением клеточного микроокружения. Математическая модель, представленная в данной работе, позволяет предсказать динамику численности клеток субклонов, образующих опухоль. Согласно результатам моделирования, элиминация *IL11*-секретирующих клеток опухоли способна привести к исчезновению субклональной гетерогенности; следовательно, существует возможность остановки роста опухоли вследствие доминирования быстро растущей популяции клеток над популяцией, поддерживающей оптимальные для роста условия микроокружения клеток. Большое значение имеет также зависимость клонового разнообразия опухолевых клеток от присутствия клонов, обеспечивающих неавтономный механизм роста опухоли.

Р.А. Марыгин

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Длинная некодирующая РНК защищает сердечную мышцу от патологической гипертрофии

A long noncoding RNA protects the heart from pathological hypertrophy. Pei Han, Wei Li, Chiou-Hong Lin, Jin Yang, Ching Shang, Sylvia T. Nurnberg, Kevin Kai Jin, Weihong Xu, Chieh-Yu Lin, Chien-Jung Lin, Yiqin Xiong, Huan-Chieh Chien, Bin Zhou, Euan Ashley, Daniel Bernstein, Peng-Sheng Chen, Huei-Sheng Vincent Chen, Thomas Quertermous, Ching-Pin Chang. Nature. 2014. Vol. 514. No 7520. P. 102–106.

Роль длинных некодирующих РНК (long noncoding RNA, lncRNA) в физиологии сердца человека до последнего времени оставалась неясной. В данной работе американские биологи идентифицировали группу таких РНК, являющихся продуктами транскрипции одного из генов миозина и предположительно связанных с патогенезом некоторых сердечных заболеваний. Их полное название — РНК-транскрипты, ассоциированные с тяжелой цепью миозина (myosin heavy-chain-associated RNA transcripts, сокращенно Myheart или Mhrt). Эти РНК — довольно длинные: например, у мыши самая распространенная разновидность Mhrt-РНК имеет длину 779 нуклеотидов (так называемая, Mhrt779). Никаких белков Mhrt-РНК не кодируют, тем не менее они специфичны для сердца, причем именно для сердечной мышцы — миокарда (но не для эндокарда и эпикарда). В сердцах здоровых взрослых людей их концентрация достаточно высока, однако при патологическом стрессе транскрипция Mhrt-РНК подавляется в результате локального изменения укладки хроматина с участием репрессорных белков. Между тем, Mhrt-РНК сама является одним из факторов ремоделирования хроматина, а именно, антагонистом белка Brg1, который активируется при стрессе. В норме Mhrt-РНК препятствует связыванию Brg1 с ДНК, специфически связываясь с хеликазным доменом этого белка. При заблокированном хеликазном домене функционирование белка-репрессора невозможно, и затормозить транскрипцию каких-либо генов он не может. Иными словами, в норме Mhrt-РНК осуществляет конкурентное ингибирование белка-репрессора Brg1, а при стрессе активность белка Brg1 повышается и обратная связь между ним и Mhrt-РНК становится положительной: подавление синтеза Mhrt-РНК повышает активность Brg1, а тот, ремоделируя хроматин, подавляет синтез Mhrt-РНК еще сильнее. В результате развивается болезнь — кардиомиопатия. У подопытных мышей, у которых искусственно вызвали это расстройство, наблюдались гипертрофия миокарда с одновременным фиброзом (т. е. разрастанием соединительной ткани), и патологическое расширение левого желудочка. Однако у трансгенных мышей с искусственно повышенным уровнем Mhrt779 все компоненты этого расстройства были выражены гораздо слабее, поскольку таким образом удалось разорвать положительную обратную связь. Итак, Mhrt-РНК можно рассматривать как природные ингибиторы развития кардиомиопатии. Выяснение этого, несомненно, будет способствовать пониманию механизмов сердечных заболеваний, а в перспективе и разработке новых методов их лечения. Не исключено даже, что сама РНК (химически модифицированная) будет использоваться как лекарственный препарат — кардиопротектор. Кроме того, теперь описан новый механизм участия длинных некодирующих РНК в регуляции работы генов — включение в петлю обратной связи с конкурентным ингибированием.

С.А. Ястребов

## Рецептор нейротрофического фактора RET регулирует выживаемость и функцию гемопоэтических стволовых клеток

The neurotrophic factor receptor RET drives haematopoietic stem cell survival and function. Diogo Fonseca-Pereira, Silvia Arroz-Madeira, Mariana Rodrigues-Campos, Ines A. M. Barbosa, Rita G. Domingues, Teresa Bento, Afonso R.M. Almeida, Helder Ribeiro, Alexandre J. Potocnik, Hideki Enomoto, Henrique Veiga-Fernandes. Nature. 2014. Vol. 514. No 7520. P. 98–101.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (HSC) является эффективным методом лечения при различных заболеваниях. Покоющиеся HSC под воздействием физиологических факторов способны дифференцироваться и самообновляться. Однако механизмы, регулирующие гомеостаз и функцию этих клеток мало изучены. Ранее было показано, что вегетативные нервы тесно связаны с HSC, поэтому регуляция может осуществляться схожими механизмами. Нейротрофические факторы, необходимые для функционирования нейронов, включают семейство GDNF лигандов (GFL), которые действуют через RET тирозин киназный рецептор в нейронах, почках и лимфоидных клетках. Используя метод RT-qPCR, авторы статьи определили экспрессию канонического GFL рецептора RET в (Lin<sup>-</sup> Sca1<sup>+</sup> cKit<sup>+</sup>) LSK (ранняя форма HSC) зародышевых клетках печени. По сравнению с миелоидными предшественниками, клетки LSK имели высокие уровни экспрессии Ret и его корецепторов Gfra1, Gfra2, Gfra3. Экспрессия Ret была высокой в HSC (Lin<sup>-</sup> Sca1<sup>+</sup> cKit<sup>+</sup> CD150<sup>+</sup> CD48<sup>-</sup>), в то время как мультипотентные клетки-предшественники экспрессировали этот ген слабо. Было установлено, что клетки, способствующие выживаемости HSC, экспрессировали RET лиганды, такие как GDNF, NRTN и ARTN. Чтобы проверить, действительно ли важны RET для выживаемости HSC, авторы создали мутантных Ret<sup>-/-</sup> мышей. У эмбрионов трансгенных мышей наблюдалось пониженное количество LSK клеток, а у Ret дефицитных LSK клеток повышался апоптоз, и снижалось количество HSC с нормальным клеточным циклом. Чтобы проследить судьбу Ret<sup>-/-</sup> предшественников, исследователи произвели мышам трансплантацию HSC. Клетки Ret<sup>-/-</sup> давали значительно меньше потомков при трансплантации по сравнению с контролем. Анализ костного мозга показал малое количество LSK клеток донора. После вторичной пересадки клеток костного мозга обнаруживалось низкое содержание Ret<sup>-/-</sup> клеток в крови. Установлено также, что Ret<sup>-/-</sup> LSK клетки имеют пониженные уровни экспрессии Bcl2 и Bcl2l1, что является следствием недостаточного фосфорилирования p38/MAP-киназы и нарушения активации CREB. Ретровирусная трансдукция показала, что уровни экспрессии Bcl2 и Bcl2l1 в Ret<sup>-/-</sup> LSK клетках быстро восстанавливались при активации Ret. Повышение экспрессии Bcl2 и Bcl2l1 было достаточным, чтобы восстановить функцию LSK клеток при трансплантации. Культивирование *in vitro* HSC, выделенных с помощью FACS (fluorescence-activated cell sorting) позволило доказать, что RET сигналы способствуют экспансии HSC. Добавление GFL повышало экспансию HSL *ex vivo*. Кроме того клетки HSC, обработанные GFL, лучше приживались при трансплантации. Таким образом, авторы установили, что HSC и нейроны регулируются схожими механизмами. Нейротрофические факторы, воздействующие напрямую на RET рецептор, улучшают выживаемость и экспансию HSC, а также повышают эффективность стволовых клеток при трансплантации *in vivo*. Результаты исследования говорят о перспективности изучения влияния RET агонистов на HSC.

И.Н. Шандарин

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Дифференцировка лейкемических клеток, вызванная повреждением ДНК, может выступать как барьер против рака

DNA-damage-induced differentiation of leukaemic cells as an anti-cancer barrier. Margarida A. Santos, Robert B. Faryabi, Aysegul V. Ergen, Amanda M. Day, Amy Malhowski, Andres Canela, Masahiro Onozawa, Ji-Eun Lee, Elsa Callen, Paula Gutierrez-Martinez, Hua-Tang Chen, Nancy Wong, Nadia Finkel, Aniruddha Deshpande, Susan Sharrow, Derrick J. Rossi, Keisuke Ito, Kai Ge, Peter D. Aplan, Scott A. Armstrong, Andre Nussenzweig. Nature. 2014. Vol. 514. No 7520. P. 107–111.

Мутация гена гистон-метил-трансферазы (MLL) вызывает развитие лейкемии с крайне неблагоприятным прогнозом. Самообновление — отличительная черта как стволовых так и раковых клеток. Поскольку у нормальных гемопоэтических стволовых клеток регенеративные возможности ограничены накоплением активных форм кислорода (АФК) и повреждением ДНК, авторы предположили, что подобные механизмы могут подавлять самообновление лейкемических клеток и злокачественный гемопоэз. Показано, что ген MLL4 (онкосупрессор) регулирует активность стволовых клеток и способствует прогрессированию острой миелоидной лейкемии, вызванной MLL-AF9 онкогеном. Делеция MLL4 методом Cre-Lox-рекомбинации повышает уровни гемопоэтических стволовых клеток (HSC) и LSK клеток, а также способствует миелоидной дифференцировке лейкозных бластов, что препятствует развитию острой миелоидной лейкемии у облученных мышей. Ген MLL4 выполняет свои функции, регулируя антиоксидантные гены. Анализ GSEA показал, что при дефиците MLL4 подавляются те же гены, что и при дефиците транскрипционных факторов FoxO, связанных с резистентностью HSC к АФК. Данные проточной цитометрии показали, что MLL4<sup>-/-</sup> HSC имели повышенные уровни АФК и ДНК повреждений (измеренные по уровню фосфорилированного белка Kap1). Следовательно, дефекты MLL4<sup>-/-</sup> HSC связаны с накоплением эндогенных АФК и повреждением ДНК. Чтобы определить роль гена MLL4 в MLL1-AF9 индуцированной лейкемии, с помощью ретровируса вставили конструктор MLL1-AF9 в HSC костного мозга дикого типа и в MLL4<sup>-/-</sup> HSC. Инъекция облученным мышам клеток MLL1-AF9 дикого типа вызывала лейкемию, в то время как инъекция MLL1-AF9 MLL4<sup>-/-</sup> клеток ее не вызывала. Тем самым, авторы доказали, что миелоидная дифференцировка MLL-AF9 MLL4<sup>-/-</sup> клеток является результатом снижения активности антиоксидантных генов и что активность FOXO1/3/4 значительно снижается в MLL-AF9 MLL4<sup>-/-</sup> клетках, приводя к повышению АФК и повреждению ДНК. Ингибирование АФК или эктопическая экспрессия FOXO3 защищает ДНК MLL4<sup>-/-</sup> MLL-AF9 клеток от повреждений и тем ингибирует созревание миелоидных клеток. Установлено также, что опухолевые супрессоры ATM и BRCA1, защищающие ДНК от повреждений и окислительного стресса, блокируют дифференцировку MLL-AF9 клеток. После экзогенного повреждения ДНК рестриктазами наблюдалось увеличение транскриптов белка p21. Более того, отсутствие p21 при повреждении ДНК приводило к тому, что MLL-AF9 клетки были устойчивы к дифференцировке и ингибированию клеточного роста. Таким образом, MLL4, активируя транскрипционную программу повышения резистентности к АФК, способствует канцерогенезу, предотвращая дифференцировку лейкозных бластов.

И.Н. Шандарин

## Дисфункция дендритных клеток у пожилых мышей линии C57BL/6 приводит к нарушению активации натуральных киллеров и понижению резистентности к раку

Dysfunction of dendritic cells in aged C57BL/6 mice leads to failure of natural killer cell activation and of tumor eradication. Zhenhong Guo et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14199–14204.

При старении организма происходит уменьшение его устойчивости к бактериальным и вирусным антигенам и усиление канцерогенеза. Эти явления — следствия процесса, получившего название иммунологического старения. Ранее было показано, что в стареющем организме нарушается функционирование дендритных клеток (DC), макрофагов, Т-клеток и многих процессов, регулируемых ими (фагоцитоза, секреции цитокинов, презентации антигенов). Возрастные изменения приводят также к уменьшению числа и снижению цитотоксичности натуральных киллеров (NK), что было установлено на мышиных моделях. Известно, что важным этапом активации как врожденного, так и приобретенного иммунитета является взаимодействие DC и NK, однако до сих пор не было изучено влияние иммунологического старения на этот процесс. В данной работе для изучения влияния старения авторы выращивали очищенные NK и DC из селезенки молодых и старых мышей линии C57BL/6 в совместной культуре в присутствии полиинозиновой-полицитидиновой кислоты (poly I:C). Культивируя старые и молодые DC и NK в различных комбинациях, они обнаружили, что NK не различаются по способности секретировать IFN- $\gamma$ , однако в культуре со старыми DC как старые, так и молодые NK не активируются, и секреция IFN- $\gamma$  снижается. Активация NK добавлением IL-2 также не выявила различий между клетками из старых и молодых мышей. Неспособность старых DC активировать NK *in vivo* авторы подтвердили, инъецируя poly I:C в организм старых и молодых мышей с последующим измерением экспрессии CD69 и гранзима B. Чтобы объяснить различия в функционировании старых и молодых DC, в клетках были изучены наборы поверхностных маркеров и профиль генной экспрессии. Изучение поверхностных маркеров не выявило дифференциальной активации NK молодыми и старыми DC, однако наборы транскрибируемых генов у них значительно отличались. Авторы показали, что в старых клетках активны гены, связанные с репарацией ДНК, апоптозом и регуляцией клеточного цикла, в то время как в молодых DC — связанные с клеточной адгезией и формированием иммунных синапсов, что, по-видимому, является ключевым фактором в различной способности старых и молодых DC активировать NK. Уже было известно, что NK в организме старых мышей неспособны, в отличие от молодых, к элиминации вируса мышиной оспы, поэтому в данной работе изучалось, влияют ли возрастные изменения на эрадикацию NK-чувствительных опухолей. Оказалось, что в организме старых мышей эрадикация идет менее эффективно, чем в молодых, причем главной причиной является неспособность старых DC активировать NK. Ранее, при изучении проб крови человека было обнаружено, что всех доноров можно разделить на две группы по способности клеток DC активировать NK, однако связи с возрастом доноров в этих исследованиях установить не удалось. Одним из важнейших выводов из данной работы является то, что старение приводит к нарушению функции DC. Киллеры NK при этом не могут быть эффективно активированы старыми DC и теряют способность к уничтожению опухолевых клеток.

Е.П. Барыкин

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

## Образование кист в почках связано с нарушением внутриклеточного кальциевого сигналинга

Cyst formation following disruption of intracellular calcium signaling. Ivana Y. Kuo, Teresa M. DesRochers, Erica P. Kimmerling, Lily Nguyen, Barbara E. Ehrlich, David L. Kaplan. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14283–14288.

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (ADPKD) представляет собой наиболее распространенную причину появления заполненных жидкостью кист в почках. Процесс образования кист все еще изучен слабо. Предполагается, что к формированию кист приводит нарушение кальциевого сигналинга, вызываемое мутациями в генах таких белков, как полицистин-1 или -2 (PC1, PC2). Ранее было показано, что нокадаун PC1 приводит к усилению развития кист, однако изучение влияния PC2 или других Ca<sup>2+</sup>-сигнальных белков на этот процесс не проводилось. В данной работе исследовано влияние PC2 и различных изоформ рецептора инозитол-3-фосфата (InsP3R) на развитие ADPKD. Для этого были получены линии клеток почек LLC-PK1 с нокадауном по генам PC2, изоформам InsP3R типа 1 (InsP3R1) или типа 3 (InsP3R3), которые экспрессируются в почечном эпителии. Обнаружено, что нокадаун обеих изоформ InsP3R приводит к снижению кальциевого тока в ответ на добавление вазопрессина, но повышение экспрессии PC2 в 3–5 раз способно восстановить кальциевый ответ почти до базового уровня. Важно, что в контрольных клетках усиленная экспрессия PC2 приводит к значительному увеличению кальциевого ответа выше базового уровня. Вероятно, для формирования кальциевого ответа необходимо взаимодействие PC2 и InsP3R. Для того чтобы исследовать развитие кист на полученных линиях клеток LLC-PK1, авторы разработали методику культивирования этих клеток в 3D тканевой модели на гормон-содержащей среде. Клетки выращивали в течение 2, 4, 6 и 8 недель и производили мониторинг развития кист. Было установлено, что потеря PC2, InsP3R1 и InsP3R3 приводит к увеличению размера кист со временем, причем сильнее всего увеличивает размер и скорость роста кист нокадаун InsP3R1. В процессе развития в каждой кисте возникала полость, образование которой происходит при апоптотической гибели клеток кисты. Развитие кист при нокадауне разных изоформ InsP3R происходит по-разному. Чтобы установить причину этого явления, авторы изучали распределение изоформ InsP3R в клетках LLC-PK1 и в тканях почек мыши и человека. На клетках LLC-PK1 им удалось показать, что InsP3R1 локализуется на базолатеральной мембране, а InsP3R3—в цитоплазме. В некоторых частях нефрона как у мыши, так и у человека экспрессия InsP3R1 и InsP3R3 различается, причем в линии мышей с гаплонедостаточностью по PC2 распределение изоформ InsP3R было иным по сравнению с мышами линии C57BL/6. Ранее предполагалось, что являются связующим звеном между развитием ADPKD и полицистиновыми белками первичные реснички, поэтому в данной работе было проанализировано расположение ресничек на клетках в 3D тканевой культуре. Оказалось, что утрата ресничек происходит только в линиях клеток с нокадауном по InsP3R1, и развитие кист имеет место как при наличии, так и при отсутствии ресничек, но с разной скоростью. Таким образом, потеря внутриклеточных кальциевых каналов приводит к росту кист и коррелирует с потерей первичных ресничек. Эти результаты демонстрируют важность кальциевого сигналинга как фактора развития кист.

Е.П. Барыкин

## Анализ профиля убиквитинилирования выявляет дефекты регуляции эффекторных субстратов в клетках рака простаты с мутациями в белке SPOP

Prostate cancer. Ubiquitylome analysis identifies dysregulation of effector substrates in SPOP-mutant prostate cancer. Jean-Philippe P. Theurillat, Namrata D. Udeshi, Wesley J. Errington, Tanya Svinkina, Sylvan C. Baca, Marius Pop, Peter J. Wild, Mirjam Blattner, Anna C. Groner, Mark A. Rubin, Holger Moch, Gilbert G. Privé, Steven A. Carr, Levi A. Garraway. Science. 2014. Vol. 346. No 6205. P. 85–89.

Система убиквитинилирования может играть заметную роль в развитии раковых заболеваний. Например, в 8–14% случаев рака простаты и эндометрия обнаруживаются мутации в убиквитинлигазе SPOP. В случае рака простаты, мутации находятся в субстрат-связывающем кармане, и это может указывать на связь образования опухолей с нарушением связывания и убиквитинилирования определенных субстратов. В реферируемой работе изучались профили убиквитинилирования в иммортализованных клетках простаты, суперпродуцирующих SPOP дикого типа (SPOP-WT), две его мутантные формы (SPOP-MT), ассоциированные с раком простаты, а также формы с контрольным (пустым) вектором. Для этого, при помощи масс-спектрологии анализировали продукты трипсинолиза, содержащие глицин-глициловые остатки убиквитинилированных лизинов (K-ε-GG). Авторы обнаружили, что содержание K-ε-GG пептидов, принадлежащих белкам WIZ, SCAF1, GLYR1, DEK, TRIM24, G3BP1 и CAPRIN1, при экспрессии SPOP-MT было снижено более чем вдвое. При этом для белка DEK было наиболее выражено снижение интенсивности убиквитинилирования вместе с увеличением его содержания в клетках. Выяснилось, кроме того, что накопление DEK в SPOP-MT-экспрессирующих клетках связано с его стабилизацией. Дальнейшие исследования показали, что SPOP убиквитинилирует DEK, причем эта модификация носит характер мультимноубиквитинилирования. Белок DEK, имеющий мутации в заранее известном SPOP-связывающем мотиве (DEK-MT), не связывается с SPOP, а SPOP, в свою очередь, не способен регулировать DEK-MT в клетках. Таким образом, оказывается, что для модификации DEK белок SPOP должен непосредственно связаться с последним. Авторы продемонстрировали, что убиквитинилирование DEK, как и ожидалось, является сигналом к его деградации протеасомой. Мутации SPOP, ассоциированные с раком простаты, являются доминантными, т.е. проявляются в присутствии интактного SPOP. Этот эффект объясняется тем, что белки SPOP-MT могут образовывать как димеры, так и мультимеры с интактным SPOP, чем существенно снижают его способность связываться с DEK. Суперэкспрессия DEK и DEK-MT приводит к усилению инвазивного фенотипа клеток. По-видимому, DEK влияет на инвазивный фенотип, вызванный мутациями SPOP. Все мутации SPOP, ассоциированные с раком простаты (помимо SPOP-MT), приводили к дерегуляции DEK. В то же время, мутации SPOP, связанные с раком эндометрия, эффекта не оказывают. Аналогично DEK, содержание в клетках белков TRIM24 и NCOA3 повышалось при экспрессии мутантных SPOP. Вероятно, мутации SPOP нарушают убиквитинилирование целой группы субстратов, что и приводит к развитию рака.

А.П. Корепанов

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ ·

## Клиническая медицина

### Математическая модель почечного интерстициального фиброза

Mathematical model of renal interstitial fibrosis. Wenrui Hao, Brad H. Rovin, Avner Friedman. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14193–14198.

Волчаночный нефрит (Lupus nephritis) — мультисистемное аутоиммунное заболевание почек, возникающее вследствие скопления комплексов ауто-антител с ауто-антигенами в гломерулах (клубочках) почек и последующих воспалительных реакций. В статье представлен математический подход к описанию процесса развития этого заболевания от стадии тубулоинтерстициального воспаления до рубцевания (фиброза) тканей. Предложенная модель основана на дифференциальных уравнениях в частных производных типа «реакция-диффузия», учитывающая известные взаимосвязи в рассматриваемой сигнальной системе аутоиммунного процесса. Примечательно, что уравнениями одного и того же общего вида типа описывается и распространение клеток, и диффузия цитокинов (небольших пептидных информационных молекул). Различие заключается в специфических коэффициентах диффузии и функций источников для каждого компонента системы. Поскольку почечная ткань состоит из плотно упакованных параллельных канальцев и кровеносных сосудов. Авторы рассматривают задачу диффузии в плоскости поперечного этим каналам сечения, аппроксимированного в виде прямоугольной области, участка почечной коры площадью 2 см<sup>2</sup>. В модели предполагается, что воспаление начинается на небольшом участке внутри рассматриваемой прямоугольной области. Модельная область содержит кровеносные сосуды, которые представлены в модели сравнительно небольшими круглыми областями, размещенными в узлах периодической квадратной решетки. Эти сосуды, согласно модели, являются источником клеток макрофагов, и для описания миграции последних авторы используют метод усреднения дифференциального уравнения по периодической структуре кровеносных сосудов. Важно отметить, что наличие кровеносных сосудов учитывается только при описании динамики макрофагов, а для остальных компонентов системы эта неоднородность игнорируется. Функции источников в дифференциальных уравнениях модели описывают взаимодействия компонентов системы (в частности, формирование комплексов антиген-антитело и ингибирование отдельных реакций), а для клеток также учитывают хемотаксис и апоптоз. Результаты расчетов были сопоставлены с клиническими данными — биомаркерами, полученными из анализов мочи пациентов на разных стадиях заболевания. Одним из таких маркеров является соотношение концентраций белков MCP-1 и TGF- $\beta$ . Сравнение показало, что модель вполне удовлетворительно описывает динамику воспалительного процесса и может быть ключом к созданию неинвазивного метода диагностики этого заболевания. Более того, авторы с помощью модели показали, насколько эффективно лечение почечного интерстициального фиброза некоторыми из известных противовоспалительных или противофиброзных препаратов. Представленная модель позволит рассчитывать эффективную дозировку лекарств, а также разработать новые виды терапии, направленные на подавление ключевых сегментов воспалительного процесса.

А.В. Беляев

### Раннее распространение и разгар эпидемии ВИЧ-1 в человеческих популяциях

The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. Nuno R. Faria et al. Science. 2014. Vol. 346. No 39. P. 56–60.

По истечении более чем 30 лет после открытия ВИЧ-1 остаются неясными история возникновения, начало передачи, распространение и закрепление вируса в человеческих популяциях. СПИД является одним из самых серьезных инфекционных заболеваний в истории человечества и его возбудитель — ВИЧ — поразил более 75 миллионов людей. Исследования обезьян Африки выявило популяции шимпанзе в южном Камеруне, являющиеся носителями вируса иммунодефицита обезьян (SIV), наиболее тесно связанных с пандемическим распространением вируса (группой М). Филогенетические анализы образцов вирусов (в том числе самого раннего архивного образца ВИЧ-1), представленные в данном исследовании, указывают, что ВИЧ-1 группа М зародилась в Киншасе от общего предка группы в 1920 году распространилась в другие регионы, благодаря развитому судоходству и экспорту резины и слоновой кости. Около трети клонов вируса от их общего количества переключалось в соседний город Браззавиль, что объясняет высокое разнообразие группы М в данном регионе. Кроме того, активное распространение ВИЧ-1 наблюдалось в других городах Демократической Республики Конго (ДРК) и Республики Конго (РК) в 1937–1939 годах, что составило порядка 41% «экспорта» вируса из Киншасы. Потребовалось порядка десятка лет для распространения вируса в центральные и северные регионы ДРК (1946 год). Наибольшее распространение вируса наблюдалось в городах, непосредственно связанных речным судоходством с Киншасой. В свою очередь, распространение вируса из ДРК и РК, вероятно, происходило посредством железных дорог и экспорта алмазов в другие страны. В дальнейшем распространение первичного клона вируса из Киншасы снижалось, и порядка половины случаев распространения происходило из вторичных мест заражения, устанавливая тем самым географически неоднородное распределение подтипов ВИЧ. Авторы рассматривают увеличение числа больных ВИЧ в 50-60-ых годах как результат развития секс индустрии, увеличения количества ее клиентов и мало развитой стерильностью медицинских учреждений Африки. Другие обособленные передачи кросс-видов SIV человеку в бассейне реки Конго не привели к пандемии, и очаг заболевания по сей день ограничен Камеруном (группы О, N, P). При этом генезы подтипов вируса Ви С до сих пор не были неизвестны. Это говорит о том, что генетические факторы, специфичные для SIV предков ВИЧ-1, явились ключевыми при межвидовой передаче вируса и его дальнейшим распространением. Результаты исследования позволяют высказать предположение, что самый широко распространенный географически подтип вируса В также произошел от общего предка в Киншасе в 1944 году и получил свое распространение с возвращением гаитянских рабочих из Киншасы в Гаити в 1960 году, откуда вирус распространился в США. Подтип С составляет порядка 50% ВИЧ-1 инфекций в мире на настоящий момент. Филогенетическая реконструкция данного исследования позволяет предположить, что данный подтип возник в Мбужи-Майи, откуда он распространился на юг и восток с миграцией трудового населения. Данное исследование позволяет реконструировать раннюю динамику распространения ВИЧ-1 и подчеркивает роль социальных изменений и транспортных сетей в закреплении данного вируса в человеческих популяциях.

А.Ю. Ольховик

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Клиническая медицина

## Киназа фокальной адгезии клеток эндотелия повышает чувствительность опухолей к химиотерапии

Endothelial-cell FAK targeting sensitizes tumours to DNA-damaging therapy. Bernardo Tavora, Louise E. Reynolds, Silvia Batista, Fevzi Demircioglu, Isabelle Fernandez, Tanguy Lechertier, Delphine M. Lees, Ping-Pui Wong, Annika Alexopoulos, George Elia, Andrew Clear, Adeline Ledoux, Jill Hunter, Neil Perkins, John G. Gribben, Kairbaan M. Hodivala-Dilke. *Nature*. 2014. Vol. 514. No 7520. P. 112–116.

Устойчивость клеток к химиотерапии является серьезной проблемой при лечении рака. Как правило, причины этого явления исследуются непосредственно на опухолевых клетках. Однако в работе, проведенной британскими физиологами, выявлен новый механизм регуляции чувствительности к химиотерапии, связанный с клетками сосудистого эндотелия. Оказалось, что если в клетках эндотелия заблокировать определенный фермент, это резко повышает чувствительность к химиотерапии злокачественных опухолей нескольких типов. Повреждения ДНК, вызываемые в раковых клетках химиотерапевтическими препаратами, начинают гораздо хуже компенсироваться, и это способствует остановке роста опухоли. Интересно, что фермент, выключение активности которого вызывает такое действие, функционирует не в клетках самой опухоли, а именно в клетках нормального эпителия сосудов. Он называется киназой фокальной адгезии (focal adhesion kinase, FAK). У пораженных опухолями мышей, подвергнутых ингибированию киназы фокальной адгезии, химиотерапия доксорубицином во многих случаях быстро приводила к уменьшению опухоли, чего не наблюдалось в контрольных группах. Этот результат подкреплен клиническими наблюдениями, согласно которым низкая экспрессия гена киназы фокальной адгезии в клетках кровеносных сосудов положительно коррелирует с вероятностью полной ремиссии лимфомы человека, причем именно за счет повышения чувствительности к доксорубициновой химиотерапии. Показано, что выключение гена киназы фокальной адгезии не оказывает заметного влияния на функции самих кровеносных сосудов, зато усиливает апоптоз и ослабляет пролиферацию в скоплениях опухолевых клеток, особенно если они располагаются поблизости от сосудов. Этот эффект проявляется не только при химиотерапии, но и при радиотерапии — в околососудистых (периваскулярных) зонах размножение опухолевых клеток также заметно тормозится. По-видимому, в норме клетки эндотелия выделяют паракринные факторы, проявляющие защитное действие при повреждениях ДНК — а именно повреждения ДНК в опухолевых клетках и должны вызываться при лечении с помощью химиотерапии, так и радиотерапии. При ингибировании киназы фокальной адгезии выделение паракринных факторов прекращается, и защитный эффект исчезает. (В качестве паракринных факторов, очевидно, могут выступать цитокины.) Что касается киназы фокальной адгезии, то она является типичным регуляторным белком, участвующим во внутриклеточных сигнальных путях, в том числе связанных с транскрипцией ядерных генов. По всей вероятности, именно так в клетках эндотелия и регулируется экспрессия генов цитокинов, хотя во всех деталях механизма этого еще неизвестен. Но полученные результаты уже сейчас имеют клиническое значение. Они позволяют «выключать» тот способ защиты, который предоставляет опухолевым клеткам сам организм, причем, насколько можно судить, — без каких-либо вредных побочных эффектов для здоровья в целом.

С.А. Ястребов

## Излечение тяжелых случаев лихорадки Эбола у обезьян моноклональными антителами

Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with Zmapp. Xiangguo Qiu, Gary Wong, Jonathan Audet, Alexander Bello, Lisa Fernando, Judie B. Alimonti, Hugues Fausther-Bovendo, Haiyan Wei, Jenna Aviles, Ernie Hiatt, Ashley Johnson, Josh Morton, Kelsi Swope, Ognian Bohorov, Natasha Bohorova, Charles Goodman, Do Kim, Michael H. Pauly, Jesus Velasco, James Pettitt, Gene G. Olinger, Kevin Whaley, Bianli Xu, James E. Strong, Larry Zeitlin, Gary P. Kobinger. *Nature*. 2014. Vol. 514. No 7520. P. 47–53.

Вирус Эбола вызывает опаснейшую лихорадку, эпидемическая вспышка которой произошла в 2014 г. в Западной Африке. Между тем, вакцины от этой болезни не существует, и никакого лечения, кроме чисто симптоматического, пока не разработано. Из разнообразных попыток создать специфическое лечение лихорадки Эбола, обнадеживающие результаты до сих пор дали только методы, основанные на применении антител. Впрочем, вирус Эбола поражает не только человека: к нему восприимчивы некоторые обезьяны (например, зеленые мартышки и макаки), а также парнокопытные (например, гвинейская свинья). Это предоставляет медикам набор экспериментальных моделей, на которых можно отрабатывать подходы к лечению. Группа канадских иммунологов провела серию опытов, в которых для лечения лихорадки использовались различные сочетания нескольких типов моноклональных антител к вирусу Эбола. Антитела были получены с использованием культуры лабораторных мышей и вводились больным гвинейским свиньям и макакам-резусам (последнему объекту уделялось больше внимания, так как макаки эволюционно гораздо ближе к человеку). В результате, удалось подобрать состав смеси из антител, который излечивал обезьян даже на достаточно далеко зашедшей стадии болезни. Удавалось добиться 100% выздоровления в том числе и при начале лечения через несколько дней после заражения, при наличии высокой температуры, вирусемии, изменений состава кровяных телец и биохимии крови, геморрагической сыпи (петехии) и кровотечениях из слизистых оболочек. Если же антитела введены вовремя, они вообще могут предотвратить начало заболевания. Сам факт, что именно наличие антител в крови хозяина является главной защитой от лихорадки Эбола, был известен и из более ранних работ, но теперь появилась реальная и достаточно надежная возможность применять антитела в клинической практике. Применение комбинации очищенных искусственных антител, безусловно, является более надежным и безопасным методом лечения, чем массивное переливание крови людей, выздоровевших после лихорадки Эбола, которое применялось во время вспышки этой болезни в 1995 г. Установлено, что терапия чистыми антителами почти не вызывает побочных эффектов. В настоящее время уже есть данные по применению данной комбинации антител и к лечению людей, а именно двух работников американского здравоохранения, заболевших лихорадкой Эбола в августе 2014 г. в Либерии — их лечение оказалось успешным. Разработанная канадцами терапевтическая стратегия может пригодиться при борьбе с любыми будущими вспышками лихорадки Эбола. Правда, пока неясно, насколько восприимчивы животные, выздоровевшие после такого лечения, к повторному заражению лихорадкой Эбола. Но в любом случае, ожидается, что работа с моноклональными антителами будет в дальнейшем главным направлением разработки лечения этой болезни.

С.А. Ястребов

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ ·

## Клиническая медицина

### Продукция трансформированными клетками укороченных O-связанных полисахаридов является непосредственной причиной появления у них признаков ракового перерождения

Immature truncated O-glycophenotype of cancer directly induces oncogenic features. Prakash Radhakrishnan et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. E4066–E4075.

Неопластическая трансформация клеток человека почти всегда сопровождается нарушением гликозилирования и продукцией незрелых укороченных O-связанных полисахаридов (O-гликанов) Tn и STn. Синтез неполноценных олигосахаридных остатков в белках происходит в клетках практически всех типов рака эпителия и при предраковом повреждении тканей, предшествующем развитию аденокарцином. Экспрессия таких O-гликанов является неблагоприятным диагностическим признаком. Существует предположение, что гликопротеины с укороченными сахаридными цепями служат для инвазии раковых клеток, однако полного понимания их биологических функций — нет. Кроме того, антигенные детерминанты, содержащие короткий пептидный фрагмент белка и связанный с ним через остатки Ser/Thr укороченный гликан Tn или STn, могут служить мишенями для специфических антител и Т-клеток-киллеров. Генетические и биосинтетические механизмы накопления этих сахаридов не совсем понятны и могут заключаться как в мутационном изменении генов, так и в нарушении регуляции гликозилтрансфераз, вовлеченных в процесс элонгации полисахаридных цепочек, а также в перемещении ферментов, контролирующих инициацию O-гликозилирования, из аппарата Гольджи в эндоплазматический ретикулум. Используя технику экзомного секвенирования, авторы провели анализ генов большинства гликозилтрансфераз из опухолей поджелудочной железы для выявления возможных соматических мутационных изменений этих ферментов, которые могли бы являться причиной продукции укороченных O-гликанов. Было установлено, что в 40 % случаев самой распространенной причиной нарушения элонгации O-гликанов являлись не мутации генов, а эпигенетическое регулирование — гиперметилирование и связанное с ним блокирование промотора гена *COSMC*, кодирующего специфический молекулярный шаперон. Гиперметилирование *COSMC* коррелировало с увеличением продукции укороченных O-гликанов и снижением экспрессии кор 1-β-Gal-T синтазы, играющей центральную роль в процессе удлинения сахаридных цепочек гликопротеинов. В своей работе авторы продемонстрировали способность к бесконтрольному росту и инвазии как *in vitro*, так и в ксенотрансплантате у опухолевых панкреатических клеток с «нокаутом» гена *COSMC*. Они предположили, что инактивация *COSMC* и нарушение элонгации O-гликанов являются превалирующим механизмом трансформации в опухолях поджелудочной железы. Авторы создали модель эпидермальной ткани человека и показали, что падение уровня экспрессии *COSMC* приводит к бесконтрольной пролиферации, нарушению клеточной адгезии и стимуляции инвазии трансформированных клеток. Предполагается, что накопление укороченных O-гликанов и изменение полисахаридного статуса клеток могут служить непосредственной причиной появления характерных признаков ракового фенотипа. Кроме того, поскольку специфические укороченные O-гликаны важны для поведения злокачественных клеток и развития раковых опухолей, то перспективной стратегией является использование их в качестве мишеней для направленной противораковой иммунотерапии.

С.П. Петухов

### Взаимодействие лигандов, выделяемых опухолевыми клетками, с миеломоноцитарными рецепторами Siglec влияет на врожденный иммунный ответ организм на рост опухоли

Engagement of myelomonocytic Siglecs by tumor-associated ligands modulates the innate immune response to cancer. Heinz Läubli et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14211–14216.

У патогенных микроорганизмов существует несколько способов выжить при взаимодействии с иммунной системой хозяина. К ним относятся выработка токсинов, с помощью которых бактерии борются с лейкоцитами, и гиперэкспрессия сиаловых кислот, которые взаимодействуют со специфическими рецепторами на поверхности лейкоцитов, что приводит к резкому снижению их антибактериальной активности. Одним из таких рецепторов является миеломоноцитарный рецептор Siglec-9, относящийся к Ig-подобным белкам, экспрессируемым лейкоцитами. Рецепторы Siglec подразделяются на две группы в зависимости от их гомологии и эволюционной консервативности. Рецепторы Siglec-1, -2, -4 и -15 имеют ортологи у разных видов млекопитающих, в то время как родственный антигену CD33 Siglec рецептор (CD33rSiglec) не имеет ортологов у млекопитающих, но может иметь у них функциональные гомологи. В настоящей работе авторами была выдвинута гипотеза о том, что опухолевыми клетками помогает избежать подавления иммунной системой организма та же гиперэкспрессия сиаловых кислот, что и у бактерий. Миеломоноцитарные клетки, к которым относятся нейтрофилы и моноциты/макрофаги, могут как подавлять, так и стимулировать рост опухоли, в зависимости от стадии опухоли и ее микроокружения. Опухолевые клетки, характеризующиеся гиперэкспрессией сиаловых кислот, реагируют на свое микроокружение, выделяя во внешнюю среду эти кислоты, которые, соответственно, взаимодействуют с лектинами, например, селектинами, экспрессируемыми лейкоцитами, тромбоцитами и эндотелиальными клетками. Авторами показано, что экспрессия рецептора Siglec-9 миеломоноцитарными клетками, обнаруживаемыми в образцах опухолевой ткани у человека, сопровождается одновременным повышением синтеза его лигандов. Блокирование рецептора Siglec-9 приводит к усилению противоопухолевой активности нейтрофилов в условиях *in vitro*. Мыши, дефицитные по рецептору Sialec-E, который является ортологом рецептора Siglec-9 у человека, характеризовались подавлением роста опухоли в условиях *in vivo* и усилением иммунологического ответа на рост аутологичных опухолей. Макрофаги Siglec-E-дефицитных мышей демонстрировали склонность к поляризации по типу M2, что свидетельствует о вторичной роли рецептора CD33rSiglec в развитии воспаления, обуславливающего рост опухоли. Таким образом, авторами была выявлена ранее неизвестная способность миеломоноцитов, экспрессирующих Siglec рецепторы, ингибировать рост опухоли. Это свидетельствует о двоякой роли миеломоноцитарных клеток во взаимодействии с раковыми клетками. В частности, полиморфизм гена рецептора Siglec-9 у человека, обуславливающий снижение способности миеломоноцитов связываться с клетками опухолей, ассоциировано с увеличением выживаемости пациентов на ранней стадии роста немелкоклеточного рака легких. Это обстоятельство может служить основанием для разработки новой стратегии в лечении опухолей с использованием рецептора Siglec-9 в качестве мишени для действия терапевтических препаратов.

И.М. Мохосоев



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

### Гигантская поверхностная активность жидкого металла, изменяемая с помощью формирования оксидной пленки

Giant and switchable surface activity of liquid metal via surface oxidation. Mohammad Rashed Khan, Collin B. Eaker, Edmond F. Bowden, Michael D. Dickey. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14076–14081.

Возможность контролировать силу поверхностного натяжения жидкости важна для целого ряда технологических процедур, связанных с манипуляциями жидкими телами в субмиллиметровых масштабах. В данной работе представлен метод контроля поверхностного натяжения жидкого сплава галлия с помощью электрохимического нанесения (или удаления) оксидной пленки на поверхности. Метод позволяет снижать величину поверхностного натяжения с ~500 мДж/м<sup>2</sup> до значений близких к нулю, тогда как общепринятые поверхностно-активные вещества дают изменение в пределах 50 мДж/м<sup>2</sup>. Прикладываемое для этого напряжение невелико, а изменения полностью обратимы. Измерения проведены для галлий-индиевой эвтектики, 75% Ga, 25% In, в среде различных электролитов. Для широкого диапазона электролитов и поверхностей (тефлон, стекло, полистирол, вольфрам) зарегистрировано растекание капли расплава по подложке при приложении разности потенциалов до 1В. Ранее такое растекание уже наблюдалось, но ошибочно считалось результатом электрокапиллярных явлений. В настоящей работе показано, что существенную роль в растекании играет формирование оксидной пленки. В эксперименте измерялись как поверхностное натяжение, так и емкость. При подъеме электрического потенциала выше соответствующего началу окисления поверхностное натяжение резко падало и капля расплава начинала растекаться, при дальнейшем повышении потенциала

поверхностное натяжение продолжало плавно снижаться. Но измеренная емкость с ростом потенциала плавно снижалась, что исключает в качестве причины падения поверхностного натяжения линейно зависящий от емкости электрокапиллярный эффект. При окислении поверхность капли заменяется удваивается: контакт металла с оксидом металла и контакт оксида металла с электролитом. Оксид галлия образует на внешней поверхности пленки гидрофильные группы, что подтверждается близким к нулевому значению краевого угла смачивания для воды на поверхности капли расплава, при этом на внутренней поверхности пленки находятся атомы галлия. Независимость процесса растекания от материала подложки и постоянство угла смачивания для расплава на подложке позволяет предположить, что процесс растекания определяется в первую очередь характеристиками границы электролит-оксид-расплава. Приложение обратного потенциала до 1В снимает оксидную пленку. Таким образом, капля расплава может переключаться между состоянием ньютоновой (без пленки) и неньютоновой жидкости. Продемонстрирована возможность путем манипуляции поверхностным натяжением управлять затеканием расплава в капилляр, а также формировать метастабильное волокно из расплава. Главным ограничением метода является необходимость электролита в качестве среды. Возможность управления поверхностными свойствами металла обещает широкие перспективы использования жидкометаллических компонентов с изменяемой геометрией без применения токсичной ртути; ожидается, что метод будет иметь приложение для изготовления электронных компонентов, в электрогидродинамике, композитах, обработке плавлением оксид-образующих материалов.

А.В. Якименко

## ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ ·

## Энергетика и рациональное природопользование

**Технология фотолиза воды с использованием фотоэлемента перовскита и дешевых катализаторов может обеспечить эффективность, равную 12,3%**

Water photolysis at 12.3% efficiency via perovskite photovoltaics and Earth-abundant catalysts. Jingshan Luo, Jeong-Hyeok Im, Matthew T. Mayer, Marcel Schreier, Mohammad Khaja Nazeeruddin, Nam-Gyu Park, S. David Tilley, Hong Jin Fan, Michael Grätzel. *Science*. 2014. Vol. 345. No 6204. P. 1593–1595.

Известно, что одной из наиболее актуальных мировых проблем на сегодняшний день является поиск и внедрение экологичного топлива. Один из перспективных путей решения этой проблемы — переход на водородную энергетику. В связи с этим, реакция диссоциации воды под действием солнечного света может стать многообещающим методом внедрения стабильного производства и потребления водородного топлива. Однако все еще большой проблемой остается разработка таких систем, которые являлись бы и достаточно дешевыми и эффективными для того, чтобы производить топливо по цене, которая была бы конкурентоспособной по отношению к ископаемому топливу. Авторы данной статьи описывают высокоэффективную и недорогостоящую ячейку для проведения реакции диссоциации воды, состоящую из двух смежных перовскитных солнечных элементов и бифункционального катализатора. Водород при этом, может быть получен из возобновляемой солнечной энергии путём фотоэлектрохимического разложения воды или фотогальванического (PV) электролиза. В статье представлены результаты экспериментов по разложению воды с использованием самых современных перовскитных солнечных батарей. Ячейка была основана на  $\text{CH}_3\text{NH}_3\text{PbI}_3$ , который обрабатывается с помощью метода двухступенчатого центрифугированного покрытия при  $100^\circ\text{C}$ . Плотность фототока короткого замыкания, напряжения холостого хода, и коэффициент заполнения в ячейки —  $21,3 \text{ mA cm}^{-2}$ ,  $1,06 \text{ V}$  и  $0,76$  соответственно, что обеспечивает эффективность преобразования солнечной энергии в электрическую порядка  $17,3\%$ . Еще одной трудностью являлся подбор катализатора, одинаково эффективного и в кислых, и в щелочных средах, для преодоления сверхпотенциала реакции диссоциации. Ранее для этого использовались дорогостоящие редкие металлы, однако авторы статьи использовали реакцию железа и  $\text{Ni}(\text{OH})_2$  для получения  $\text{NiFe}$ , покрытого слоем двойного гидроксида. Весь процесс проходил в одну стадию, непосредственно на поверхности пористого металлического никеля. Испытания показали, что новый катализатор не уступает в эффективности стандартным, таким как платиновоникелиевые. Итак, авторами данной статьи был предложен новый эффективный метод преобразования солнечной энергии в электрическую с помощью ряда смежных перовскитных солнечных элементов, соединенных с катализаторными электродами. Эффективность преобразования солнечной энергии в электрическую, которую могут обеспечить подобные установки, может уже через 5 лет обеспечить масштабный переход мировой энергетики и промышленности на использование возобновляемой солнечной энергии.

А.В. Моисеев

**Превращение солнечной энергии в топливо с эффективностью 10% с использованием недорогих материалов**

Ten-percent solar-to-fuel conversion with nonprecious materials. Casandra R. Cox, Jungwoo Z. Lee, Daniel G. Nocera, Tonio Buonassisi. *PNAS*. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14057–14061.

Прямое преобразование солнечной энергии в топливо можно осуществить, совместив фотовольтаическое устройство и катализатор расщепления воды. При этом получение энергии путем расщепления воды с помощью солнечного света является экономически оправданным, если эффективность превращения солнечной энергии в химические элементы, которые можно применять в качестве топлива, составляет  $10\%$  и более. Используемые для преобразования солнечной энергии устройства на основе комбинации фотовольтаического и электрохимического элементов традиционно рассматривались как слишком дорогие и не имеющие экономической эффективности, так как в качестве катализатора расщепления воды в этих устройствах использовались благородные металлы, а фотовольтаический модуль имел высокую стоимость и/или низкую эффективность. В работе показано, что с использованием недорогих и широкодоступных материалов можно создать устройство, обеспечивающее эффективность превращения солнечной энергии в топливо, равную или превышающую  $10\%$ . Описанное устройство представляет собой комбинацию фотовольтаического модуля на базе кристаллического кремния и электрохимического модуля, содержащего широкодоступные катализаторы для расщепления воды на кислород и водород. Используемый авторами подход позволяет с помощью доступных материалов обеспечить высокую эффективность превращения солнечной энергии в топливо. В представленном устройстве солнечная батарея на основе кристаллического кремния соединена с электрохимическим устройством, в котором в качестве катализатора для выделения кислорода используется  $\text{Ni}_2\text{P}$ , а в качестве катализатора для выделения водорода —  $\text{NiMoZn}$ , процесс осуществляется в pH-нейтральных средах. Данное устройство не является монолитной структурой, в отличие от описанного в литературе «искусственного листа», в котором катализатор нанесен непосредственно на фотовольтаическое устройство, однако, эквивалентные схемы этих двух конструкций идентичны. Таким образом, в работе показано, что устройство на основе недорогостоящих широкодоступных материалов и кристаллического кремния способно обеспечить достаточную эффективность превращения солнечной энергии в электрическую. Модульная конструкция устройства позволяет без ограничений варьировать материал фотовольтаического элемента, а также используемые катализатор и электролит. В дальнейшем после усовершенствования всех элементов устройства необходимо будет уделить внимание созданию механизмов для разделения и хранения полученных при расщеплении воды газов, а также усовершенствованию геометрии ячейки для снижения потерь на сопротивление.

Т.В. Панова

## ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Нанотехнологии

### Макеты, изображающие самок жуков-златок, изготовленные методом биорепликации, вызывают у самцов поведение, типичное для ритуала спаривания

Bioreplicated visual features of nanofabricated buprestid beetle decoys evoke stereotypical male mating flights. Michael J. Domingue, Akhlesh Lakhtakia, Drew P. Pulsifer, Loyal P. Hall, John V. Badding, Jesse L. Bischof, Raúl J. Martín-Palma, Zoltán Imrei, Gergely Janik, Victor C. Mastro, Missy Hazen, Thomas C. Baker. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14106–14111.

Изучение микроструктуры поверхности тела насекомых стимулировало исследования, нацеленные на создание точных копий, изображающих различных представителей этого класса. Такие модели помогают изучать восприятие информации насекомыми и особенности их коммуникации. Существенный прогресс в этом направлении был достигнут применением методов биорепликации на уровне тонких структур, определяющих цвет и отражающие свойства крыльев насекомых и других частей их тела. Однако до сих пор надежно не выяснено, насколько правдоподобны такие модели для восприятия самими животными, иначе говоря — вызывает ли предъявление таких моделей стереотипические поведенческие реакции со стороны насекомых, возникающих в присутствии их сородичей. Авторы настоящей работы изготовили копии самок жуков-златок *Agilus planipennis* — инвазионного вида, вызывающего повсеместную гибель ясеневых лесов. Характерное поведение самцов этого вида в присутствии самок — быстрый полет в их направлении, заканчивающийся приземлением на спину самки и попыткой спариться с ней. Это же поведение вызывает у них предъявление мертвых самок, приколотых к листьям. Модели, применявшиеся в работе, были изготовлены из пластика в трех разновидностях: (1) гладкая, окрашенная металлически-блестящей зеленой краской; (2) воспроизводящая микроструктуру надкрыльев самки и покрашенная металлически-блестящей зеленой краской; (3) как предыдущая, но покрытая вместо краски полимером, работающим как многослойный отражатель, подобный слоистой кутикуле насекомых. Модели дополнялись мертвыми самками златок. В ответ на предъявление всех четырех объектов самцы немедленно начинали лететь к ним, однако садиться они только на мертвых самок и на модели (2) и (3), т.е. имитирующие микроструктуру надкрыльев самки. При этом на мертвых самках самцы оставались примерно 1 минуту, в то время как на обеих моделях — не более 2 секунд. Авторы связывают это различие не с плохим качеством моделей, а с тем, что у них изначально отсутствовали структуры, ответственные за спаривание. Таким образом, достоверность модели требует воспроизведения кутикулярных микроструктур, создающих оптические стимулы, распознаваемые насекомыми. Этот вывод был подтвержден анализом спектра отражения, который совпал у моделей с нанорепликой и реальных надкрылий самок. Модели (2) и (3) были использованы авторами также в электроловушках с электродами, расположенными близ приманки. В лабораторных экспериментах, самцы, помещенные под моделями, немедленно взбирались на них и получали электрошок. В полевых условиях, в ловушки попадались златки, хотя и в небольшом числе, но также и другие виды жуков, и вообще различные насекомые. Таким образом, данный метод лова нуждается в усовершенствовании, но авторы считают его вполне перспективным и более удобным, чем использование липких ловушек. Кроме того, они подчеркивают, что метод, которым создавались модели, может быть легко адаптирован к массовому производству, а электроловушки можно снабжать передающими устройствами, создавая таким образом сеть слежения за опасными насекомыми для нужд лесной службы.

В.Э. Скворцов

### Киральный нанофотонный волноводный интерфейс на основе спин-орбитального взаимодействия света

Chiral nanophotonic waveguide interface based on spin-orbit interaction of light. Jan Petersen, Jürgen Volz, Arno Rauschenbeutel. Science. 2014. Vol. 346. No 6205. P. 65–67.

Из-за сильного поперечного удержания ведомых фотонов в нанофотонном волноводе их внутренний спин и орбитальный угловой момент оказываются связанными величинами. В вакууме рассеяние на точечном объекте носит симметричный дипольный характер, но в присутствии спин-орбитального взаимодействия в световоде симметрия нарушается. С использованием этого эффекта, была разрушена зеркальная симметрия рассеяния света золотой наночастицей на поверхности нанофотонного волновода, и был реализован киральный волноводный ответвитель, в котором поляризация падающего луча определяла направление распространения света в волноводе. В качестве волновода использовалась кремниевая нанотрубка, образованная перетяжкой в биконическом оптическом волокне, что позволило практически без потерь связать нановолокно со стандартным оптическим волокном. Наночастица золота, помещенная на поверхность нанотрубки, освещалась сфокусированным параксиальным лучом лазера, направленным в горизонтальной плоскости перпендикулярно оси нанотрубки. Длина волны была близкой к резонансной для наночастицы. Нанотрубка могла вращаться вокруг своей продольной оси, тем самым меняя положение наночастицы на трубке относительно лазерного луча. С помощью четвертьволновой пластинки варьировалась поляризация падающего луча. Рассеянный внутрь волокна свет детектировался однофотонными счетчиками на каждом из выходов биконического волокна. Поток фотонов в обе стороны был измерен на всем диапазоне значений угла поляризации падающего луча и азимутального угла, определяющего положение наночастицы в поперечной плоскости нановолокна. Полученные экспериментально результаты сравнивались с теоретическими данными. Показано, что теоретическая модель с учетом эффектов рассеяния и преломления падающего луча на волокне дает хорошее совпадение с экспериментом, хотя и упрощенная модель без учета влияния волокна верно предсказывает положение рассеивающей частицы, что позволяет определить максимальное значение эффекта нарушения симметрии. Для азимутальных углов, соответствующих максимальному эффекту, были построены полученные экспериментально и рассчитанные теоретически кривые зависимости направленности светового потока в волноводе от угла поляризации падающего луча, измеренные значения также хорошо согласуются с теорией. Движение до 94% потока фотонов в волноводе происходило в заданном направлении. Этот подход позволяет контролировать свет в оптическом волноводе и манипулировать им. В силу универсального характера эффекта спин-орбитального взаимодействия вероятно широкое применение полученных результатов. Кроме приложений для обработки оптических сигналов, полученные данные позволяют сделать важные выводы в области взаимодействия атомов со светом в затухающих полях или сильно сфокусированных лазерных лучах. Возможно также создание новых нанофотонных сенсоров на этой основе.

А.В. Якименко

## ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Промышленные биотехнологии

### Повышение устойчивости дрожжевых клеток к действию спиртов

Engineering alcohol tolerance in yeast. Felix H. Lam, Adel Ghaderi, Gerald R. Fink, Gregory Stephanopoulos. *Science*. 2014. V. 346. No 6205. P. 71–75.

Проблема глобального потепления с каждым годом становится все острее, и один из путей борьбы с этим процессом заключается в более широком использовании возобновляемого топлива, такого как биоэтанол. Токсичность этилового спирта, синтезируемого дрожжевым грибом *Saccharomyces cerevisiae*, для самих дрожжей снижает эффективность производства. В высоких концентрациях этанол разрушает клеточную мембрану дрожжевых клеток, что, в конечном счете, подавляет их рост и размножение. Ранее было показано, что повышению резистентности клетки к высоким концентрациям различных спиртов и спиртосодобных соединений в клетке способствует увеличение электрохимических градиентов ионов калия и водорода по обе стороны клеточной мембраны. Повышение pH также способствует росту толерантности клетки к более высоким концентрациям как этанола, так и других спиртов, благодаря чему ферментативный синтез приводит к большему выходу продукта. Авторы опубликованной работы добавляли в дрожжевые культуры фосфат калия, что привело к достоверному увеличению среднего уровня синтеза этанола в клетках — в прямой зависимости от количества добавленного  $K_3PO_4$ . Добавление этой соли, естественно, приводило и к повышению pH, причем в клетках стала расти концентрация

хлорида и гидроксида калия, которые при еще большем увеличении pH диссоциировали, становясь новым источником ионов калия. После добавления непосредственно KCl и KOH в культуральную среду, где росли дрожжи, был также отмечен рост продуктивности синтеза этанола. Дополнительно были поставлены эксперименты, для сравнения того, как влияет на эффективность синтеза только поднятие pH или только повышение концентрации внеклеточного калия. В результате выяснилось, что комбинация обоих факторов имеет гораздо больший положительный эффект, чем каждый из них в отдельности. Это авторы объяснили тем, что только сочетание двух названных выше условий приводит к прекращению полной утилизации глюкозы и тем самым снижается выход уксусной кислоты и глицерола — двух нежелательных продуктов ферментативного синтеза, конкурентных по отношению к этанолу. Градиенты ионов  $K^+$  и  $H^+$  создаются особыми мембранными молекулами — импортером ионов калия TRK1 и экспортером ионов водорода PMA1 — именно нарушение избытком алкоголя работы этих АТФ-зависимых насосов, создающих электрохимический градиент клетки, и вызывает повреждение мембраны. Спровоцировав делеции в генах, кодирующих белки мембранных насосов, авторы показали, что снижение их активности действительно снижает ферментативный синтез этанола и ухудшает функционирование клетки в целом. Поскольку поддерживать такие градиенты ионов можно не только в лаборатории, но и в промышленном производстве, результаты данной работы открывают новые перспективы в крупномасштабном производстве биотоплива.

А.Ю. Ольховик

## ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Технологии материалов

### Мягкие зоны и их структурные сигнатуры в аморфном металле

Soft spots and their structural signature in a metallic glass. Jun Ding, Sylvain Patinet, Michael L. Falk, Yongqiang Cheng, Evan Ma. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14052–14056.

Возможность определять зоны сдвига и неупруго деформированные локальные структуры в аморфных металлах (металлических стеклах) позволила бы описать микроструктуру аморфных металлов в форме, напрямую связывающей атомную упаковку и реакцию материала за пределами зоны упругой деформации. В настоящей работе проведено молекулярно-динамическое моделирование аморфного металла  $\text{Cu}_{64}\text{Zr}_{36}$  на примере массива в 10000 атомов. Закалка производилась из состояния расплава при стабильной температуре 2500 К, скорость охлаждения варьировалась от  $10^9$  до  $10^{13}$  К/с. Модальный вклад рассчитывался суммированием по каждому атому. При приложении сдвиговой деформации ниже предела упругости обнаружена прямая связь между квази-локализованными низкочастотными колебательными модами и локальной структурой упаковки атомов. Показано, что квази-локализованные мягкие моды коррелируют со сдвиговыми трансформациями. Наиболее предпочтительные в этом составе атомные упаковки: полный икосаэдр вокруг атома меди и 16-вершинный многогранник Каспера-Франка вокруг атома циркония, дают наименьший вклад в образование мягких мод, их доля в 1% атомов с наибольшим вкладом в мягкие моды составляет 1,1% и 1,6% соответственно. Геометрически наиболее разупорядоченные упаковки с коорди-

национным числом, существенно отличающимся от 12 для меди и 16 для циркония, составляют наиболее гибкую локальную среду, благоприятствующую мягким модам и высокой предрасположенности к сдвиговым трансформациям, составляя среди 1% атомов с наибольшим вкладом в мягкие моды 63% для меди и 76% для цинка, тогда как среди 1% с наименьшим вкладом для меди полностью их не наблюдается, а для цинка их доля составляет 5%. Пространственное распределение вклада участвующих в мягких модах атомов показывает их тенденцию к группировке с типичной длиной корреляции порядка 1 нм. При этом пространственное распределение атомов, участвовавших в сдвиговой трансформации также неоднородно, а зоны их группировки практически всегда совпадают с зонами повышенного вклада в мягкие моды. Корреляция между вкладом в мягкие моды и участием в сдвиговой трансформации демонстрируется также зависимостью плотности колебательных состояний от вклада в мягкие моды. Мягкие зоны понимаются как зоны, где атомы преимущественно участвуют в мягких колебательных модах и в то же время наиболее склонны к сдвиговым трансформациям. Показано, что сигнатуры для тех и других совпадают. Такая корреляция (хотя и статистическая, так как не все мягкие моды или разупорядоченные упаковки активируются для конкретных значений и длительности нагрузки) очень важна как шаг к установлению зависимости механических свойств аморфного металла от его структуры. Пространственное распределение мягких зон в нанометровом масштабе может также способствовать объяснению происхождения неоднородности локальных значений модуля упругости и вязкоэластичности металлов картировавшейся в ходе недавних экспериментов.

А.В. Якименко

**СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫЕ НАУКИ ·****Сельское хозяйство, лесное хозяйство, рыбное хозяйство****Утрата генетического материала в центре происхождения кукурузы**

Genetic erosion in maize's center of origin. George A. Dyer et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14094–14099.

Для сохранения генетического материала растений существуют банки генов (семян) растений. Кроме того, для поддержания популяционного разнообразия наиболее важных культур используется и выращивание (включая промышленное производство) соответствующих разновидностей, или культиваров. Одним из мировых центров не только промышленного производства, но и сохранения внутривидового и популяционного разнообразия кукурузы является Мексика. Начиная с 1940-х годов ученые Центра происхождения зерновых культур Мексики на основании даже нерегулярных оценок указывали на угрозу внутривидовому разнообразию кукурузы. Следствием этого стала общенациональная инвентаризация с участием 55 учреждений и 138 исследователей, которая прошла в 2011 г. в рамках глобального проекта «Дикорастущая кукуруза» (Global Project on Native Maize). Были выявлены все 59 сорта, ранее описанные как произрастающие в Мексике, в том числе даже те, которые до этого считались утраченными. Причиной неточности результатов предыдущих исследований было использование не вполне объективных данных (как правило, полученных в социологических опросах фермеров). Данная статья посвящена сравнению

методов и критериев оценки внутривидового и популяционного разнообразия кукурузы в Мексике, уровня объективности данных, а также результатов исследований на их основе. Авторы впервые используют продольный метод анализа объективных первичных (не социологических) данных за более чем 15 лет. Первичные данные взяты из результатов, полученных по Программе проведения обследований домашних хозяйств Мексики. Авторы обнаружили все возрастающие отклонения результатов, основанных на опросах, от реального положения и предупреждают о быстро прогрессирующем снижении видового разнообразия кукурузы. Так, результаты поперечного анализа, данных на основе социологических опросов свидетельствуют о том, что на уровне ферм видовая насыщенность увеличивается на величину 0,04 сорта в год по всей Мексике. Однако оценки объективных данных методом продольного анализа представленные авторами показывают, что видовая насыщенность, напротив, понижается на величину -0,04 сорта в год с 2002 по 2007, с 1,43 до 1,22 сорта. Утрата сортов происходит по всем регионам и высотным поясам и не зависит от особенностей фермерского хозяйства (размер угодий, ежегодное или периодическое выращивание). Авторы полагают, что исчезновение местных популяций кукурузы, возможно, еще не привело непосредственно к потере аллелей, но низкая сортовая насыщенность и изменения в динамике мета-популяций кукурузы может лишить фермеров источников зародышевой плазмы.

С.К. Жармухамедов

**Исправления**

В «Науке в мире» №1 (1) от 22 сентября 2014 года:

На стр. 9 вместо «в форме дейтерида лития» следует читать как «в форме дейтерида, лития».

На стр. 11 вместо «Председатель Международной программы» следует читать «Член правления Международной программы».

## МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### О связях между генетическим разнообразием сорго, распространением этнолингвистических групп, и земледельческими традициями в Африке

Ethnolinguistic structuring of sorghum genetic diversity in Africa and the role of local seed systems. Ola T. Westengen et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 39. P. 14100–14105.

Сорго — одна из важнейших пищевых культур в Африке, обладающая высокой устойчивостью к засухе. Археологические находки датируют введение сорго в культуру временем около 9100–8900 лет назад — считается, что скотоводство вместе с выращиванием сорго позволило африканским племенам успешно адаптироваться к жаркому и засушливому климату тропических саванн. Как биологический вид, сорго обладает значительным разнообразием (5 основных и 10 промежуточных морфофизиологических рас), происхождение которого связывают с условиями, в которых сорго вводилось в культуру, с особенностями искусственного отбора, с направлениями миграцией племен и с климатическими изменениями. Тем не менее, до сих пор отсутствовала определенная картина связи между распространением различных популяций сорго и культурно-историческим ландшафтом в современной Африке. В данной работе проведено сравнение генетической структуры африканских популяций сорго с распространением в Африке основных этнолингвистических групп и с традициями семеноводства в различных культурах. В качестве метода анализа применялась Байесовская таксономическая модель. На уровне континента выделено три основных популяции сорго — центральная, южная и северная — ареалы которых обнаруживают тесную корреляцию с распространением этнолингвистических групп африканского населения. Ареал центральной популяции хорошо согласуется с областью распространения Нило-Сахарской языковой семьи, что подтверждает уже выдвинутую ранее гипотезу о тесных связях между распространением культиваров сорго и человеческих языков в области, лежащей между реками Нил и Шари. Южная популяция связана в своем распространении с языками банту, принадлежащими к Нигер-Конголезской языковой семье. Расселение южной популяции исторически было связано с экспансией племен банту и их агрикультурных традиций, о чем существуют также независимые исторические свидетельства. Северная популяция сорго имеет широкий ареал, занимающий область исторического распространения языков Нигер-Конголезской и Афро-Азиатской языковых семей, и коррелирует с наиболее засушливыми агроклиматическими условиями. Существуют также корреляции и на более детальном географическом уровне, исследованные на примере анализа семеноводческих традиций у народности пари, принадлежащей к Восточно-Нильской языковой группе. Оказалось, что основным механизмом, способствовавшим созданию и поддержанию различий между местными культиварами сорго, является передача земледельческих традиций по наследству и особый тип социальной организации племен, при котором иерархия в мужчин в обществе определяется их возрастом. Выращивание сорго является здесь основным источником питания, однако оно дополняется использованием разнообразных природных ресурсов путем охоты, рыболовства и собирательства. Эта комплексная система проявляет чрезвычайно высокую устойчивость к самым различным факторам, угрожающим стабильности жизни, на основе чего авторы делают вывод, что обеспечение местного населения продовольствием в Африке должно базироваться именно на традиционных методах земледелия, а не на замене их более «прогрессивными».

В.Э. Скворцов

### Изготовление пульке путем сбраживания сока агавы как способ дополнить основное питание у народов Мезоамерики в эпоху, предшествовавшую испанской колонизации

Pulque production from fermented agave sap as a dietary supplement in Prehispanic Mesoamerica. Marisol Correa-Ascencio, Ian G. Robertson, Oralia Cabrera-Cortés, Rubén Cabrera-Castro, Richard P. Evershed. PNAS. 2014. Vol. 111. No. 39. P. 14223–14228.

В современном обществе употребление слабоалкогольных ферментированных напитков (таких, как пиво) обычно связано с отдыхом, развлечением и различными церемониями. Однако в более отдаленной истории они могли быть важными источниками питательных веществ, витаминов и даже просто жидкости, пригодной для питья. Одним из таких напитков является пульке, которую жители культурно-исторического региона, называемого Мезоамерикой (МА) изготавливали путем сбраживания сока нескольких видов суккулентных растений, принадлежащий к семейству агавовых (Agavaceae). Свидетельства об употреблении пульке в качестве напитка, дополняющего пищевой и водный рацион, происходят из археологических находок, сделанных в городе Теотиуакан — одним из крупнейших центров древней американской цивилизации, существовавшей между 150 г. до н.э. 650г. н.э. территории современной Мексики. Высокогорные ландшафты, окружающие этот город, характеризуются низким уровнем осадков и резкими колебаниями температур, поэтому урожаи кукурузы здесь очень нестабильны. Тем не менее, питание древнего населения Теотиуакана было основано на кукурузе и бобах, которые очень богаты белками, и такая несбалансированная диета могла приводить к серьезным проблемам, связанным с обменом веществ. Эти проблемы могли решаться именно регулярным употреблением пульке. Растения, из которых производится этот напиток, хорошо приспособлены к местному климату, поэтому урожаем их сока стабильны. Сброженный сок содержит целый ряд микро- и макроэлементов питания, многие витамины, полезные для человека лактобактерии, и, наконец, фермент фитазу, помогающий переваривать неусваиваемые соединения фосфора, которых очень много в зерне злаков, включая кукурузу. Хотя возможность употребления пульке древними американцами хорошо согласуется с климатическими и физиологическими данными, прямых доказательств ее производства в Теотиуакане нет. Авторы исследования нашли косвенный способ проверить это предположение. Они применили новый метод, использующий в качестве биомаркера так называемые гопаноидные ароматические липиды которые выделяются в огромных концентрациях бактерией *Zygomonas mobilis* — основным (наряду с дрожжами) агентом брожения при изготовлении пульке. В отличие от других органических веществ, эти жиры не растворимы в воде, и поэтому сохраняются в древних сосудах на протяжении столетий. Более 300 осколков глиняной посуды, найденных в Теотиуакане, были исследованы методом газовой хроматографии, и в 14 образцах маркерные ароматические липиды были выявлены в количествах, несомненно свидетельствующих об использовании этой посуды для сбраживания сока агавы (как это делается и в современной Мексике). Результаты исследования не только дали первые надежные доказательства изготовления пульке в древней Мезоамерике, но и послужили хорошим тестом работоспособности нового метода, который авторы рекомендуют к широкому употреблению в археологии для подтверждения фактов изготовления слабоалкогольных напитков брожения (пальмовое вино, сидр, пиво и др.) у различных народов.

В.Э. Скворцов

Еженедельный журнал Российской ассоциации содействия науке

# НАУКА В мире

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