

НАУКА **В мире**

Обзор журналов
Nature, PNAS, Science

Номер 9 (1)
18 ноября 2014 г.

Владимир Скулачев о митохондриях и их роли в старении организма

стр. 7

Ученые уточнили массу нашей галактики и ее ближайшей крупной соседки — туманности Андромеды

стр. 6

Коллайдер
не обязательно
должен быть большим

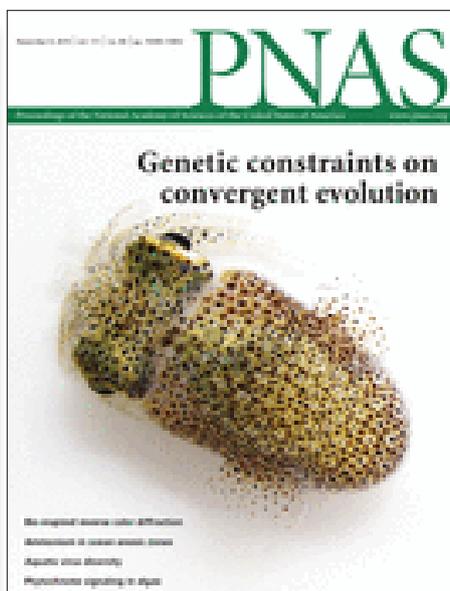
стр. 13

Эволюция может работать
не с единичными генами,
а с крупными
функциональными
пакетами

стр. 28

На основании геномного
родства обновили
филогенетическую систему
насекомых

стр. 16



ЖУРНАЛ «НАУКА В МИРЕ» №9 (1)

18 ноября 2014 года

Издается еженедельно

УЧРЕДИТЕЛЬОбщероссийская общественная организация
«Российская ассоциация содействия науке»

Свидетельство о регистрации СМИ:

Эл № ФС77-59570 от 10 октября 2014 года


RASCH
 Российская ассоциация
 содействия науке
ПРЕДСЕДАТЕЛЬ ПРЕЗИДИУМА RASCH**Евгений Павлович ВЕЛИХОВ,**академик РАН, Почетный секретарь
Общественной палаты РФ,
президент НИЦ «Курчатовский институт»**ПЛЕНУМ RASCH****Виктор Лазаревич АКСЕНОВ,**директор Петербургского института
ядерной физики им. Б.П. Константинова**Жорес Иванович АЛФЕРОВ,**академик РАН, вице-президент РАН,
член Комитета Государственной Думы
по науке и наукоемким технологиям**Лев Яковлевич БОРКИН,**почетный председатель Правления
Санкт-Петербургского союза ученых**Максим Валерьевич ВИКТОРОВ,**первый заместитель председателя
Президиума Российской ассоциации
содействия науке, председатель
Совета Фонда инвестиционных программ**Олег Васильевич ИНШАКОВ,**президент Волгоградского государственного
университета**Александр Николаевич КАНЬШИН,**председатель Совета Национальной ассоциации
объединений офицеров запаса
Вооруженных Сил РФ**Михаил Валентинович КОВАЛЬЧУК,**член-корреспондент РАН, директор
НИЦ «Курчатовский институт»**Николай Александрович КОЛЧАНОВ,**академик РАН, директор Института
цитологии и генетики СО РАН**Юрий Николаевич КУЛЬЧИН,**академик РАН, директор Института автоматики
и процессов управления ДВО РАН**Андрей Викторович ЛОГИНОВ,**заместитель руководителя Аппарата
Правительства РФ**Георгий Владимирович МАЙЕР,**Президент Национального исследовательского
Томского государственного университета,
член Совета Российского союза ректоров**Вера Александровна МЫСИНА,**старший научный сотрудник
Института общей генетики РАН**Валерий Александрович ТИШКОВ,**академик РАН, директор Института этнологии
и антропологии им. Н.Н. Миклухо-Маклая РАН**Валерий Александрович ЧЕРЕШНЕВ,**академик РАН, академик РАН,
председатель Комитета Государственной Думы
по науке и наукоемким технологиям,
член Консультативного совета Фонда «Сколково»**ИЗДАТЕЛЬ ЖУРНАЛА**

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

Генеральный директорСергей Валерьевич КАЛМЫКОВ,
руководитель Комиссии по информационной
политике RASCH**Административный директор**

Светлана Александровна ХОЗИНСКАЯ

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

Евгения Борисовна МАХИЯНОВА

Старшие научные редактора реферативной части:

Вацлав Владимирович ПОЖАРСКИЙ

Николай Викторович КЛЕНОВ

Александр Станиславович ЕЛСАКОВ

Редакторы-референты

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Выпускающий редактор

Александр Станиславович ЕЛСАКОВ

Адрес редакции (для переписки):

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

e-mail: naukavmire@allrussia.ru

сайт RASCH: russian-science.com

Информационная продукция для детей,
достигших возраста двенадцати лет.© ООО «ВР Медиа Групп». Все права защищены.
Любое использование материалов допускается
только с письменного разрешения редакции.

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

ТОП-10

5 НовостиНейрокомпьютер
уходит в печать

Российские физики предложили использовать печатную электронику для производства микрокомпонентов с памятью

**Агрессивные мыши**

Новый метод индукции агрессии у мышей поможет лучше изучить неврологические заболевания человека

**6** Комментарий
эксперта

Как взвесить пару галактик

Николай Гнедин рассказывает о работе по уточнению массы нашей галактики и ее ближайшей крупной соседки — туманности Андромеды

7 От первого лица

Молодость митохондрий

Академик Владимир Скулачев — об участии митохондрий в процессах старения, о том, почему старость помогает эволюции вида, и можно ли оставаться молодым вечно

**Nature · PNAS · Science:**
рефераты статей**11** Естественные
и точные науки**36** Медицинские
науки
и общественное
здравоохранение**48** Техника
и технологии**59** Социальные
науки**61** Сельскохозяй-
ственные науки**63** Меж-
дисциплинарные
исследования

Самое интересное в рефератах

Топ-10 статей текущего номера

- 1. Белковая трансмиссия в деталях.** Комплекс I митохондрий — один самых больших ферментов в клетках млекопитающих. Он состоит из 44 белков, часть из которых закодирована в ядерном геноме клетки, а часть — в митохондриальном геноме. Комплекс обеспечивает перенос электрона через мембрану митохондрий, т. е. превращает энергию от «сжигания» сахаров в потенциал для синтеза АТФ. В работе изучили пространственную структуру комплекса I с разрешением 5 Å. *Реферат см. на с. 19.*
- 2. Компактный коллайдер.** Проблема традиционных ускорителей для изучения элементарных частиц в их размерах: нужны огромные расстояния, чтобы обеспечить столкновение частиц с достаточно большими энергиями. В плазменном кильваторном ускорителе удалось достичь градиента ускорения 4,4 ГэВ на метр и разогнать пакет электронов с зарядом 74 пикокулон до энергии каждого электрона в 1,6 ГэВ при минимальной (<2%) дисперсии по энергии. *С. 13.*
- 3. Псевдоуридин в РНК.** Матричные РНК служат передаточным звеном, через которое генетический код трансформируется в структуру белков. Модификации мРНК обеспечивают тонкую регуляцию процесса передачи информации. Авторы доказали существование в живых клетках еще одного способа модификации мРНК — псевдоуридилирования. *С. 20.*
- 4. Эволюция оптом.** У двух эволюционно далеких групп моллюсков сформировался почти одинаковый биолюминесцентный орган. Орган достаточно сложно устроен, в его регуляцию вовлечены сотни генов и эти гены у эволюционно далеких моллюсков также очень похожи. Авторы предполагают, что обнаруженный феномен может быть примером эволюционных процессов на уровне генных пакетов. *С. 28.*
- 5. Атом-катализатор.** В работе смоделировали и подтвердили в эксперименте механизм катализа роста углеродных наноструктур — графена и нанотрубок — с участием единичного атома железа. *С. 52.*
- 6. Гормон трудотерапии.** Физические упражнения снижают проявления депрессии и способствуют нейрогенезу в гиппокампе (улучшают способность к обучению). В работе показали, что эти эффекты могут быть опосредованы гормоном адипонектином. *С. 41.*
- 7. Турбулентный подогрев.** Межгалактический газ испускает большое количество энергии в виде рентгеновского излучения и поэтому должен быстро остывать. Но он остается горячим. В работе предложены расчеты, обосновывающие гипотетический механизм турбулентности плазмы, способный компенсировать потери на излучение. *С. 12.*
- 8. Эволюция коллективизма.** В работе смоделировали эволюцию объединения клеток-одиночек в колонии — простейший вариант многоклеточного организма. Показаны условия, при которых отбор на уровне «коллектива» — протоорганизма — может преодолеть очевидное преимущество «успешных индивидуалистов». *С. 21.*
- 9. Магнетизм белых карликов.** Старые и холодные белые карлики имеют сильное магнитное поле — в противоположность молодым. В работе показали, что присутствие магнитного поля останавливает процессы конвекции под поверхностью звезды, существенно замедляя ее остывание. *С. 12.*
- 10. Любовь и ненависть.** На примере двух пар конфликтующих групп — демократы vs республиканцы и израильтяне vs палестинцы — авторы доказали существование психологической асимметрии. Оказывается, действия своей группы в конфликте человек склонен объяснять в терминах «любви», а действия противоположной стороны в терминах «ненависти»: «мы воюем, потому что мы любим друг друга, а они воюют, потому что они нас ненавидят». *С. 60.*

Нейрокомпьютер уходит в печать

Российские физики предложили использовать печатную электронику для производства микрокомпонентов с памятью

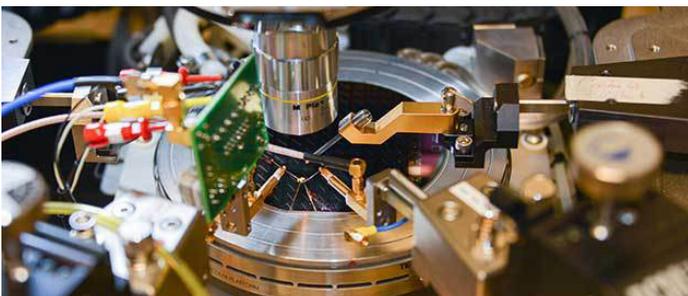
Компактность и вместительность современных флэш-накопителей поразила бы наше воображение еще лет десять назад. Не менее значительный прогресс можно ожидать и в будущем — необходимые для этого технологии уже существуют. Мемристоры, считавшиеся устройствами чисто теоретическими, в 2008 г. были созданы в лабораториях Хьюлетт-Паккард и сегодня могут поступить в производство. Эти микроэлектронные компоненты меняют свое сопротивление только в зависимости от своего текущего состояния, но и от «предыстории» протекавшего через него тока. Они обещают создание носителей памяти еще более быстрых, емких и энергоэффективных, чем флэш-накопители.

Но еще более интригует другое потенциальное направление использования мемристоров: на их основе возможно создание «нейроморфных» микросхем, имитирующих работу нервной системы. В самом деле, мемристоры ведут себя подобно синапсам, которые меняют свою проводимость в зависимости от предыдущего опыта. Это делает их весьма многообещающими компонентами нейрокомпьютеров, в которых активность «нейронов» и «синапсов» имитируется не на программном, а на элементном уровне.

Но перед созданием таких систем в реальности остро стоит проблема производства компонентов, обладающих «памятью» — не только мемристоров, меняющих сопротивление, но и «мемдукторов» (memcapacitor), меняющих емкость. Международная группа ученых, в число которых вошли сотрудики из МГУ Дмитрий Петухов и его коллеги из компании-резидента Сколково Nokia Labs Александр Бессонов и Марина Кирикова, решила подойти к проблеме производства таких устройств с помощью другой ультрасовременной технологии — печатной электроники.

Суть метода состоит в нанесении на подложку специальных полупроводниковых резистивных или проводящих «чернил» с помощью специального печатного оборудования, создающего на ней заранее определенную схему. Дмитрий Петухов и другие авторы работы, опубликованной в недавнем номере журнала Nature Materials, продемонстрировали практическую возможность такого подхода при создании гетероструктур $\text{MoO}_x/\text{MoS}_2$ и WO_x/WS_2 , «запертых» между двумя распечатанными слоями серебряных электродов. Они показали, что метод позволяет производить компоненты с низким энергопотреблением и в широком диапазоне рабочих характеристик.

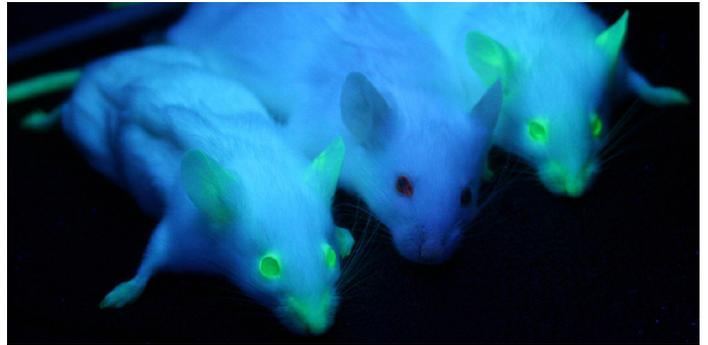
Публикация: Layered memristive and memcapacitive switches for printable electronics. A. Bessonov, et al. Nature Materials. 2014.



Эксперимент с мемристорами в HP Labs.
Фотография: пресс-служба Хьюлетт-Паккард.

Агрессивные мыши

Новый метод индукции агрессии у мышей поможет лучше изучить неврологические заболевания человека



Мыши — одни из самых популярных модельных организмов и психологии, и медицины, и генетики. На фотографии генно-модифицированные мыши с внедренным геном зеленого флуоресцентного белка. Фотография: BMC Cancer.

Эпилепсия и аутизм, синдром Туретта и некоторые другие неврологические заболевания сопровождаются изменениями эмоциональной сферы и поведения в целом. Такие пациенты бывают крайне импульсивны, агрессивны и раздражительны. С другой стороны, у них могут проявляться непроизвольные движения, подергивания, судороги, тики. В качестве лабораторной модели для исследования этих состояний российские биологи из Института цитологии и генетики СО РАН предложили использовать мышей.

В работе, результаты которой опубликованы в недавнем номере журнала Nature Protocols, команда новосибирских ученых во главе с Натальей Кудрявцевой показала, что индуцирование агрессивного поведения у самцов грызунов ведет к развитию весьма схожей группы симптомов. Усаживая в клетки мышей-самцов по двое, авторы ежедневно стимулировали их вступать в схватки, так что спустя несколько дней в паре обнаруживался явный победитель и проигравший. После чего их пересаживали в клетки к мышам других пар — победителей с проигравшими, формируя среди них группу устойчивых агрессоров и группу побежденных.

Серьезные патологии в поведении и эмоциях были отмечены и у агрессоров и у побежденных, хотя многие конкретные проявления показали сильную зависимость от наследственности. В целом проигравшие демонстрировали признаки депрессии, повышенной тревожности, снижения активности. С другой стороны, победители становились злобными и раздражительными. Они при первой возможности атаковали всех, и даже тех, к кому в норме мыши-самцы относятся достаточно терпимо — это молодцы, самки и экспериментаторы.

При этом у таких агрессоров развивался ряд патологий поведения: стереотипные движения, гиперактивность и т. д., причем некоторые особенности их поведения сохранялись как минимум две недели после завершения эксперимента. По мнению Натальи Кудрявцевой и ее соавторов, такие мыши-самцы — подходящая модель для изучения неврологических расстройств у людей. Ученые предложили критерии оценки развития патологий у мышей и намерены продолжить свою работу, проведя изучение нейрофизиологических и гормональных изменений, которые могут сопровождать развитие определенных состояний у мышей.

Публикация: Repeated positive fighting experience in male inbred mice. Kudryavtseva N, et al. Nature Protocols. 2014. No 9. P. 2705–2717.

Как взвесить пару галактик

Ученые уточнили массу нашей галактики и ее ближайшей крупной соседки — туманности Андромеды

Наша галактика — Млечный Путь — и соседняя галактика Андромеды (M31) входят в гравитационно связанную Местную группу галактик. Галактик в ней насчитывают более полусотни, включая третью по величине галактику Треугольника (M33), и великое множество карликовых спутниц. Но именно крупные Млечный Путь и M31 доминируют в Местной группе, составляя около 99% ее массы. В новой работе астрофизикам удалось уточнить массу этой важной пары, о чем журналу «Наука в мире» рассказал один из ее авторов, профессор Чикагского университета Николай Гнедин.

— Еще со времен Кеплера и Ньютона для оценки массы двух тел в астрономии используются наблюдения за орбитой одного из них, вращающегося вокруг второго. Так, зная радиус земной орбиты и период обращения планеты по ней, мы можем установить массу системы Земля — Солнце.

В Местной группе имеются два ключевых тела — Млечный Путь и галактика Андромеды, которая, как считается, несколько тяжелее первого. Вращение их происходит вокруг общего центра масс, поэтому измерив параметры этого вращения, мы можем установить общую массу системы двух галактик. А чтобы узнать эти параметры, нам необходимо знать расстояние между телами и вектор скорости. Расстояние до Андромеды известно достаточно хорошо, а вот со скоростью дело обстоит сложнее.

Измерение скоростей — вообще одно из самых трудных занятий в астрономии. Для этого часто приходится использовать определенные хитрости. Например, вектор скорости движения далекого тела можно разложить на две составляющие: направленную вдоль оси наблюдения, и перпендикулярную ей. Первый параметр легко измерить благодаря эффекту Доплера. А вот вторая компонента, «собствен-

ное движение» в плоскости неба, требует особого подхода.

Обычно для этого измеряется точное положение на небе большого количества звезд в двух разных и далеко отстоящих друг от друга моментах времени. Поскольку Андромеда находится от нас очень далеко, то даже за много лет звезды в Андромеде сместятся на очень маленькое расстояние, едва различимое даже с самым «зорким» современным инструментом, космическим телескопом «Хаббл». В нашем случае два измерения на «Хаббле» были проведены в 2002 и 2010 годах: чтобы заметить собственное движение, понадобился именно такой длительный срок.

Итак, обе компоненты вектора скорости движения галактики Андромеды были установлены. Это дало нам последний «кусочек в пазле», позволивший рассчитать массу системы, включающей Млечный Путь и Андромеду.

В действительности, даже эта задача не так проста, как может показаться на первый взгляд. Для точных расчетов необходимо учитывать массу деталей — скажем, распределение материи между Млечным Путем и Андромедой. Кроме того, надо помнить, что галактики — не точечные объекты, даже в

сравнении со звездами: масса их распределена на большом пространстве.

Основная доля этой массы приходится на темную материю, которая простирается далеко за пределы видимых границ галактики, образуя «темное гало» размерами на порядок больше границ. Наконец, необходимо учитывать присутствие темной материи, не связанной с галактиками. Учет всех этих факторов делает задачу гораздо более сложной.

Галактики — не точечные объекты, даже в сравнении со звездами: масса их распределена на большом пространстве.

Таким образом, в наших расчетах мы использовали модель распределения темной материи во Вселенной и на ней провели поиск структур, максимально похожих на Местную группу. И лишь найдя их, обратились к данным о расстоянии до Галактики Андромеды и о скорости ее движения. Итоговые расчеты проводились с учетом распределения темной материи на основании данных по аналогичным структурам во Вселенной.

Если отбросить вероятностную ошибку, мы оценили массу Млечного Пути и туманности Андромеды в 2,4 трлн масс Солнца. А общая масса Местной группы в пространстве радиусом 1 Мпк составляет 4,2 трлн солнечных масс. Отсюда видно, как велико количество темной материи, не связанной ни с одной из этих галактик.

Публикация: On the mass of the local group. Roberto E. González et al. The Astrophysical Journal. 2014. Vol. 793. No 2.

Молодость митохондрий

Академик Владимир Скулачев — об участии митохондрий в процессах старения, о том, почему старость помогает эволюции вида, и можно ли оставаться молодым вечно



Энергию нашим клеткам поставляют митохондрии — удивительные органеллы, имеющие собственную ДНК и способные превращать молекулярное «топливо» в разницу электрических потенциалов, а ее — в универсальный энергоноситель, аденозинтрифосфат (АТФ). Именно для их работы так важен кислород. Но они же могут быть «виновны» в развитии процессов старения клетки, а с ней — и всего организма.

Сегодня в гостях у журнала «Наука в мире» — один из ведущих мировых специалистов в области изучения митохондрий и поиска средств сдерживания их негативного влияния на клетку академик РАН, декан факультета биоинженерии и биоинформатики МГУ и директор НИИ Физико-химической биологии имени Белозерского *Владимир Петрович Скулачев*.

— Владимир Петрович, почему именно митохондрии? Как Вы ими заинтересовались?

— Митохондриями я занялся еще будучи студентом третьего курса в работе по клеточному дыханию — а оно происходит именно в митохондриях. По большому счету я «унаследовал» эту тему от своего научного руководителя, академика Сергея Евгеньевича Северина.

— Как работы, посвященные клеточному дыханию, привели к представлениям о действии активных форм кислорода и об их участии в процессах старения?

— Это произошло намного позже. Я заинтересовался проблемой в начале 1990-х. Толчком к этому послужил интерес к нашим работам 1960-х со стороны английских коллег в их работах по созданию новых антиоксидантов. Они первыми использовали предложенный нами принцип. Затем подключились и мы. Сперва понемногу, но вот уже лет 15 я занимаюсь этой темой как основной.

— В чем состоит принцип, который Вы упомянули?

— Нам удалось подтвердить хемиосмотическую гипотезу Митчелла, обнаружив «митохондриальное электричество». Митохондрию можно рассматривать как настоящую живую

электростанцию, которая «сжигает» топливо из определенных питательных веществ и превращает их химическую энергию в электрическую. Все происходит практически, как на обычных тепловых электростанциях, только энергия окисляющегося топлива в митохондриях превращается не в тепло, а напрямую в электричество, в разницу потенциалов на внутренней мембране митохондрий.

Так вот, если измерить эту разницу потенциалов, можно видеть, что внутри мембраны митохондрии накапливается отрицательный заряд, а снаружи — положительный. И здесь родилась идея «электровоза»: чтобы доставить вещество прямо к митохондрии, к нему нужно присоединить

i СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»:

Антиоксиданты — вещества, способные нейтрализовывать активные формы кислорода. В виде свободных радикалов эти формы кислорода чрезвычайно химически агрессивны и легко вступают в реакции с различными соединениями — в частности, в живой клетке — повреждая все ее структуры, от ДНК и белков до липидов. Предполагается, что именно такой окислительный стресс является ключевым процессом, приводящим к старению клеток и всего организма.

определенный ион. И он сам, будучи заряжен отрицательно, в силу электростатического притяжения направится к положительному заряду снаружи мембраны митохондрии и принесет с собой нужное нам соединение. В этом и состоял озвученный нами принцип.

Идея простая, но есть проблема — для обычных ионов мембрана почти непроницаема. Для преодоления требуются особые ионы — положительно заряженные (катионы), обладающие липофильностью, что позволяет им не только двигаться к митохондриям, но и проникать сквозь липидные мембраны. Еще в 1974 году такие соединения Дэвид Грин (крупный американский биохимик, 1910–1983 — *Ред.*) назвал моим именем — «ионы Скулачева». Ну, я и не возражал...

Так или иначе, именно эти ионы были использованы группой Майкла Мерфи (сегодня — руководитель отделения биологии митохондрий Кембриджского университета — *Ред.*) для «прицельной» доставки антиоксидантов к митохондриям с целью нейтрализации активных радикалов. Дело в том, что почти весь кислород, который мы вдыхаем, необходим именно для работы митохондрий — здесь он утилизируется с образованием молекул воды. При этом некоторое количество кислорода «утекает», превращаясь в опасные для клетки свободные радикалы.

В качестве антиоксиданта командой Мерфи был использован витамин Е, а его комплекс с липофильным катио-

ном, к сожалению, не проявил нужной активности. А мы уже шли своим путем. Мы обратили внимание на природное вещество пластохинон, присутствующее в хлоропластах растений. При поддержке химиков удалось синтезировать вещество, в котором пластохинон присоединен к липофильному катиону, а затем доказать, что оно действительно проникает сквозь мембраны митохондрий.

Когда мы стали изучать работу комплекса в деталях, выяснилось, что он действительно способен нейтрализовать действие радикалов в митохондриях и в итоге замедлять процессы старения. Отсюда и родился наш новый большой проект по созданию фармацевтических препаратов, сдерживающих процессы старения у человека.

i СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»:

Питер Митчелл (1920—1992) выдвинул идею электрической природы работы митохондрий: разность потенциалов по сторонам митохондриальной мембраны создает условия для переноса протонов. Перенос же сопровождается синтезом АТФ — главной «энергетической валюты» внутри клетки. Хемосмотическая гипотеза была подтверждена, в том числе, и работами Владимира Скулачева, и в 1978 году Митчелл удостоился Нобелевской премии по химии.

— В связи с этим хочется вспомнить животных, «не знающих, что такое старость» — голых землекопов. Значит ли это, что механизм повреждения клетки активным кислородом митохондрий у них по какой-то причине не действует?

— Действительно, можно сказать, что у голых землекопов вовсе нет «программы старения», и они умирают не столько от возраста и нарушений в тканях и органах, сколько от различных случайностей. Секрет, по видимому, не в том, что митохондрии этих животных устроены как-то иначе, а в том, что у них во внеклеточном пространстве в большом количестве накапливается чрезвычайно мощный антиоксидант — гиалуроновая кислота. Она и может обеспечивать общую защиту тканей от окислительного стресса, нейтрализуя активный кислород на выходе из клетки.

Можно сказать, что к проблеме долголетия голые землекопы «подошли» с другой стороны, нежели мы со своим научно-фармацевтическим проектом.

Активные формы кислорода в их митохондриях появляются, но не распространяются по организму. Мы же стараемся уничтожить их в самом начале существования.

Хочется сказать, что «открытие» голых землекопов для науки — во многом тоже наша заслуга, и оно позволило существенно переосмыслить представления о старении. Ведь очень долгое время господствовало мнение, будто старение — это накопление ошибок, неизбежное в живой системе. Пока не появился прецедент — животное, которое «не стареет».

— Но ведь голые землекопы — случай не уникальный?

Да, в этой связи можно вспомнить, например, китов — животных, которые, по-видимому, также не знают старости в привычном нам смысле слова. Во всяком случае, некоторые особи могут жить по 200 лет и больше. Просто в таких масштабах времени (да и размеров — в лаборатории с китами, в отличие от голых землекопов, работать невозможно) трудно оценить их реальный возраст и связанные с этим изменения.

Но кое-что уже сделано. Например, показано, что с течением времени в структурных элементах зрачков у китов накапливаются повреждения, связанные с фотохимическими реакциями. Это, кстати, очень интересные повреждения.

Вспомним, что белки состоят из аминокислот, которые могут существовать в формах двух оптических изомеров — L и D (упрощенно — «правые» и «левые»; более точно — энантиомеры). С химической точки зрения они совершенно идентичны, однако с биологической разница между ними огромна, поскольку пространственные формы L- и D-аминокислот соотносятся, как наша правая рука с левой, — зеркально. Практически все белки практически всех организмов на Земле состоят только из L-аминокислот. Но с энергетической точки зрения вещество, включающее только L-изомеры, невыгодно. В естественных условиях такой раствор будет постепенно становиться рацематом: L будет спонтанно переходить в D, пока мы не получим примерно равную смесь этих изомеров.

Такой же процесс протекает в белках хрусталика глаза, кристаллинах. Он приводит к изменению формы белков и хрусталик стареет. Подсчитано, что для китов скорость этой дегградации составляет примерно 2% за каждые 10 лет жизни, что не так быстро. Но за многие десятилетия повреждения накапливаются, приводя к существенному снижению зрения.

Если не считать этого разрушения, киты, насколько известно, практически не стареют. С годами они лишь растут и набирают силу, все больше размножаются. Поэтому, теоретически, состояние кристаллинов, содержание в них D-аминокислот можно использовать в качестве маркера возраста этих животных.

i СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»:

Голый землекоп, *Heterocephalus glaber* — уникальный вид грызунов, не подверженный раковым и сердечно-сосудистым заболеваниям. Землекопы холоднокровны, их кожа слабо чувствительна к тепловым раздражителям и кислотам. Кроме всего прочего, они отличаются поразительным долголетием. По сравнению с другими мелкими грызунами, жизнь которых длится обычно 3—4 года, срок жизни голых землекопов может превышать и 30 лет. Все это делает землекопов одним из самых интересных объектов биологических и медицинских исследований последнего времени. Однако роль антиоксидантов в их долголетию является предметом серьезных споров. С альтернативной точкой зрения можно ознакомиться, например, в статье: *The naked mole-rat response to oxidative stress: just deal with it.* Lewis et al. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2013. Vol. 19. No 12. P. 1388—1399.

— Вы сказали, что у голых землекопов может не быть «программы старения». Что подразумевается под такой программой? Набор инструкций, заложенных генетически? Нечто вроде апоптоза — «самоубийства клетки», — только распространенное на весь организм?

— Да, программа именно генетическая. У голых землекопов она не отсутствует, а просто не реализуется — возможно, как раз благодаря гиалуроновой кислоте, антиоксиданту, который не позволяет активным формам кислорода распространяться между клетками. Наверняка есть и другие механизмы, препятствующие ее выполнению.

У остальных животных реализация такой «программы старения» приводит к усилению окислительного стресса — увеличению количества молекул активного кислорода или особому изменению их состава или ослаблению механизмов, защищающих от активных молекул клетки и весь организм.

Все меньше клеток способны выполнять свои функции — организм стареет, а затем и умирает от старости.

Конечно, я ничего не имею против точки зрения, что с возрастом идет накопление повреждений и именно оно воспринимается как старость. Просто я считаю, что накопление это не случайно и является результатом работы совершенно определенных, хотя пока и плохо изученных, генетических программ, которые реализуют себя, в том числе, за счет усиления окислительного стресса. А если это программа, то ее, вероятно, можно изменить и контролировать.

— В чем смысл таких «неприятных» для нас программ с эволюционной точки зрения?

— Вейсман (Август Вейсман, 1834–1914, один из крупнейших эволюционистов и генетиков, создатель учения неodarвинизма — *Ред.*) еще в XIX веке отметил, что из-за старения мы живем меньше, и поколения быстрее сменяют друг друга, что открывает дополнительные возможности для действия естественного отбора. Иначе говоря, жизнь сокращается, а эволюция ускоряется. Однако это объяснение оказывается недостаточным. В конце концов, можно было бы найти гораздо более простые и не менее эффективные способы ограничить жизнь животного, не прибегая к комплексным механизмам и программам медленного умирания.

Лично я думаю, дело здесь в том, что само постепенное ослабление организма усиливает давление естественного отбора. Приведу простой пример. Пока зайцы молодые, они могут бегать быстрее лисы, и она не является для них фактором отбора — при появлении лисы зайцы легко от нее скроются. Но с возрастом, когда коли-



чество мышечных клеток снижается и скорость бега уже не та, лиса вполне способна их настичь — и становится для них одним из факторов естественного отбора.

Это позволяет отбору «действовать» на другие признаки, до сих пор ему не подвластные. Например, более сообразительный заяц раньше заметит лису и выберет лучший маршрут для того, чтобы сбежать. А менее сообразительный — погибнет. Уже несколько поколений спустя зайцы в среднем заметно «поумнеют». Так старение может оказаться полезным с точки зрения эволюции вида, позволив ему развивать больше полезных признаков.

— Но разве в этом случае старые особи не должны сохранять фертильность и быть способными заводить новое потомство?

— Конечно, должны. Просто Вы разделяете общее ошибочное мнение, считая старость синонимом дряхлости. Будто старый человек обязательно тот, кто самостоятельно не способен подняться на второй этаж и вызывает для этого лифт. На самом же деле, существует множество признаков старения, и некоторые из них начинают появляться задолго до возможного проявления дряхлости, а кое-какие — даже с детства. Снижение определенных функций наблюдается у нас буквально с семи лет, а старение иммунной системы проявляется себя с десятилетнего возраста.

Поэтому старость, как постепенное снижение функций при сохранении способностей к воспроизводству, может оказаться очень полезной с точки зрения эволюции. В противном же случае она, конечно, особых преимуществ не давала бы.

В этом процессе есть и еще один весьма существенный момент: организм способен сам регулировать скорость своего старения. В условиях опасности, стресса, эти процессы замедляются, он старается максимально сохранить свою функциональность для выживания. Парадоксальным образом получается, что чем нам хуже — тем дольше мы живем.

Этот эффект был неоднократно продемонстрирован на лабораторных животных. Не важно, каким именно фактором вызван стресс — будь то недоедание, повышение или понижение температуры до некомфортной, большие физические нагрузки — он приведет к увеличению продолжительности жизни. Если, конечно, эти стрессовые факторы не слишком велики и не приводят к прямому ущербу для организма.

Соответственно, и для замедления старения можно посоветовать именно условия умеренного стресса. Здоровое чувство голода за счет разумных ограничений в питании, значительные мышечные нагрузки и регулярный холодный стресс. По крайней мере, пока не будут готовы препараты нового поколения...

Беседовал Роман Фишман



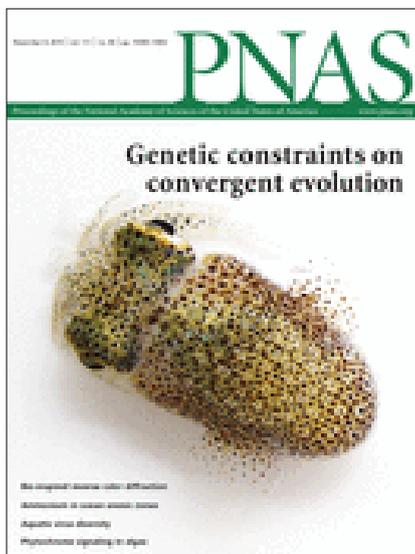
СПРАВКА «НАУКИ В МИРЕ»

Владимир Петрович Скулачев — биохимик, доктор биологических наук, академик РАН, лауреат Государственной премии СССР. Главный редактор журнала «Биохимия», декан факультета биоинженерии и биоинформатики МГУ и директор НИИ Физико-химической биологии имени Белозерского. Автор более 450 работ по окислительному фосфорилированию, энергетике живой клетки, исследованию митохондрий и окислительного стресса.

Vol. 515. No 7525
6 ноября 2014 года



Vol. 111. No 44
4 ноября 2014 года



Vol. 346. No 6210
7 ноября 2014 года



Nature · PNAS · Science: рефераты статей

Естественные и точные науки

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

Медицинские науки и общественное здравоохранение

- 36** Фундаментальная медицина
- 46** Клиническая медицина

Техника и технологии

- 48** Электротехника, электронная техника, информационные технологии

- 50** Медицинские технологии
- 51** Нанотехнологии
- 54** Промышленные биотехнологии
- 56** Технологии материалов
- 57** Химические технологии
- 58** Экологические технологии

Социальные науки

- 59** Психологические науки
- 60** Политологические науки

Сельскохозяйственные науки

- 61** Сельское хозяйство, лесное хозяйство, рыбное хозяйство

Междисциплинарные исследования

- 63**

Nature · PNAS · Science: рефераты статей

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ ·

Физика и астрономия

О происхождении анизотропии внегалактического фонового излучения в ближнем инфракрасном диапазоне

On the origin of near-infrared extragalactic background light anisotropy. Michael Zemcov, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6210. P. 732–735.

Анизотропия внегалактического фонового излучения (ВФИ) несет информацию о суммарном количестве фотонов, рожденных за время эволюции Вселенной, и может содержать информацию об этой эволюции, которую невозможно получить при наблюдении за точечными источниками. Исследования ВФИ могут разрешить такие проблемы современной космологии как «кризис недопроизводства фотонов» и «проблему пропавших барионов». Считалось, что флуктуации инфракрасного ВФИ обусловлены (1) излучением первичных галактик и черных дыр в эпоху реионизации (при красном смещении $z > 12$); (2) светом внутреннего гало, порожденным звездами, «выданными» из родительских галактик приливными силами при небольших красных смещениях ($z < 3$). В работе сообщается о новых измерениях анизотропии ВФИ в полосах инфракрасного (ИК) излучения с длиной волны 1,1 и 1,6 мкм; измерения проводились на борту специализированных ракет. ВФИ в ближнем ИК-диапазоне спектра лучше всего исследовать, измеряя анизотропию излучения, поскольку абсолютные фотометрические измерения затруднены из-за большого фона зодиакального света. Измерения флуктуаций ВФИ проводились с использованием двух телескопов с диаметром 11 см и с полем зрения 2×2 угловых градуса. Запуски ракет осуществлялись в 2010 и 2012 гг. Полученные ряды данных корректировались для устранения фона от звезд и галактик с использованием обзора неба 2MASS (каталоги J - и H -полос) на длине волны 2 мкм. Из построенных зависимостей автоспектральных и кроссспектральных распределений мощности излучения исключались вклады флуктуаций большого масштаба $l \sim 1/t$ (где t — угловое расстояние между двумя точками неба), обусловленных рассеянием солнечного света на межпланетной пыли, и флуктуаций звездного света при рассеянии на межзвездной пыли (диффузного галактического света). Флуктуации зодиакального света исключались благодаря тому, что наблюдались одни и те же участки небесного поля с интервалом в 17 мес. При этом были получены согласующиеся результаты, хотя луч зрения проходил через различные области межпланетного пылевого облака. Показано, что зависимость среднеквадратичной амплитуды флуктуаций яркости ВФИ от длины волны аппроксимируется зависимостью Рэля-Джинса. Флуктуации ИК-излучения превосходят по амплитуде флуктуации, связанные с кластеризацией далеких галактик, не согласуются с предсказаниями для анизотропии ВФИ от первичных галактик и черных дыр и обусловлены, главным образом, флуктуациями света внутреннего гало. По своей интенсивности они сопоставимы с интенсивностью ВФИ, обусловленного фоновым излучением наблюдаемых галактик. В итоге можно заключить, что внегалактическое фоновое излучение вносит существенный вклад в общую энергию фотонов во Вселенной.

Г.В. Дедков

Когерентная трансмутация электронов в квазичастицы с дробными значениями квантовых чисел

Coherent transmutation of electrons into fractionalized anyons. Maissam Barkeshli, Erez Berg, Steven Kivelson. Science. 2014. Vol. 346. No 6210. P. 722–725.

Заряд, спин и значение симметрии волновой функции системы невзаимодействующих квантовых частиц относительно операции перестановки — вот примеры «квантованных» характеристик, которые могут принимать значения, принадлежащие строго определенному дискретному множеству. В данной работе показано, каким образом перечисленные квантовые числа электрона могут быть когерентно и динамически «изменены» при переходе вещества в экзотическое состояние, известное как квантовая спиновая жидкость (КСЖ). В КСЖ возбужденные состояния многочастичной системы могут быть описаны при помощи введения понятия квазичастиц с дробным зарядом, спином и даже статистикой. Продемонстрировано, что некоторые квантовые спиновые жидкости имеют определенные топологически устойчивые типы границы, некоторые из которых позволяют электрону когерентно входить в КСЖ в виде квазичастицы с дробными квантовыми числами, не сохраняя предыдущие значения спина, заряда и статистики. Был исследован простейший случай в контексте двумерной КСЖ с щелью в энергетическом спектре возбуждений, рассматривались короткодействующие резонансные валентные связи Z_2 . Этот тип КСЖ был ранее предложен для объяснения нейтронного рассеяния на материале $ZnCu_3(OH)_6Cl_2$ (гербертсмиттит). В области малых энергий в такой системе помимо топологически тривиальных квазичастиц возможно существование топологически эквивалентных спинов и холонов, визионов и комбинаций перечисленных возбуждений. Проанализированы в контексте калибровочной теории на решетке спиновая/холоновая e и визионная m краевые фазы, разделенные топологическим квантовым фазовым переходом. Рассмотрены физические условия, дающие возможную реализацию краевых фаз. Показано далее, что электрон в случае e фазы может когерентно туннелировать в КСЖ из присоединенного сверхпроводника в виде спинона, оставляя при этом заряд на границе. В случае m -границы такое туннелирование запрещено, электрон может туннелировать в КСЖ только полностью, а затем, в зависимости от энергетики возбужденных состояний в КСЖ, распасться на холоны и спионы. Важно отметить, что возможность прямого спаривания электронов и частиц с дробными квантовыми числами открывает новую область возможных исследований КСЖ. В работе предложена схема эксперимента с КСЖ между двумя слоями сверхпроводника, позволяющего обнаружить топологический фазовый переход, свидетельствующий о дроблении квантовых чисел электрона.

А.В. Якименко

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Физика и астрономия

Турбулентный нагрев кластеров галактик с наивысшей яркостью в рентгеновском диапазоне

Turbulent heating in galaxy clusters brightest in X-rays. I. Zhuravleva, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7525. P. 85–87.

Горячие внутренние области (ВО) скоплений (кластеров) галактик с температурой 10^7 – 10^8 К, в которых рождается интенсивное рентгеновское излучение, вносят доминирующий вклад в барионную составляющую кластеров. Кроме того, из-за высоких радиационных потерь для ядер таких скоплений характерно очень короткое время охлаждения в сравнении с возрастом самой системы (на порядок величины меньше возраста Вселенной). Это охлаждение (еще пока не подтвержденное другими данными) может вызвать широкомасштабную аккумуляцию холодного газа и звездообразование, что противоречит наблюдениям. Предлагались различные гипотезы для объяснения наблюдаемых потерь на рентгеновское излучение. Наиболее перспективным объяснением считается следующее: нагрев, обусловленный наличием сверхмассивных черных дыр в центральных галактиках скоплений и процессом образования пузырьков релятивистской плазмы, является тем источником энергии, что способен компенсировать наблюдаемые потери.

Вне зависимости от первичного источника энергии, остается открытым вопрос о том, как эта энергия переносится в межгалактическую среду ВО. В работе предлагается правдоподобное решение данного вопроса на основе имеющихся данных наблюдений по рентгеновскому излучению из ВО галактических скоплений с использованием нового метода анализа (так называемого модифицированного метода дельта-дисперсии). Он позволяет непосредственно оценить скорость нагрева ВО галактических скоплений, исходя из спектра турбулентной диссипации энергии. Изучались хорошо известные галактические скопления в созвездиях Персея и Девы (M87) с холодными кластерами галактик в центральной области. Анализировались данные рентгеновской космической обсерватории Chandra для нахождения проективного спектра флуктуаций плотности в последовательности кольцевых областей (оболочек) скоплений Персея и Девы. Применялась компьютерная программа XSPEC и плазменная модель APEC для аппроксимации спектра рентгеновского излучения в полосе энергий 0,6–9 кэВ и восстановления термодинамических характеристик кластеров. При моделировании рентгеновских спектров принималось, что каждая оболочка имеет одинаковую температуру и характеризуется столкновительным равновесием с постоянным значением степени металличности (0,5 от солнечной). Показано, что турбулентный нагрев является достаточным для компенсации радиационного охлаждения локально в каждой кольцевой зоне галактического скопления, что может решить проблему охлаждения ВО кластеров галактик и богатых газом областей с интенсивным рентгеновским излучением.

Г.В. Дедков

Подавление охлаждения белых карликовых звезд сильными магнитными полями

Suppression of cooling by strong magnetic fields in white dwarf stars. G. Valyavin, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7525. P. 88–91.

Изолированные белые карликовые звезды часто создают более сильные магнитные поля, чем более молодые и горячие, что вызывает удивление ученых, поскольку ожидается, что магнитные поля звезд со временем уменьшаются, а низкая температура поверхности «белых карликов» свидетельствует об их относительно большем возрасте. Кроме того, белые карлики (БК) с сильными магнитными полями обладают переменной яркостью из-за своего вращения. Это связывают с неоднородностями поверхностной яркости, аналогичными солнечным пятнам, химическими неоднородностями и другими магнитооптическими эффектами. В работе описаны спектрально-поляриметрические и фотометрические наблюдения оптического излучения и магнитного поля холодного белого карлика WD 1953-011, проводившиеся в течение 8 лет с 2001 по 2009 г., а также результаты анализа температуры поверхности и распределения магнитного поля. Было установлено, что магнитное поле подавляет атмосферную конвекцию, что вызывает появление темных пятен в наиболее намагниченных областях. Обосновывается прямая связь между напряженностью магнитного поля и распределением температуры на поверхности WD 1953-011 вида $T \sim H^{-0.059}$. Ранее аналогия с солнечными пятнами хотя и обсуждалась, но носила спекулятивный характер вследствие фундаментального различия между атмосферами БК и звезд типа Солнца. Наиболее существенными различиями являются высокая плотность вещества БК, простой химический состав и наличие экстремально высоких магнитных полей. Второй важный вывод работы состоит в том, что остывание БК с сильным магнитным полем происходит медленнее, чем у его «аналогов». В соответствии с теорией, характерное время охлаждения БК зависит от светимости L и массы M как $t = (L/M)^{-5/7}$. В БК конвекция выносит на поверхность 70–95% потока излучения из подфотосферных областей. Следовательно, в БК с сильным магнитным полем из-за подавления конвекции светимость значительно уменьшается, а время остывания значительно возрастает по сравнению с БК со слабым магнитным полем. Наблюдаемые вариации яркости WD 1953-011 моделировались путем тестирования параметров эмпирической зависимости $T(H)$. При моделировании атмосферы БК применялась компьютерная программа для расчета прозрачности звездной атмосферы для серии линий излучения. Результаты работы позволяют объяснить давно известный наблюдаемый факт распространности сильных магнитных полей у холодных БК. Из результатов также следует, что принятые в настоящее время оценки для возраста в отношении БК с сильным магнитным полем являются систематически заниженными.

Г.В. Дедков

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Физика и астрономия

Высокоэффективное ускорение электронного пучка в плазменном кильватерном ускорителе

High-efficiency electron acceleration of an electron beam in a plasma wakefield accelerator. M. Litos, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7525. P. 92–95.

Высокоэффективное ускорение пучков заряженных частиц с большим пространственным градиентом увеличения энергии необходимо для создания доступных и компактных коллайдеров высоких энергий. Одной из концепций является кильватерное ускорение в плазме. В работе представлены результаты эксперимента по осуществлению трехмерного нелинейного режима такого ускорения. В этом режиме сильно сфокусированный электронный сгусток — «драйвер» — с плотностью выше плотности фоновой плазмы, пропускается через столб стационарной плазмы с характерными размерами длины и сечения порядка c/ω_p (c и ω_p — скорость света и частота плазмы). Поперечное электрическое поле движущегося сгустка выталкивает электроны фоновой плазмы из области с радиусом около 30 мкм. Кулоновское поле стационарных ионов притягивает эти электроны назад к центральной оси столба плазмы, в результате чего образуются кильватерные осцилляции плотности заряда — след от первичного сгустка. Кильватерная структура с высокими градиентами ускоряющих полей (составляющими единицы и десятки ГэВ/м) следует траектории драйвера с соответствующей ему фазовой скоростью, на скорости близкой к скорости света. Основной задачей для реализации высокоэффективной передачи

энергии сгустку ускоряемых частиц с малым разбросом по энергии является образование правильной формы ускоряемого сгустка и помещение его на точно заданном расстоянии от драйвера. В предыдущих экспериментах использовался драйверный сгусток электронов с энергией 42 ГэВ, при этом электроны в хвосте этого же сгустка удалось ускорить до энергии 85 ГэВ на длине менее чем один метр. Однако суммарный заряд этих ускоренных электронов был слишком мал для получения существенного количества энергии от кильватера. В данной работе использовалась схема с драйверным и ускоряемым сгустком электронов, при которой удалось осуществить значительно более эффективное ускорение частиц с градиентом ускоряющего поля 4,4 ГэВ/м. Плазменный столб длиной 36 см и плотностью 5×10^{16} см⁻³ создавался лазерным облучением литиевого пара внутри тепловой печи. Суммарный заряд электронных сгустков, подававшихся в плазму, составлял 1,8 нКл. Из них 1,02 нКл приходилось на драйвер с продольным среднеквадратичным размером 25 мкм и 0,78 нКл — на ведомый сгусток с размером 47 мкм. Драйверный сгусток с энергией 20,35 ГэВ генерировался на стэнфордском линейном ускорителе (SLAC). Захваченные кильватерным полем электроны в среднем получали прирост энергии 1,6 ГэВ с конечным разбросом по энергии 0,7% (в ядре сгустка, по сравнению с 1% в изначальном состоянии). Максимальная эффективность трансформации энергии от драйвера к ускоряемому сгустку составила 30% (17,7% в среднем). Результаты работы вносят значительный вклад в развитие метода получения частиц высоких энергий, основанного на эффекте кильватерного ускорения электронов в плазме.

Г.В. Дедков

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Химические науки

Восстановление арилгалогенидов путем последовательного стимулированного процесса перехода электронов светом видимого диапазона

Reduction of aryl halides by consecutive visible light-induced electron transfer processes. Indrajit Ghosh, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6210. P. 725–728.

Биологический фотосинтез использует энергию четырех фотонов для расщепления молекулы воды, тогда как при химическом фотокатализе обычно имеет место однофотонное возбуждение. В последние десятилетия окислительно-восстановительный фотокатализ в видимом свете стал ценным методом органического синтеза, используемым, в частности, для получения неорганических полупроводников (CdS) или ариловых радикалов способом фотоиндуцированного переноса электронов с катализатора на соответствующий прекурсор. Тем не менее, выбор прекурсоров ограничен областью бедных электронами веществ, таких как соли диазония и йодония. В данной работе предложен практический способ преодоления ограничений фотокатализа для света видимого диапазона, используя энергию двух фотонов за один каталитический цикл. Был применен подход, аналогичный схеме биологического фотосинтеза, ранее использованный для фотоокисления воды, но до настоящего времени не применявшийся в органическом синтезе. Энергия второго возбуждения фотоном видимого диапазона может быть добавлена в процесс, если получаемый из красителя анион-радикал достаточно устойчив в основном состоянии, окрашен и, со-

ответственно, может быть возбужден в видимом свете. Диимиды перилена удовлетворяют указанным требованиям. Выбранный для эксперимента бисимид перилена при облучении голубым светом (455 нм) в присутствии триэтиламина редуцируется фотоиндуцированным в видимом диапазоне электронным переносом до стабильного окрашенного анион-радикала. Отмечена высокая стабильность получаемого анион-радикала в бескислородной среде, спектроскопия подтверждает, что для переноса электрона с триэтиламина на бисимид перилена требуется фотовозбуждение. Обнаружено, что последующее возбуждение анион-радикала накапливает достаточно энергии для редукции стабильных арилхлоридов, давая ариловые радикалы, захватываемые донорами — атомами водорода, или используемые в формировании углерод-углеродных связей. Экспериментально подтверждена реализация схемы двухступенчатого фотокатализа, при котором сначала фотовозбужденный бисимид перилена гасится триэтиламино до анион-радикала с образованием катион-радикала триэтиламина, а затем вторично возбужденный анион-радикал дает прекурсор арил-радикала, регенерируя нейтральный бисимид перилена. Фрагментация прекурсора дает арил-радикал, который либо получает атом водорода от катиона триэтиламина, или от растворителя, давая продукты редукции, либо дает продукты углерод-углеродного спаривания. Продемонстрированный последовательный фотоиндуцированный перенос выходит за пределы энергетических ограничений окислительно-восстановительного фотокатализа в видимом свете и делает возможным фотокаталитическое преобразование менее активных химических связей в органическом синтезе.

А. В. Якименко

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Структурные основы нацеливания микроРНК на мРНК-мишень

Structural basis for microRNA targeting. Nicole T. Schirle, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6209. P. 608–613.

МикроРНК осуществляют контроль экспрессии тысяч генов в клетках растений и животных. Они представляют собой небольшие некодирующие РНК (длиной примерно 22 нуклеотида), функционирующие внутри комплексов сайленсинга (подавления экспрессии генов), индуцированных РНК, содержащих белки семейства Argonaute (Ago). В геноме человека закодировано более 1000 микроРНК, и более 50% белок-кодирующих генов у млекопитающих содержат консервативный участок, на который нацелены микроРНК. Поэтому микроРНК вносят вклад в различные физиологические процессы, включая регенерацию эпителия, овуляцию и развитие злокачественных опухолей. В настоящей работе авторы представили кристаллические структуры комплекса микроРНК и белка Ago2, связанного с короткой цепью молекулы мРНК-мишени, комплементарной нуклеотидам в положении g2–g7, g2–g8 или g2–g9 в молекуле микроРНК. В молекулах мРНК-мишени аденозин располагался в первом положении напротив первого нуклеотида в микроРНК. РНК-мишени связывались с комплексом через спаривание комплементарных нуклеотидов с образованием А-формы дуплекса, располагающейся напротив центральной расщелины в белке Ago2. Аденин первого нуклеотида в мРНК помещался в узкий гидрофобный карман белка Ago2 с образованием водородной связи между остатком Ser561 и N6-аминогруппой аденина. Этот карман, по мнению авторов, отвечает за специфичное распознавание аденозинов, что объясняет наблюдаемый факт, когда аденозины в первом положении в молекуле мРНК усиливают микроРНК-опосредованную репрессию мРНК. Они сохраняются во многих молекулах мРНК, выступающих в качестве мишеней для действия микроРНК у млекопитающих. Алифатические сегменты остатков R795, I756 и Q757 PIWI-домена и остатков I365 и T361 альфа-спирали 7 L2-домена белка Ago2 выстилают малую бороздку, образуя множественные гидрофобные и Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия с нуклеотидами 2–7 дуплекса микроРНК-мРНК. На основании полученных результатов авторы предположили поэтапный механизм нацеливания микроРНК на мишень (мРНК), при котором удлиненные дуплексные структуры нуклеируются небольшими сегментами (3–4 пары оснований) комплементарности. Ago2 первично экспонирует нуклеотиды 2–5 в микроРНК для иницилирующего спаривания с РНК-мишенью. Это спаривание вызывает изменения конформации микроРНК, приводящее к экспонированию нуклеотидов 2–8 и 13–16 для продолжения распознавания РНК-мишени. Образование пар оснований приводит к образованию дуплексов микроРНК-мРНК, в которых открывается малую бороздку, обеспечивающую новую связывающую поверхность для альфа-спирали 7 в белке Ago2, что приводит к стабилизации открытой конформации дуплекса. В целом, в процессе распознавания РНК-мишеней направляющая микроРНК и белок Ago2 действуют синергично.

И.М. Мохосоев

Структура большой субъединицы митохондриальной рибосомы человека

Structure of the large ribosomal subunit from human mitochondria. Alan Brown, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6210. P. 718–722.

Геном человеческих митохондрий кодирует 13 основных белков, входящих в состав комплекса оксидативного фосфорилирования. Данные комплексы располагаются на внутренней мембране митохондрий. Коэффициент седиментации для митохондриальных рибосом составляет 55S, при этом каждая рибосома состоит из двух субъединиц: большой и малой, с коэффициентами седиментации 39S и 28S соответственно. Большая субъединица в свою очередь состоит из 16S-рРНК и 12S-рРНК. В отличие от цитоплазматических рибосом 5S не содержится ни в одной из рибосомальных субъединиц митохондрий. Неправильная трансляция белков фосфорилирующего комплекса часто ведет к тяжелым заболеваниям. Согласно статистике, более одного из 7500 новорожденных страдают наследственными митохондриальными заболеваниями. Зачастую раковые опухоли характеризуются повышенной активностью комплекса оксидативного фосфорилирования, по сравнению с прилегающими нераковыми клетками. При этом действие специфичных ингибиторов успешно помогает провоцировать активацию цитотоксичных процессов, что было показано при лейкемии. В опытах на интактных клетках почек человеческого эмбриона (HEK293) для изучения с помощью криогенной электронной микроскопии были экстрагированы большие субъединицы митохондриальных рибосом, что позволило реконструировать их строение. Центральная часть субъединицы состояла из 16S-рРНК, которую окружала рРНК, связанная с валином. При этом периферия молекулы содержала 48 белков, из которых 21 были специфичными для митохондрий. Интересно, что длина рРНК человеческой митохондрии оказалась вдвое меньше длины 23S-рРНК бактериальных рибосом. Также было выявлено, что специфичные для митохондрий белки образуют кластеры около центрального протуберанца, образованного L7/L12 доменами. При этом два белка — mS30 и bS18a присутствуют также и в составе малой субъединицы рибосомы. Анализ аминокислотных последовательностей выявил, что белок bS18 представлен в субъединицах разных рибосом в виде трех форм — а, b, с. Данный факт свидетельствует о наличии гетерогенной популяции митохондриальных рибосом внутри одного организма. Также интересна роль L7/L12 протуберанца, ответственного за факторзависимый гидролиз ГТФ. При этом человеческий L7/L12 оказался очень подвижным, в отличие от бактериального, образованного частью 23S-рРНК. Данная работа расширяет представления о строении большой субъединицы рибосомы, что имеет большое значение для разработки средств, направленных на преодоление патологического функционирования данных клеточных органелл.

А.Ю. Ольховик

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Глушение эхолокационных сигналов при конкуренции за пищу у летучих мышей

Bats jamming bats: Food competition through sonar interference. Aaron J. Corcoran, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6210. P. 745–747.

Природные коммуникационные сигналы животных часто подвержены помехам, исходящим как от конспецификов, так и от представителей других видов. Зачастую животные (например, летучие мыши) даже меняют частоту испускаемых сигналов, чтобы избежать таких помех. Американские зоологи показали, что некоторые летучие мыши могут целенаправленно (точнее, адаптивно) затруднять сигнализацию друг друга в ходе конкуренции между особями одного вида за еду. Объектом исследования послужил бразильский складчатогуб (*Tadarida brasiliensis*). Эта летучая мышь имеет огромный ареал, тянущийся от Аргентины до южных штатов США. В данном случае изучались популяции в Аризоне и Нью-Мексико. Бразильские складчатогубы образуют исключительно крупные колонии — в некоторых пещерах может жить около миллиона особей. Этот вид обладает сложным репертуаром эхолокационных сигналов, необходимым для социальных взаимодействий. Полевые наблюдения показали, что один ранее не описанный тип эхолокационного сигнала складчатогуба, по-видимому, специализирован для глушения чужих сигналов. Этот сигнал называется синусоидальным частотно-модулированным (sinFM). Гипотеза, что назначением sinFM-сигнала — борьба конспецификов за пищу (то есть за насекомых), была подтверждена полевыми наблюдениями, включившими подробный количественный анализ социальных взаимодействий животных. Была даже составлена трехмерная модель траекторий их полета. Наконец, были проведены эксперименты в искусственных условиях, показавшие, что воспроизведение sinFM-сигнала заметно снижает точность нацеливания складчатогубов при ловле летящих мотыльков; другие аналогичные звуки такого эффекта не вызвали. Вероятность захвата летучей мышью добычи на фоне sinFM-сигнала упала на 85,9% в одной популяции и на 77,3% в другой, то есть очень значительно. Особенностью sinFM-сигнала являются быстрые модуляции частоты, организованные во времени таким образом, что хотя бы один полный цикл изменения частоты обязательно попадает в промежуток между последовательными звуками, издаваемыми складчатогубом при охотничьей сигнализации. Параменты sinFM-сигнала, судя по всему, «подогнаны» таким образом, что этот сигнал вызывает возбуждение тех же самых нейронов слухового центра, которые обычно реагируют на эхо от охотничьих сигналов. Таким образом, есть надежные основания полагать, что sinFM-сигнал специализирован для внутривидовой борьбы за существование, а именно для внутривидовой конкуренции за пищу.

С.А. Ястребов

Филогеномные исследования хода эволюции насекомых

Phylogenomics resolves the timing and pattern of insect evolution. Bernhard Misof, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6209. P. 763–767.

Насекомые — наиболее богатая видами группа животных, однако малую бороздку до сих пор не установлены. В данном исследовании на основании данных генома и транскриптома по 1478 генам была проведена реконструкция филогении в 144 таксонах насекомых и других членистоногих. Для этого авторы провели секвенирование более 2,5 гигапар оснований кДНК 103 видов насекомых. Функциональная аннотация 1478 генов у всех этих видов, показала роль многих из них в деятельности клетки. Во вновь секвенированных транскриптомах присутствовало 98% из них. При выравнивании транскриптов и найденных 1478 генов удалось обнаружить 2033 (1%) высокодивергентных. С использованием данных секвенирования нуклеотидных и аминокислотных последовательностей методом максимального правдоподобия были построены филогенетические деревья. Для нуклеотидных последовательностей применяли сайт-специфичную модель, для аминокислотных — разделение на домены с целью приближения модели к реальным условиям. Деревья, построенные по этим двум массивам данных, полностью совпадали. Данные, противоречащие принципу обратимых во времени эволюционных процессов, исключались из анализа. На основании проведенного анализа происхождение насекомых было датировано ранним ордовикским периодом (479 млн лет назад). Это позволяет предположить, что насекомые населили сушу практически одновременно с растениями. Также датировка подтверждает гипотезу о монофилии насекомых, в том числе, она говорит о близком родстве бессяжковых с ногохвостками, двухвосток с древнечелюстными, бескрылых с крылатыми насекомыми. На основании результатов исследований морфологии авторы также предположили монофилию бескрылых. Способность летать, безусловно, определившая многообразие насекомых, вероятно, возникла в раннем девоне (406 млн лет назад) после формирования и стабилизации наземных экосистем. Основные современные группы, согласно исследованиям ископаемых, разделились 345 млн лет назад в миссисипском периоде, а насекомые с полным превращением — в раннем меловом периоде. В работе выдвинуто предположение о наличии общего предка поденок и стрекоз и о монофилии группы, объединяющей уховерток, тараканосверчков, прямокрылых, привиденьевых, таракановых, богомоловых, термитов, зораптер и некоторые другие подгруппы. Вероятно, этот надотряд возник около 302 млн лет назад в позднем карбоне. Проведенный анализ также позволяет предположить, что значительная часть таракановых, привиденьевых, настоящих богомолов и термитов эволюционировала после массового вымирания в пермском периоде. Авторы исследования отнесли сеноедов к ближайшим современным родственникам насекомых с полным превращением. Паразитические вши выделились, вероятно, около 53 млн лет назад, значительно позднее появления их хозяев.

А.Л. Братцева

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Синергизм блокирования выхода клетки из митоза двумя ингибиторами APC/C

Synergistic blockade of mitotic exit by two chemical inhibitors of the APC/C. Katharine L. Sackton, et al. Nature. 2014. Vol. 514. No 7524. P. 646–649.

Стимулирующий анафазу комплекс, или циклосома, (APC/C) является примером белковой машины, мультисубъединичного белкового комплекса, участвующего в регуляции сложных биохимических процессов в клетке. APC/C является убиквитин-зависимой лигазой, состоящей из 13 субъединиц, иницирующей переход из метафазы в анафазу и выход клетки из состояния митоза через осуществление убиквитилирования внутриклеточных белков секурина и циклина В1 для их последующего разрушения протеасомой. Активация APC/C во время митоза происходит при его связывании с белком Cdc20, представителем WD40-доменсодержащих белков, участвующим в распознавании белковых субстратов, содержащих структурный мотив (повторяющийся элемент), так называемую «бокс-деструкцию» (D-box). Ранее авторы идентифицировали небольшую молекулу апсина в качестве ингибитора циклин-зависимого протеолиза. Ими было показано, что апсин связывается с WD40-доменсодержащими белками, а наиболее эффективное связывание происходит именно с белком Cdc20. В настоящей работе авторы показали, что апсин конкурентно ингибирует APC/C-зависимое убиквитилирование через связывание с белком Cdc20, предотвращая распознавание D-box-содержащих белковых субстратов. Анализ полученной ими кристаллической структуры комплекса апсина и Cdc20 позволил сделать предположение, что апсин связывается с небольшим гидрофобным карманом в WD40-домене, участвующим в связывании мотивов D-box в белковых субстратах. При этом атомы азота пиримидинового кольца и аминогрупп молекулы апсина образуют водородные связи с аминокислотным остатком D177 белка Cdc20, в то время как гидрофобная трихлорметильная группа апсина погружается в карман, насыщенный остатками лейцина из мотива D-box. Авторы изучили влияние аминокислотных замен на связывание белка Cdc20 с апсином. Было показано, что замена остатка V200, расположенного в основании гидрофобного кармана, на остаток метионина блокирует связывание Cdc20 с апсином. Замены аминокислотных остатков, выстилающих связывающий карман (D177, P179, I216), также снижают связывание апсина и негативно влияют на функционирование белка Cdc20. В целом, авторы выявили строгую корреляцию между произведенными заменами аминокислотных остатков, выстилающих апсин-связывающий карман, и их влиянием на функцию белка Cdc20 и связывание с апсином. Кроме того, авторы обнаружили, что при совместном применении с тозил-L-аргинин метиловым эфиром (TAME) — небольшой молекулой, блокирующей взаимодействие между APC/C и Cdc20 — способность апсина блокировать выход клеток из митоза умножается. Авторами также было показано, что Cdc20 связывается с APC/C через образование множественных слабых взаимодействий. Одновременное нарушение белок-белковых взаимодействий между субстратом, Cdc20 и APC/C внутри тройного комплекса APC/C–Cdc20 — субстрат может привести к синергичному ингибированию APC/C-зависимого протеолиза и выхода клетки из состояния митоза.

И.М. Мохосоев

Обособление ауксиновых реакций механизмом образования градиента PLETHORA

PLETHORA gradient formation mechanism separates auxin responses. Ari Pekka Mähönen, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7525. P. 125–129.

В процессе роста растений деление клеток в меристемах должно координировать переходы от деления к расширению и дифференциации, создавая, таким образом, 3 отдельные зоны развития: меристему, зону удлинения и зону дифференциации. Растения обладают тропизмом (быстрая коррекция направления роста), способствующим адаптации к условиям окружающей среды. В корнях *Arabidopsis thaliana* многие аспекты зонирования контролируются фитогормоном ауксином и ауксин-индуцируемыми транскрипционными факторами (регуляторами работы других генов), играющими важную роль в управлении пролиферацией и дифференцировкой растительных клеток. Транскрипционные факторы, контролирующие активность меристем, относятся к разным семействам белков. Среди них есть уникальные для растений группы транскрипционных факторов, например семейства PLETHORA (PLT). Фитогормон ауксин является производным индола, участвует в контроле развития меристем и стимулирует развитие корней. Ауксин является также ключевым компонентом тропизма. Таким образом, транскрипционные факторы и фитогормоны координируют свои действия в регуляции развития меристем. Каждый из этих эндогенных регуляторов, ауксин и PLT-белки, имеет ступенчатое распределение в корнях арабидопсиса в виде градиента концентрации с максимумом вблизи верхушки корня. Ранее было показано, что 4 транскрипционных фактора семейства PLT со ступенчато изменяющимся распределением [PLT1, PLT2, PLT3 и BBM (также известный как PLT4)] необходимы для поддержания ствольных клеток и клеточного деления в корнях растений. Кроме того, корреляция уровней PLT-белков с изменениями, происходящими в процессе развития, определяющими зонирование корня, предполагает существование дозозависимого контроля со стороны этих транскрипционных факторов. В статье авторы показали, как взаимодействие между ауксином и белками PLT контролирует процессы зонирования и геотропизма. Авторы разработали имитационную модель корневой зональности. Модель объединяет описание архитектуры тканей корня, регуляторную сеть генов *PLT-ARF*, корневые PIN-белки, регулирующие транспорт ауксина, а также моделирование процессов роста, деления, расширения и дифференцировки клеток. Показано, что градиент PLT не имеет прямой пропорциональной зависимости от градиента ауксина. Длительно применяемые высокие уровни ауксина вызывают образование узкой PLT-транскрипционной области, на основе которой впоследствии образуется градиент PLT-белков при медленном ослаблении роста и движении от клетки к клетке. Уровни PLT определяют местоположение зон развития. В дополнение к медленно активирующейся транскрипции PLT ауксин также оперативно влияет на скорость процессов деления, расширения и дифференцировки клеток. Доминирующая роль градиентов PLT-белков в контроле динамики зонирования оспаривает роль градиента ауксина в качестве дозозависимого информационного сигнала.

С.К. Жармухамедов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ ·

Биологические науки

Сенсорно-спровоцированная синаптическая долговременная потенциация вызывается *in vivo* потенциалами плато дендритных клеток

Sensory-evoked LTP driven by dendritic plateau potentials *in vivo*. Frederic Gambino, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7525. P. 116–119.

Синаптическая долговременная потенциация (LTP) считается ключевым процессом корковой синаптической сетевой пластичности, а также механизмом формирования памяти. Хеббовские формы долговременной потенциации зависят от мощной постсинаптической деполяризации, создаваемой потенциалами действия, обратно распространяемыми от тела клетки к дендритам. Однако как было показано, эти формы долговременной потенциации также опосредуются локальной деполяризацией дендритов. Поскольку пирамидные клетки супрагранулярных слоев соматосенсорной коры генерируют потенциалы действия не так часто, остается неясным, какой из этих двух механизмов превалирует для этого типа клеток *in vivo*. Для выяснения этого вопроса в данной работе использовался метод цельно-клеточной регистрации нейронной активности бочонка C2 в соматосенсорной коре анестезированных мышей *in vivo* во время ритмичной стимуляции вибрисс. Соответствующая вибрисса отклонялась вперед и назад в течение одной минуты с частотой 8 Гц. Эта частота соответствовала естественной частоте, которая наблюдается, когда мышь ощупывает объекты. Во всех зарегистрированных клетках такая стимуляция вызывала продолжительную подпороговую деполяризацию. Ни одна из зарегистрированных клеток не генерировала соматические потенциалы действия при такой стимуляции. Однако в среднем эта ритмическая стимуляция приводила к потенциации. Отдельное отклонение вибриссы приводило к увеличению амплитуды постсинаптического потенциала. Такая долговременная потенциация продолжалась в течение всей регистрации данной клетки (по крайней мере, 15 минут). Таким образом, было установлено, что сенсорная ритмичная стимуляция вибрисс эффективно индуцирует синаптическую долговременную потенциацию в пирамидных нейронах 2/3 слоя коры в отсутствие соматических потенциалов действия. Индукция долговременной потенциации зависела от опосредуемой NMDA-рецепторами (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) продолжительной деполяризации. Эта деполяризация оказалась сходна с дендритными плато-потенциалами. Также было показано, что стимуляция вибрисс задействует синаптические сети, берущие начало в заднемедиальном комплексе таламуса (POM). Световая стимуляция этих трансфицированных таламических нейронов, экспрессирующих светочувствительный белок каналродопсин-2, приводила к генерации NMDA-опосредуемых плато-потенциалов. Подавление активности нейронов заднемедиального комплекса таламуса во время ритмической стимуляции вибрисс приводило к подавлению генерации этих потенциалов и предотвращало индуцированную с помощью стимуляции вибрисс долговременную потенциацию. Таким образом, полученные данные являются доказательством синаптической долговременной потенциации *in vivo*, индуцированной сенсорным стимулом в отсутствие генерации соматических потенциалов действия.

О.Е. Сварник

Участие гена *Nodal* в становлении бирадиальной асимметрии у гидры

Nodal signalling determines biradial asymmetry in Hydra. Hiroshi Watanabe, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7525. P. 112–115.

У двустороннесимметричных животных форма тела определяется тремя взаимно перпендикулярными осями, создающими передне-заднюю, спинно-брюшную и право-левую асимметрию. Главные сигнальные факторы, определяющие эти оси — белки семейства Wnt (для переднезадней оси), белки семейства Vmр (для спинно-брюшной оси) и белок *Nodal* для различия между правой и левой сторонами. Стрекающие кишечнополостные (книдарии), являющиеся сестринской группой двустороннесимметричных животных (билатерий), имеют единственную явную ось тела — переднезаднюю. Симметрия тела книдарий традиционно считается лучевой, однако строгая радиальность для них необычна — реальная симметрия ближе к бирадиальной, причем молекулярная основа этой бирадиальности до последнего времени была неясна. Группа эмбриологов исследовала этот вопрос на примере пресноводного гидроидного полипа *Hydra magnipapillata*. Симметрия гидры очень близка к типичной лучевой, но элементы бирадиальности проявляются даже у нее — в частности, в расположении почек при бесполом размножении. Исследователи идентифицировали у гидры ген, родственник *Nodal* (*Nodal-related gene*, *Ndr*), активность которого здесь, как и у двустороннесимметричных животных, связана со становлением асимметрии. *Ndr* экспрессируется исключительно в боковом зачатке почки, а его продукт индуцирует экспрессию гена *Pitx*, тоже имеющегося у билатерий, тоже контролирующего асимметрию и являющегося даунстрим-геном по отношению к *Nodal*. Сама экспрессия *Ndr* вызывается экспрессией гена сигнального белка бета-катенина (апстрим-ген). Таким образом, в результате экспрессии *Ndr* возникает дополнительный латеральный центр сигнализации, закладывающий новую ось. Подобная система есть даже у позвоночных. *Ndr* (или *Nodal*), *Pitx* и ген бета-катенина, по-видимому, образуют эволюционно консервативный блок сигнальных генов, возникший, судя по имеющимся данным, еще до расхождения эволюционных линий книдарий и билатерий. У губок этот блок отсутствует и ось тела единственная (орально-аборальная). У двустороннесимметричных животных сигнальный путь бета-катенин–*Nodal*–*Pitx* обеспечивает становление асимметрии правой и левой сторон (это изучено у позвоночных и у брюхоногих моллюсков). Это означает, что общий предок билатерий имел продольную ось симметрии (регулируемую *Wnt* и бета-катенином), а после возникновения сигнализации *Nodal* обрел возможность нарушения этой оси. При этом комплекс бета-катенин–*Nodal*–*Pitx* был у книдарий и у билатерий использован по-разному, но в обоих случаях его наличие привело к усложнению морфологии животных.

С.А. Ястребов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ ·

Биологические науки

Архитектура дыхательного комплекса I млекопитающих

Architecture of mammalian respiratory complex I. Kutti R. Vinothkumar, Jiapeng Zhu, Judy Hirst. Nature. 2014. Vol. 515. No 7525. P. 80–84.

Комплекс I или NADH:убихиноноксидоредуктаза — необходимый фермент для протекания окислительного фосфорилирования в митохондриях млекопитающих. В состав фермента входят 44 субъединицы, кодируемые как ядерным, так и митохондриальным геномом, и 9 редокс-кофакторов. 14 субъединиц образуют высококонсервативное каталитическое «ядро» фермента, обеспечивающее перенос электронов от NADH на убихинон и сопряженный транспорт протонов через внутреннюю мембрану митохондрии. Структура данного «ядра» была получена для бактерий *Thermus thermophilus* и *Escherichia coli*, однако строение и расположение 30 «дополнительных» субъединиц изучено недостаточно. В данной статье была подробно исследована структура комплекса I млекопитающих из митохондрий сердца быка. Карты электронной плотности молекул фермента с разрешением 4,5 Å были получены методом одночастичной криоэлектронной микроскопии. Данные обрабатывали, используя гомологию с бактериальными ферментами известной структуры и полученную ранее карту электронной плотности низкого разрешения NADH:убихинон оксидоредуктазы из дрожжей *Yarrowia lipolytica*. Были визуализированы 78 трансмембранных альфа-спиралей фермента, гидрофильный домен и 8 FeS кластеров. Все 60 трансмембранных альфа-спиралей «ядра» комплекса I расположены аналогично бактериальным ферментам, однако отсутствуют три N-концевые альфа-спирали. Важно, что высоко консервативна структура всех каталитически важных мотивов — предположительных элементов протон-транспортного и сопрягающего механизмов фермента. Среди 7 гидрофильных субъединиц ядра фермента, отличия от бактериального комплекса I показаны только для субъединиц 51 и 24 кДа. В целом, структура каталитически важных субъединиц и кофакторов обнаруживает высокую консервативность митохондриального и бактериального ферментов. Было показано, что дополнительные субъединицы комплекса I млекопитающих располагаются вокруг мембранного домена и примембранной части гидрофильного домена, где они могут обеспечивать защиту FeS-содержащих субъединиц от окислительных повреждений. В мембране 18 дополнительных альфа-спиралей располагаются вокруг субъединиц ядра. Из 30 дополнительных субъединиц для 14, включая две копии субъединицы SDAP, были получены структурные модели. Эти данные позволили объяснить ряд ранее установленных фактов, связанных с ролью дополнительных субъединиц в сборке комплекса I, регуляции и механизме его работы и сопутствующими заболеваниями. Так, расположение субъединиц 18 кДа и 13 кДа между субъединицами NADH-дегидрогеназного домена определяет их важность для сборки этой части фермента (известно, что мутации в данных субъединицах приводят к накоплению молекул комплекса I с отсутствующим NADH-дегидрогеназным модулем). Полученная в результате работы модель комплекса I электронтранспортной цепи млекопитающих показывает перспективность одночастичной криоэлектронной микроскопии для структурных исследований. Тем не менее, чтобы определить структуру остальных 17 субъединиц, необходимо усовершенствовать метод, увеличив разрешение.

Е.П. Барыкин

Кристаллическая структура РНК-зависимого каскадного комплекса, отвечающего за контроль над иммунитетом у *Escherichia coli*

Crystal structure of the RNA-guided immune surveillance Cascade complex in *Escherichia coli*. Hongtu Zhao, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7525. P. 147–150.

E. coli защищается от чужеродной ДНК с помощью комплекса CRISPR/Cas, состоящего из серии повторяющихся коротких нуклеотидных палиндромов CRISPR РНК, и связанного с ним каскада белков Cas. При вирусном или архейном заражении двухспиральная ДНК присоединяется к комплексу CRISPR/Cas благодаря гомологии своих нуклеотидных последовательностей с промежуточными нуклеотидными последовательностями (спейсерами), разделяющими палиндромы CRISPR РНК. Присоединение ведет к активации одного из белков Cas (Cas3), представляющего собой нуклеазу-геликазу, расплетающую двойную спираль и разрезающую ее на короткие одноцепочечные фрагменты. В работе приводятся данные кристаллографического анализа комплекса CRISPR/Cas с разрешающей способностью 3,05 Å, позволяющей реконструировать точное расположение белковых субъединиц и конформационные переходы, происходящие при связывании с ним его мишеней. Отрицательно заряженная CRISPR РНК (61 нуклеотид) протянута через все 11 белковых субъединиц комплекса, от белка CasD (5'-конец) и до белка CasE (3'-конец), и расположена вдоль положительно заряженной борозды на вогнутой поверхности белкового комплекса, составленного из спирально упакованных белков CasC2–6. От каждого из этих белков протянута длинная шпилька, закоренная на соответствующем спейсерном участке CRISPR РНК. В результате вместо образования единой стопки нуклеотидов каждый из спейсеров образует короткие 5-нуклеотидные стопки, разделенные закоренным и, как следствие, вывернутым наизнанку нуклеотидом, не входящим в состав стопки и способным к спариванию с комплементарным азотистым основанием. Это объясняет, почему последовательность нуклеотидов спейсера способна распознавать и избирательно присоединять последовательности чужеродной ДНК, имеющими мотив, гомологичный последовательности вывернутых наизнанку нуклеотидов. Фиксация чужеродной ДНК становится возможной благодаря перемещению белковых субъединиц комплекса CRISPR/Cas, ведущего к расширению борозды, в которой находится CRISPR РНК, до величины, достаточной для укладки двухспиральной молекулы ДНК и формирования ДНК-РНК-дуплекса. Шпильки, образуемые белками Cas, являются мультифункциональными элементами, служащими одновременно для стабилизации спейсерной РНК; спиральной упаковки белков CasC2–6; взаимодействия белковых субъединиц, обеспечивающего периодические изменения конформации белкового комплекса и создания последовательности вывернутых наизнанку нуклеотидов спейсеров, распознающей и нейтрализующей гомологичные последовательности ДНК вирусов и архей. Кроме того, шпильки, связывающие белковые субъединицы с нуклеотидами, необходимы для правильной сборки комплекса CRISPR/Cas, так как при их замене нуклеотидными связями комплекс утрачивает способность к фиксации и разрушению чужеродной ДНК.

В.Г. Черданцев

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Выявление псевдоурацила указывает на регулируемое псевдоуридинилирование мРНК в клетках дрожжевых грибов и человека

Pseudouridine profiling reveals regulated mRNA pseudouridylation in yeast and human cells. Thomas M. Carlisle, et al. Nature. 2014, Vol. 515, No 7525. P. 143–146.

Посттранскрипционная модификация нуклеозидов РНК известна для всех живых организмов. Псевдоуридин, наиболее распространенный модифицированный нуклеозид некодирующих РНК, стабилизирует пространственную структуру рибосомальных и транспортных РНК, усиливая их функцию. Для кодирующих (матричных) РНК наличие в них псевдоуридина не было известно, хотя известно, что искусственное псевдоуридинилирование сильно влияет на их функцию, изменяя генетический код из-за неканонического спаривания азотистых оснований транспортной и матричной РНК в декодирующем центре рибосомы. До сих пор из-за отсутствия прямых доказательств наличия псевдоуридина в кодирующих последовательностях мРНК, оставалось неясным, имеет ли этот факт какое-либо значение для нормальной физиологии клетки, в частности, для посттранскрипционной регуляции. В данной работе методом псевдосиквенирования, улавливающего сигнал от единичных мономеров псевдоуридина в составе транскриптома, подтверждено наличие уже известных и открыто множество новых сайтов псевдоуридина в составе некодирующей РНК, а также доказано наличие сотен псевдоуридиновых сайтов мРНК в клетках дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*) и человека (культура HeLa). Генетический анализ позволяет приписать большинство новых сайтов псевдоуридинилированию азотистых оснований под действием одной из семи консервативных синтаз псевдоуридина, P_{us} 1–4, 6, 7 и 9. При этом оказывается, что мишенями псевдоуридинилирования оказываются не только сайты связывания тРНК, но и другие сайты мРНК. Примечательно, что число псевдоуридиновых сайтов, не комплементарных сайтам тРНК, изменяется в зависимости от условий среды — у дрожжей оно возрастает при голодании клеток, а в культурах HeLa при обеднении аминокислотного состава культуральной среды. Учитывая, что псевдоуридинилирование стабилизирует структуру РНК, оно может повышать эффективность инициации трансляции, регулировать скорость транслокации рибосом, влиять на локализацию и интерференцию РНК. При этом, разумеется, нельзя исключить, что псевдоуридинилирование не имеет функционального значения. Тем не менее, из-за накопления данных о влиянии псевдоуридинилирования на декодирование рибосомой генетической информации, нельзя также исключить возможность быстрой и регулируемой внешними условиями модификации генетического кода путем посттранскрипционной модификации азотистых оснований мРНК, где псевдоуридинилирование действует как аналог сигнала клеточного голода. Более того, болезни, вызываемые мутациями псевдоуридиновых синтаз, такие как митохондриальная миопатия, MLASA и рак легких, могут быть результатом нарушения посттранскрипционной регуляции считывания информации с мРНК.

В.Г. Черданцев

Люминальная сигнализация связывает взаимодействие клеток с архитектурой тканей в процессе органогенеза

Luminal signalling links cell communication to tissue architecture during organogenesis. S. Durdu, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7525. P. 120–124

Морфогенез — процесс, при котором скопления отдельных клеток принимают структуру, характерную для дифференцированных клеток в образовавшихся органах. Для достижения сложной структуры тканей клетки должны регулировать активность секретируемых сигнальных молекул, чтобы контролировать свою дифференцировку. Однако механизмы, способные менять архитектуру тканей, реагируют на ряд внеклеточных сигналов, которые изучены не до конца. В работе исследовалось, как процесс самосборки контролирует активность сигнальных молекул во время органогенеза *in vivo*, для чего использовался мигрирующий зачаток боковой линии рыбы *Brachydanio rerio*. Показано, что активность в тканях фактора роста фибробластов (FGF) контролирует частоту возникновения розеткоподобных механосенсорных органов, закладывающихся вместе на боковых участках эмбриона благодаря коллективной миграции зачатка эпителия. Избыточная экспрессия FGF существенно не влияла на скорость формирования розеток, показывая, что его действие направлено, в первую очередь, на миграционное поведение подверженных самосборке органов. Снижение активности FGF приводило, в зависимости от дозы вещества, к задержке их формирования. Прижизненная визуализация показала, что FGF концентрируется в сферических везикулах в апикальных центрах органов-предшественников розеток. Иммунофлуоресцентный анализ плотных контактов и микроструктурный анализ с использованием электронной микроскопии показали, что эти заполненные секретруемыми белками везикулы представляют собой внеклеточные карманы, или микролюминальное пространство, образовавшееся из апикальных частей клеток. Анализы FLIP и FRAP показали, что секретруемые белки равномерно распределены и свободно перемещаются в микролюминальной полости. Генетическое ингибирование самосборки микролюминальной полости и лазерная микропунктура продемонстрировали, что микролюминальное пространство увеличивает сигнальный ответ участвующих в морфогенезе клеток, что позволяет FGF координировать миграционное поведение групп клеток на задней части ткани зародыша. Транскрипция генов-мишеней FGF была значительно снижена после истощения секретующих его микролюминальных клеток, демонстрируя, что захват FGF необходим для поддержания адекватного уровня сигнализации. Нокаунт гена *shroom 3*, необходимого для формирования апикального сужения прогениторных клеток, ингибировал формирование люминальной полости. Так как образование такого пространства является свойством самоорганизации многих типов клеток, таких как эпителиальные и эмбриональные стволовые клетки, люминальная сигнализация потенциально обеспечивает понимание общего механизма локального ограничения, координации и усиления взаимодействия клеток в тканях.

П.А. Суязова

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Жизненные циклы, изменение приспособленности и эволюция многоклеточности

Life cycles, fitness decoupling and the evolution of multicellularity. Katrin Hammerschmidt, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7525. P. 75–91.

Кооперация компонентов — основа существования многоклеточных организмов, но каким образом первые группы клеток подерживали свою целостность в присутствии деструктивных клеток-эксплуататоров, неизвестно. Согласно литературным данным, клетки бактерий *Pseudomonas fluorescens* начинают группироваться из-за мутаций, приводящих к чрезмерному образованию так называемого «клеточного клея», удерживающего дочерние клетки вместе по окончании деления. Таким образом, формируется ковер мутантных клеток, более эффективно использующих кислород, чем индивидуальные, причем в условиях отбора преимущество получают клетки-эксплуататоры. Они обладают фенотипом дикого типа (не выделяют адгезивные вещества), но получают выгоду, более эффективно потребляя кислород за счет склеившихся клеток. Обмен клеток между мутантными группами и эксплуататорами, сопровождаемый созданием ниш каждым типом, составляет основу примитивного жизненного цикла. В данном исследовании был проведен эксперимент: линии кооперирующих бактерий выращивались в условиях, благоприятных для сгруппированных клеток. Группы клеток были разделены на 2 типа: допускающие и исключающие присутствие клеток-эксплуататоров. Для обеспечения отбора среди линий, 120 групп клеток были разделены на 15 родственных популяций (по 8 линий в каждой). При вымирании какой-либо линии, одна из линий той же популяции случайным образом выбиралась для замещения погибшей. Вымирание линий было довольно частым и достигало 5 линий на поколение. Через 10 поколений каждая популяция состояла из жизнеспособных линий. Для сравнения приспособленности предковых форм и эволюционировавших линий в конце периода отбора из каждой популяции отбирали один не эксплуататорский генотип. Также путем внесения одной мутации в исходный (то есть, эксплуататорский) генотип были получены 15 независимых генотипов — их использовали для описания приспособленности предковых форм. Для сравнения использовался *lacZ*-маркированный конкурирующий штамм. Было принято допущение, что любой признак может вносить разный вклад в приспособленность линий и индивидуальных клеток. Рассматривали две меры приспособленности: для линий численность потомства группы клеток в пересчете на численность конкурента; для индивидуальных клеток численность клеток в группе в конце начальной фазы ее жизненного цикла. Так было показано заметное возрастание приспособленности линий, содержащих клетки-эксплуататоры, и снижение приспособленности отдельных клеток. Кроме того, у эволюционировавших линий наблюдалось ускоренное формирование фенотипа. В группах, отторгающих эксплуататоров, этих явлений не наблюдалось. Особенность режима отторжения эксплуататора состояла в том, что эффект бутылочного горлышка сказывался на группирующихся клетках, а не на эксплуататорах. Спустя 10 поколений возросла приспособленность отдельных клеток, и, вероятно, это обусловило возросшую приспособленность линий.

А.Л. Братцева

Роль периплазматических белков в транспорте ионов металлов с помощью Cu/Ag-выкачивающего насоса

Tracking metal ions through a Cu/Ag efflux pump assigns the functional roles of the periplasmic proteins. Kelly N. Chacón, et al. PNAS. 2014. Vol. 111.No 43. P. 15373–15378.

Медь является необходимым для жизнедеятельности аэробных организмов элементом. Однако в связи с токсичностью, в свободном состоянии ионы меди практически не встречаются в живых организмах. Это обстоятельство способствовало выработке у млекопитающих эволюционных механизмов использования высоких концентраций ионов меди для борьбы с патогенными бактериями. В ответ на это у многих бактерий выработались коэволюционные механизмы адаптации к высоким концентрациям меди, основанные на регуляции транспорта ионов металлов через мембрану клетки. К такого рода механизмам относятся различные мембранные молекулярные насосы, выкачивающие ионы металлов из клетки. Одним из ярких примеров таких молекулярных насосов является Cu^+/Ag^+ -выкачивающий насос *CusC(F)BA* у *Escherichia coli*. В его состав входит связанный с внутренней мембраной переносчик протона и субстрата белок *CusA*, периплазматический адаптерный белок *CusB* и связанный с внешней мембраной белок *CusC*. Белковый комплекс *CusC(F)BA* вместе с металлсодержащим шапероном *CusF* участвуют в процессе связывания и нейтрализации ионов меди и серебра в периплазме *Escherichia coli*. В последние годы были получены кристаллические структуры белков *CusA*, *CusB* и *CusC*, а также их комплекса *CusCBA*, в котором эти белки находятся в соотношении 1:2:1. Тем не менее, механизм нейтрализации ионов металла этим белковым комплексом в периплазме клеток *Escherichia coli* остается до сих пор невыясненным. В настоящей работе для изучения механизмов активации молекулярного насоса *CusA* и выявления роли белков *CusF* и *CusB* в выведении ионов серебра и меди из периплазмы клеток *Escherichia coli*, авторы использовали метод рентгеновской адсорбционной спектроскопии в сочетании с селеновой меткой в остатки метионина, расположенные в металлсвязывающих участках белков *CusF* или *CusB*. Данный подход позволил авторам проследить динамику появления или исчезновения ионов металла в каждом из белков, входящих в состав исследуемого белкового комплекса *CusCBA*. В результате проведенных экспериментов было показано, что металлсвязывающий белок *CusB* вызывает активацию белка *CusF*, что приводит к переносу иона меди из *CusF* прямо на металлсвязывающий участок в белке *CusA*. Этот участок отличается от других металлсвязывающих участков, ранее обнаруженных в кристаллических структурах белка *CusA*, наличием одного атома кислорода и двух атомов серы в качестве лигандов. Авторами было предположено, что перенос ионов меди происходит между белками *CusF* и апо-*CusB*, а белок *CusB* в комплексе с ионами меди играет важную роль в регуляции переноса иона металла от белка *CusF* на белок *CusA* в периплазме. Эти данные позволили авторам сделать предположение о том, что в случае понижения уровня ионов металлов в клетке белок *CusB* вызывает инактивацию белкового насоса *CusA*.

Н.Т. Молдогазиева

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Хеликаза CMG и ДНК-полимераза ϵ образуют функционально активный 15-субъединичный голофермент для репликации лидирующей цепи ДНК эукариот

CMG helicase and DNA polymerase ϵ form a functional 15-subunit holoenzyme for eukaryotic leading-strand DNA replication. Lance D. Langston, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15390–15395.

Процесс удвоения хромосом осуществляется с участием целого набора внутриклеточных белков, образующих мультисубъединичный комплекс, называемый реплисомой, в котором происходит раскручивание двойной спирали молекулы ДНК и синтез двух новых полинуклеотидных цепей, комплементарных родительским. Изучение про- и эукариотических реплисом показало, что они обладают одними и теми же функциональными единицами, представленными хеликазой, праймазой и ДНК-полимеразой. Особенностью процесса репликации ДНК в клетках эукариот является ее асимметричность. ДНК-полимераза α (праймаза) инициирует образование праймеров на обеих цепях ДНК, которые затем удлиняются на лидирующей цепи с помощью ДНК-полимеразы ϵ (Pol ϵ), а на запаздывающей цепи с помощью ДНК-полимеразы δ (Pol δ). Фермент хеликазы CMG (Cdc45-MCM-GINS) располагается вокруг лидирующей цепи, охватывая ее, и, как было предположено, подключает ДНК-полимеразу ϵ к синтезу лидирующей цепи. Однако доказательств непосредственного взаимодействия между CMG и ДНК-полимеразой ϵ до сих пор не получено. В настоящей работе авторы разработали модельную клеточную систему для изучения функционирования эукариотической реплисомы *in vitro*. В процессе выделения и очистки хеликазы CMG из дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* они обнаружили образование функционального комплекса, образованного хеликазой CMG и нативной молекулой ДНК-полимеразы ϵ . Используя очищенные препараты хеликазы CMG и ДНК-полимеразы, авторы осуществили реконструкцию стабильного комплекса CMG–ДНК-полимераза ϵ , состоящего *in vitro* из 15 субъединиц. Каталитическая субъединица ДНК-полимеразы ϵ Pol2 сама по себе не способна вызвать репликацию, но добавление Dpb2, другой субъединицы ДНК-полимеразы ϵ , приводит к стабильному синтезу новой цепи ДНК, проходящему с участием хеликазы CMG. Субъединица Dpb2 связывается с белком GINS, входящим в состав хеликазы CMG, но при этом не оказывает влияния на функционирование ДНК-полимеразы δ . В связи с этим авторы высказали предположение о том, что связывание Dpb2 с хеликазой CMG помогает удерживать ДНК-полимеразу ϵ на лидирующей цепи. По мнению авторов, это взаимодействие обеспечивает предпочтительную репликацию лидирующей цепи ДНК-полимеразой ϵ внутри стабильного комплекса хеликазы и полимеразы. Прямое взаимодействие между ДНК-полимеразой ϵ и хеликазой CMG объясняет специфическое нацеливание ДНК-полимеразы ϵ на лидирующую цепь молекулы ДНК и обеспечивает механическое подтверждение асимметричности репликации ДНК в эукариотических клетках. Таким образом, в настоящей работе с использованием разработанной авторами модельной клеточной системы продемонстрировано прямое взаимодействие между хеликазой CMG, раскручивающей молекулу ДНК, и ДНК-полимеразой ϵ , осуществляющей репликацию лидирующей цепи ДНК.

Н.Т. Молдогазиева

eIF4AIII ускоряет трансляцию мРНК, ассоциированной с ядерным кэп-связывающим комплексом, и вызывает нарушение вторичной структуры 5'UTR

eIF4AIII enhances translation of nuclear cap-binding complex-bound mRNAs by promoting disruption of secondary structures in 5'UTR. Junho Choe, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. E4577–E4586.

Инициация процесса трансляции в клетках млекопитающих осуществляется с помощью ядерного кэп-связывающего комплекса (СВС) и цитоплазматического эукариотического фактора инициации трансляции 4E (eIF4E), являющихся основным кэп-связывающим белком цитоплазмы. В ядре происходит связывание состоящего из белков CBP80 и CBP20 гетеродимерного комплекса СВС с кэпом на 5'-конце вновь синтезированной мРНК. Затем этот комплекс СВС взаимодействует с eIF4G-подобным белком STIF, расположенным на цитоплазматической стороне ядерной мембраны. При переносе мРНК из ядра в цитоплазму происходит замена СВС на фактор инициации трансляции eIF4E. В процессе транспорта мРНК из ядра важную роль играет комплекс сшивания экзона EJC. Показано, что EJC преимущественно обнаруживается в мРНК, находящейся в комплексе с СВС, но не с eIF4E. Считается, что EJC в определенной степени участвует в активировании трансляции сплайсированных мРНК. Однако молекулярные механизмы функционирования EJC, вклад каждого из его компонентов в обеспечение большей активности интрон-содержащих мРНК, по сравнению с не содержащими интроны мРНК, остаются до сих пор невыясненными. В настоящей работе авторы впервые показали, что эукариотический фактор инициации трансляции eIF4AIII, входящий в состав EJC, играет важную роль в трансляции мРНК, ассоциированных с ядерным кэп-связывающим комплексом СВС. eIF4AIII связывается с 5'-концом мРНК через прямое взаимодействие СВС с перинуклеарным белком STIF, и этот процесс не зависит от наличия интронов. В цитоплазме к комплексу СВС–STIF присоединяются белки eIF4AIII и eIF3, взаимодействующие с белком STIF. Образовавшийся крупный белковый комплекс с помощью eIF3 притягивает 40S субъединицу рибосомы к 5'-концу мРНК, запуская процесс трансляции. В какой-то момент с участием белка импортина α/β происходит замена СВС на eIF4E. Показано, что eIF4AIII вызывает эффективное раскручивание 5'-нетранслируемой области мРНК (5'-UTR), тем самым ускоряя СВС-зависимую трансляцию в условиях *in vitro* и *in vivo*. Предполагается, что eIF4AIII также передвигается вместе с рибосомой. По мнению авторов, предпочтительная трансляция интрон-содержащей мРНК может быть результатом локально высокой концентрации eIF4AIII вследствие удаления EJC из комплекса с мРНК при участии рибосом. Возросшая концентрация eIF4AIII приводит к более частым ассоциациям белков eIF4AIII и STIF на 5'-конце мРНК, что ведет к повышению эффективности СВС-зависимой трансляции интрон-содержащей мРНК. Таким образом, полученные в данной работе результаты свидетельствуют, что eIF4AIII является фактором инициации трансляции, вызывающим эффективное нарушение вторичной структуры 5'-нетранслируемой 5'-UTR области мРНК, ассоциированной с ядерным кэп-связывающим комплексом.

Н.Т. Молдогазиева

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Трансплантация двухкомпонентных сигнальных путей прокариот в клетки млекопитающих

Transplantation of prokaryotic two-component signaling pathways into mammalian cells. Jonathan Hansen, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15705–15710.

Сигнальные пути служат способом передачи поступающей из окружающей среды информации в ядро или к различным белкам для организации клеточного ответа. Начало этих путей лежит на рецепторах мембраны, реагирующих на внешние сигналы и распространяющих сигнал внутрь клетки, усиливая его и фильтруя шум или же образуя адаптацию. Практически все пути включают в себя фосфорилирование какого-либо белка с помощью АТФ с последующей передачей фосфатной группы цепи других белков, в результате чего информация проходит с огромной скоростью и не требующие изменения экспрессии генов ответы, такие как хемотаксис, происходят практически сразу. Десятки, если не сотни, путей могут работать одновременно благодаря такой модульной структуре, но иногда между ними могут образовываться перекресты или взаимодействия. В контексте синтетической биологии создание таких путей представляет собой весьма сложную задачу, так как включает в себя перестройку белков или же их создание *de novo*. Некоторым решением проблемы является трансплантация сигнального пути от эволюционно независимого донора, что является новой парадигмой генетической инженерии. Конечно, перестройка естественного пути несет риск нежелательных взаимодействий с другими путями. Тем не менее, введение инородных агентов от донора, максимально далекого от реципиента (к примеру, фаговых рекомбиназ или прокариотических транскрипционных регуляторов), снижает эту опасность. У прокариотов повсеместно встречаются двухкомпонентные сигнальные пути, включающие в себя сенсор и регуляторный компонент. Встречающийся иногда у растений и низших эукариотов, но полностью отсутствующий у позвоночных мембранный гистидинкиназный сенсор обычно имеет внеклеточный и цитоплазматический домены, соединенные трансмембранным. После того, как лиганд связывается с внеклеточным доменом и происходят соответствующие изменения конформации, идет процесс автофосфорилирования консервативного остатка гистидина в цитоплазматическом домене. После этого фосфат переносится на аспарагиновый остаток регулятора ответа, вызывая конформационные изменения, облегчающие связывание ДНК и соответствующее изменение экспрессии генов или посттрансляционные модификации. Авторы предполагают, что некоторые клеточные промежуточные соединения могут активировать гистидинкиназный сенсор и поэтому его можно использовать как биосенсор цитоплазматических метаболитов, а также сообщают об адаптации этого пути в клетках млекопитающих, индуцирующих экспрессию генов без нарушения остальных сигнализаций. Таким образом, работа открывает новые перспективы в генной инженерии в контексте программируемого контроля экспрессии генов.

А.И. Ташкеев

Действие фосфорилирования ксилозы как молекулярного переключателя, регулирующего биосинтез протеогликанов

Xylose phosphorylation functions as a molecular switch to regulate proteoglycan biosynthesis. Jianzhong Wen, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15723–15728.

Человеческий геном кодирует более 500 протеинкиназ, большинство из которых фосфорилирует белковые субстраты в ядре и цитозоле, и играют важную роль в передаче клеточных сигналов. О киназах, специфически фосфорилирующих гликаны, известно немного. Белок Fam20B — из недавно открытого семейства атипических киназ, фосфорилирующих секреторные белки и протеогликаны. Проведенные ранее исследования показали, что делеция Fam20B у мышей приводит к гибели плода, в то время как мутации, нарушающие функции этого гена, приводят к поражению хрящевой ткани и порокам развития скелета, связанным с нарушением биосинтеза протеогликанов (ПГ). ПГ содержат одну или больше боковую цепь глюкозаминогликана (ГАГ), ковалентно связанную со специфическим сериновым остатком через тетрасахарид. ПГ экспрессируются на клеточной поверхности и во внеклеточном матриксе всех животных клеток и тканей, играя очень важную роль во взаимодействии и передаче сигналов между клетками, в основном за счет входящих в их состав ГАГ. Нарушение биосинтеза ПГ вызывает множество заболеваний у человека. Fam20B, как следует из ранее опубликованных работ, имеет ксилоз-киназную активность относительно α -тромбомодулина, однако специфический молекулярный механизм, благодаря которому фосфорилирование ксилозы белком Fam20B регулирует синтез ПГ, не вполне ясен. В представленной статье авторы продемонстрировали, что Fam20B фосфорилирует белок декорин, а также обладает киназной активностью относительно других ПГ *in vitro* и в клетках. Fam20B также фосфорилирует искусственный субстрат, состоящий из тетрасахарида с бензойной (O) группой. Дальнейшие исследования продемонстрировали, что Fam20B — киназа ксилозы, которая фосфорилирует первый ксилозный остаток в O-связанных тетрасахаридах широкого спектра. Для своей активности Fam20B нуждается в минимальном дисахаридном мотиве Gal-Xyl. Протеогликаны в клетках, лишенных Fam20B, содержат урезанный тетрасахаридный соединительный регион, содержащий дисахарид с сиаловой кислотой (Sia α 2–3Gal β 1–4Xyl β 1), который не может быть элонгирован дальше. Таким образом, элонгация цепи ГАГ в отсутствие Fam20B нарушается на ранней стадии. Однако согласно полученным данным, первопричиной нарушения элонгации ГАГ не является активация сиалилтрансферазы. Авторы предположили, что фосфорилирование ксилозы белком Fam20B может быть необходимо для активности галактозилтрансферазы II (GalT-II), которая переносит вторую галактозу на дисахар Gal-Xyl. Авторы продемонстрировали, что в отсутствие Fam20B активность GalT-II составляет всего 1% от исходной. Полученные результаты свидетельствуют о том, что Fam20B абсолютно необходим для активности GalT-II, и, следовательно, для полноценной сборки протеогликанов.

Е.А. Кутукова

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Протеолитический контроль ингибитора роста отростков нейронов NOGO-A посредством цАМФ/РКА

Proteolytic control of neurite outgrowth inhibitor NOGO-A by the цАМФ/РКА pathway. Sepe M., et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15729–15734.

Протеинкиназа А (РКА) играет важную роль в контроле роста отростков нейронов и имеет важное значение в поддержании синаптической пластичности. РКА активируется посредством циклического аденозин-монофосфата (цАМФ), образующегося в ответ на связывание внеклеточных сигнальных молекул с рецепторами на поверхности плазматической мембраны. цАМФ также активирует убиквитинлигазу pRaj2 — фермент, запускающий протеолиз ингибиторной субъединицы РКА. Активация pRaj2 ведет к продлению внутриклеточного ответа, обусловленного цАМФ. Белок NOGO-A является еще одним важным участником регуляции роста отростков нейронов: экспрессия NOGO-A блокирует рост и регенерацию дендритов и аксонов. Молекулярные механизмы, лежащие в основе наблюдаемых эффектов экспрессии NOGO-A, изучены не достаточно полно. Представленная работа показывает роль протеолитического расщепления NOGO-A в осуществлении регуляции роста отростков нейронов. Согласно результатам коиммунопреципитации, совместно экспрессированные pRaj2 и NOGO-A формируют стабильные комплексы. Показано, что pRaj2, находящийся в составе комплекса с NOGO-A, фосфорилирован посредством РКА. Количество комплекса NOGO-A/pRaj2 уменьшалось при культивации клеток в среде без сыворотки и увеличивалось при введении форсколина — активатора синтеза цАМФ. Поскольку pRaj2 является убиквитинлигазой, было предположено, что данный фермент дестабилизирует NOGO-A. Экспрессия pRaj2 приводила к уменьшению количества коэкспрессированного NOGO-A, что подтвердило предположение. Ингибирование протеасом посредством MG132 предотвращало деградацию NOGO-A. Накопление полиубиквитинированного NOGO-A достигалось избыточной экспрессией pRaj2 дикого типа, но не pRaj2 без убиквитинлигазной активности. Роль pRaj2 в формировании дендритов и аксонов была показана путем нокдауна экспрессии данного белка. Снижение экспрессии pRaj2 в дифференцирующихся клетках нейробластомы приводило к последующему развитию клеток без дендритов и аксонов. Нейрональный фенотип удавалось восстановить посредством реэкспрессии pRaj2. Поскольку потеря нейронального фенотипа могла быть объяснена как накоплением NOGO-A, так и снижением амплитуды внутриклеточного сигнала, запускаемого цАМФ, прибегли к двойному нокдауну NOGO-A и pRaj2. Снижение экспрессии NOGO-A приводило к восстановлению нейронального фенотипа части клеток после проведения дифференцировки. Совместное или раздельное добавление форсколина и фактора дифференцировки BDNF (brain-derived neurotrophic factor) к клеткам нейробластомы впоследствии приводило к формированию нейронального фенотипа. Формирование фенотипа нарушалось в результате сайленсинга pRaj2 и восстанавливалось при совместном снижении экспрессии pRaj2 и NOGO-A. Влияние pRaj2 на фенотип является РКА-зависимым, что было подтверждено в экспериментах с ингибированием РКА.

Р.А. Марыгин

Кинетические доказательства функциональной однородности убихинонового пула и каталитической значимости суперкомплексов дыхательной цепи

Kinetic evidence against partitioning of the ubiquinone pool and the catalytic relevance of respiratory-chain supercomplexes. James N. Blaza, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15735–15740.

В митохондриях располагаются четыре комплекса дыхательной цепи, которые осуществляют окислительное фосфорилирование за счет протон-движущей силы, создаваемой градиентом ионов водорода на внутренней мембране митохондрии. Ионные насосы, обеспечивающие градиент, при каждом цикле своей работы образуют молекулу АТФ. В рамках данного исследования была рассмотрена организация белков ионных насосов и их плотность на внутренней мембране для определения параметров максимальной оптимизации работы суперкомплексов дыхательной цепи. К исследуемым параметрам следует отнести также конформационную подвижность белков, которая позволяет принимать исходное положение для эффективной работы после каждого рабочего цикла. В составе суперкомплекса находится множество структурных единиц, но функции и каталитическая активность большинства из них до сих пор не изучены. Было показано, что действие ингибиторов для отдельного комплекса прекращает процессы, происходящие во всей дыхательной цепи суперкомплекса. Следовательно, функции данных комплексов не могут полностью перекрываться. Для удобства опыты с дыхательной цепью проводились на клеточной линии Лапунте–Брюна, которая характеризуется пониженным содержанием комплекса третьего типа. Если в митохондриях данных клеток уменьшить число комплексов первого типа, происходит возрастание активности комплексов второго и третьего типа. При этом обратного эффекта замечено не было: между комплексами третьего и первого типов существует субстратная взаимосвязь, так как снижение количества субстрата комплекса первого типа повышает количество субстрата для комплекса третьего типа. Модифицируя данный субстрат, комплекс третьего типа делает его пригодным для дальнейших модификаций комплексом второго типа. При этом данные субстраты в обычных условиях обрабатываются комплексом первого типа, что определяет его высокий уровень активности. Ряд соединений комплексы третьего и второго типов не могут модифицировать, в результате чего при полном отсутствии комплекса первого типа работа дыхательной цепи невозможна. Также было показано, что снижение активности комплекса первого типа приводит к увеличению пула митохондриальной матричной НАДН, что сдвигает баланс малата и оксалоацетата благодаря влиянию НАДН на фермент малатдегидрогеназу. Пул убихинонов и убиквинолов оказался не восприимчив к действию ингибиторов, поскольку при добавлении в среду неинaktivированных комплексов дыхательные реакции происходили, что было бы невозможно, если бы данный пул был инаktivирован и не осуществлял межкомплексные взаимодействия. Данная работа имеет большое значение для понимания механизмов функционирования дыхательной цепи, что важно для разработки веществ, увеличивающих эффективность процессов диссимиляции.

А.Ю. Ольховик

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Анализ кристаллической структуры субъединиц Cog5–Cog7 показал важность их взаимодействия для функционирования мультисубъединичного комплекса связывания

Cog5–Cog7 crystal structure reveals interactions essential for the function of a multisubunit tethering complex. Jun Yong Ha, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15762–15767.

В клетках эукариотов транспорт белков и липидов между внутриклеточными компартментами опосредуется везикулярными и трубчатыми носителями под руководством сложной белковой машины. Среди наиболее сложных и наименее изученных компонентов этой белковой машины выделяют мультисубъединичные комплексы связывания (МТС), роль которых заключается в обеспечении первичного связывания между транспортируемой везикулой и ее мембраной-мишенью. Среди МТС наиболее изученными являются консервативный олигомерный Гольджи комплекс (COG), SNARE и Sec1/Munc18 (SM) белки. В данной работе авторы изучили взаимодействие между двумя субъединицами В доли комплекса COG — Cog5 и Cog7. Считается, что COG комплекс функционирует как каркас и/или шаперон, обеспечивающий направление сборки комплексов SNARE к месту слияния между мембранами. Мутации в COG комплексе могут вызывать врожденные нарушения гликозилирования. Комплекс COG состоит из восьми субъединиц, которые могут быть разделены на две части: доля А (Cog1, Cog2, Cog3, Cog4) и доля В (Cog5, Cog6, Cog7, Cog8). В данной работе авторы представили рентгеноструктурный анализ белкового комплекса, содержащего Cog5- и Cog7-субъединицы из дрожжей *Kluyveromyces lactis*. Полноразмерные белки Cog5 и Cog7 *K. lactis*, одновременно экспрессированные в бактериях, формировали стабильный, монодисперсный комплекс, который был использован для анализа его кристаллической структуры. Рентгеноструктурный анализ показал, что Cog5 состоит из 14 α -спиралей. Поэтому данную субъединицу можно отнести к членам CATCHR семейства, чья общая 3D-структура подразумевает наличие единого эволюционного предшественника. Субъединица Cog5 гомологична другим субъединицам из CATCHR семейства различных МТС, таких как Dsl1, экзоцист и Гольджи-ассоциированный ретроградный белок (GARP). Субъединица Cog7 состоит из двух коротких спиралей, $\alpha 1'$ и $\alpha 2'$, и одной длинной спирали $\alpha 3'$. Все три α -спирали Cog7 вовлечены во взаимодействие с Cog5, тогда как, только спираль $\alpha 1$ субъединицы Cog5 взаимодействует с субъединицей Cog7. Взаимодействие между Cog5 $\alpha 1$ и Cog7 $\alpha 3'$ является суперспиральным взаимодействием между антипараллельными α -спиралями. Дальнейшее исследование выявило, что нарушение взаимодействия между Cog5 и Cog7 субъединицами путем направленного мутагенеза или в клетках пациентов с врожденными нарушениями гликозилирования вызывает потерю функции COG комплексом. Таким образом, данная работа показала физиологическую значимость взаимодействия между Cog5 и Cog7 субъединицами комплекса COG, подтверждая, что природа данного взаимодействия является консервативной от дрожжей до человека и ее нарушение в клетках человека приводит к дефектам внутриклеточного транспорта и гликозилирования.

Л.А. Шустикова

Нетранскрипционная роль Oct4 в регуляции инициации митоза

A nontranscriptional role for Oct4 in the regulation of mitotic entry. Rui Zhao, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15768–15773.

Важная характеристика эмбриональных стволовых клеток — ускоренное прохождение G1 фазы митоза, возможное благодаря активации и инактивации соответствующих киназ. При этом переход от G1 фазы в S фазу регулируется главным образом циклинами E и A, способными активировать циклин-зависимые киназы второго типа. При этом правильное прохождение фазы G1 контролируется ретинобластомным белком, который ингибирует E2F фактор транскрипции. Для сокращенного клеточного цикла необходимо наличие положительной обратной связи, в которую вовлечена инактивация ретинобластомного белка, снижение флуктуации уровня циклинов и активность циклин-зависимых киназ. При этом инактивация ретинобластомного белка обеспечивается резким повышением уровня циклинов E и A. Данная работа посвящена изучению нивелирования негативных последствий ускоренного прохождения митотического деления. Было показано, что тотипотентный транскрипционный фактор Oct4 (октамер-связывающий транскрипционный фактор 4) играет ключевую роль в клеточном цикле эмбриональных стволовых клеток. Oct4 способен образовывать комплекс с циклином и циклин-зависимыми киназами первого типа, ингибируя активацию циклинзависимых киназ. Данные были получены путем проведения иммунопреципитации со стрептовидином и добавлением антител к специфичным белкам. Выявление степени полимеризации осуществлялось путем центрифугирования клеточных экстрактов. Снижение экспрессии фактора Oct4 у мутантных клеток приводило к увеличению фазы G2 митоза, обеспечивая неправильную агрегацию хромосом, что активировало программу апоптоза клетки и вело к ее гибели. Интересно, что при воздействии на клетку ингибитором циклин-зависимых киназ первого типа RO-3306, также было отмечено значительное снижение уровня апоптоза, что свидетельствует о апоптоз-индуцирующей роли данных киназ в клетке. Было обнаружено, что комплекс циклина В и циклин-зависимых киназ по системе микротрубочек перемещается от ядра клетки по направлению к периферии и обратно. Данная флуктуация комплекса позволяет эффективно взаимодействовать с регуляторными молекулами клетки, локализованными в разных частях цитоплазмы. Кроме того, сам комплекс формируется внутри ядра и перемещается во внутриклеточное пространство в связанном виде через специальные ядерные транспортеры. Данное исследование является первым, продемонстрировавшим нетранскрипционную роль Oct4, что имеет большое значение для расширения представлений как о регуляции митоза, так и о способах влияния на процессы деления клеток.

А.Ю. Ольховик

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Рибонуклеотид-редуктазы выявляют разнообразие новых вирусов и предсказывают биологические и экологические признаки неизвестных морских вирусов

Ribonucleotide reductases reveal novel viral diversity and predict biological and ecological features of unknown marine viruses. Eric G. Sakowski, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15786–15791.

Вирусный планктон играет ключевую роль в водных экосистемах в качестве нисходящего регулятора популяций бактерий и средств горизонтальной передачи генов, а также утилизации питательных веществ. Рибонуклеотид-редуктазы (RNR) — древние ферменты, восстанавливающие рибонуклеотиды до дезоксирибонуклеотидов и, таким образом, запускающие синтез ДНК. В исследовании для изучения морских вирусов использовали маркерный ген вирусного разнообразия — ген рибонуклеотид-редуктазы. При исследовании разнообразия последовательностей RNR предполагаемого вирусного планктона получено много интересных данных, например установлено, что RNR образовывала 3 разных клады. Большая часть последовательностей RNR вирусного планктона соотносилась с одним референсным фагом пуницеиспириллума HMO-2011, который является подовирусом, инфицирующим SAR116 α -протеобактерии. Изучение популяционного распределения RNR и экологии вирусного планктона продемонстрировало, что наличие генов α -субъединицы RNR предсказывается в 93% образцов двухспиральной ДНК вирусного планктона. В ходе изучения вирусного разнообразия в морской среде идентифицировали фаги, несущие последовательности RNR вирусного планктона. RNR служили заместителем популяционной биологии фагов, поскольку последовательность фермента способна помочь оценить экологические характеристики популяций литических фагов. RNR содержит ряд привлекательных качеств как маркер вирусного разнообразия в морских условиях. Появление фермента у вирусов, включая наиболее распространенные в морской среде фаги, позволяет получить более подробный, чем было возможно ранее, срез разнообразия вирусного планктона. Кроме того, RNR обеспечивает биологически значимую информацию относительно физиологических условий репликации ДНК и обеспечивает средства исследования популяционной биологии фагов. Изучение последовательностей RNR в образцах, взятых на восточном побережье США, выявило новые группы многочисленных литических вирусов в океане, а частота типов последовательностей RNR в вирусном планктоне согласуется с взаимодействием между фагом и организмом хозяина, предсказанной моделью. Однако следует отметить, что не все имеющие отношение к изучаемым условиям фаги несут ген RNR. Среди T7-подобных подовирусов только морские фаги известны наличием у них генов RNR, а два из трех идентифицированных подовирусов бактерий семейства *Pelagibacter* (фаги HTVC010P и HTVC011P) не имеют идентифицируемых генов RNR в геноме. Вероятно, RNR обеспечивает преимущества выживания в условиях недостатка фосфатов. Тем не менее, более 90% двухцепочечной ДНК из образцов вирусного планктона, находящегося в данных условиях, обладает RNR.

В.В. Пожарский

Нейропротекция и репарация 3'-блокированных концов ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстеразой 1, кодируемой геном *glaiKit* (*gkt*), у плодовой мушки

Neuroprotection and repair of 3'-blocking DNA ends by *glaiKit* (*gkt*) encoding *Drosophila* tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 (TDP1). DongYu Guo, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15816–15820.

Репарация ДНК необходима для поддержания целостности генома от действия различных эндогенных и экзогенных веществ и ферментов, которые вступают в реакцию с ДНК. Примерами таких веществ являются реактивные формы кислорода, вещества, повреждающие азотистые основания ДНК, а так же нуклеозиды, которые замыкают нуклеиновую цепочку, предотвращая способность к лигированию и удлинению цепочки. В дополнение этому, заблокированные белками и не способные к лигированию концы ДНК могут образовываться в результате воздействия топоизомеразы 1 (Top1). Для восстановления способности к лигированию и удлинению концов разорванной ДНК необходимо удалить модифицированные 3'-концы. За удаление необратимых Top1-ДНК комплексов и заблокированных поврежденными нуклеозидными 3'-концами ДНК ответственна тирозил-ДНК фосфодиэстераза 1 (TDP1). Впервые обнаруженная у дрожжей, фосфодиэстераза TDP1 катализирует гидролиз 3'-фосфотирозил, 3'-фосфогликолят и 3'-нуклеозид-содержащих связей. Было показано, что у плодовой мушки *Drosophila* ортолог фосфодиэстеразы TDP1 кодируется геном *glaiKit* (*gkt*), однако его роль в починке ДНК не была изучена. Для изучения роли гена *gkt* в починке 3'-блокированных концов ДНК и в нейропротекции, авторами была использована линия плодовой мушки, несущая инсерционную мутацию ДНК *Exelixis PiggyBac*, c03958, расположенную на 38 нуклеотидных пар выше от старт-кодона гена *TDP1*. В результате анализа белковых экстрактов из мушек авторами было показано, что у мутантов c03958 (*tdp1Δ*) отсутствовала фосфодиэстеразная активность, что указывает на то, что у плодовой мушки только ген *gkt* кодирует фосфодиэстеразу TDP1. Было также обнаружено, что мутанты *tdp1Δ* являются жизнеспособными, но имеют укороченный жизненный цикл и сниженную двигательную активность. После экспрессии фосфодиэстеразы TDP1 под управлением промотора *Nirvana-Gal4*, специфического для нервной системы плодовой мушки, продолжительность жизни мутантов *tdp1Δ* была восстановлена, а моторная активность была значительно улучшена. Было также показано, что обработка плодовых мушек веществами, которые повреждают ДНК, такими как блеомицин и ингибитор топоизомеразы Top1 NSC-725776 (LMP-776), вызывала формирование фенотипа неровных глаз которое было более выражено у мутантов *tdp1Δ*. На основе полученных результатов авторами было заключено, что фосфодиэстераза TDP1 играет важную роль в нормальном развитии нервной системы и поддержании продолжительности жизни, что может иметь значение в предотвращении заболеваний нервной системы.

Д.А. Лим

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Морские водоросли и наземные растения имеют общие консервативные фитохромные сигнальные системы

Marine algae and land plants share conserved phytochrome signaling systems. Deqiang Duanmu, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15827–15832.

Фитохромы являются фотосенсорными сигнальными белками, широко распространенными у одноклеточных организмов, наземных растений, некоторых грибов и водорослей. Молекулы фитохрома растений состоят из нескольких доменов, включая консервативный фотосенсорный модуль и связанный с гистидинкиназой модуль вывода сигнала. Фитохромы растений имеют много общего с двухкомпонентными сигнальными системами, распространенными у бактерий. В растениях восприятие света фитохромами осуществляется ковалентно связанным линейным тетрапиррольным хромофором (билином), который синтезируется в пластидах — оргanelлах фотосинтеза эукариотов. Фотоизомеризация билина вызывает обратимое взаимопревращение состояний поглощения красного и дальнего красного света. Это инициирует последующие события процесса передачи сигнала. Фитохромы тем самым преобразовывают световые сигналы в биохимические реакции, которые в конечном счете формируют общие ответы организма. В статье авторы выявили и исследовали фитохромы в клетках водорослей прازیнофитов, уделив особое внимание *Micromonas pusilla*, широко распространенному морскому пикопрازیнофиту (клетка диаметром менее 2 мкм). Авторы установили, что фитохромы прازیнофитов и стрептофитов имеют одинаковую архитектуру домена объединяющего центр, воспринимающий световой сигнал и формирующий выходной сигнал за исключением того, что в фитохромах стрептофитов отсутствуют С-концевые домены приемники регуляторы ответа. Филогенетические реконструкции доказывают присутствие фитохрома в общем предке зеленых водорослей и наземных растений. Эти данные свидетельствуют о существовании монофилетического таксона, включающего фитохромы водорослей стрептофитов, прازیнофитов, криптофитов и глаукофитов и указывают на общего предшественника фитохромов в эукариотическом прародителе группы архепластид. Транскриптомные измерения выявили суточное регулирование генов биосинтеза фитохрома и хромофора билина у *M. pusilla*. Экспрессия этих генов предшествует как индуцированному светом перераспределению фитохромов из цитоплазмы в ядро так и повышенной экспрессии генов ассоциированных с фотосинтезом. Фитохромы прازیнофитов воспринимают длины волн света, прошедшие дальше вглубь через толщу морской воды, чем красный и дальний красный свет, воспринимаемый фитохромами наземных растений. Фитохромы прازیнофитов также сохранили регулируемую светом гистидинкиназную активность, утраченную в фитохромах стрептофитной линии. Авторы предполагают, что фитохромы прازیнофитов имеют запускаемые светом механизмы передачи сигнала такие же, как у фитохромов наземных растений. Представленные данные показывают, что опосредованная светом ядерная транслокация фитохрома предшествовал появлению наземных растений и, вероятно, представляет собой широко распространенный у одноклеточных водорослей механизм передачи сигнала.

С.К. Жармухамедов

Пространственное разделение аппарата репарации поврежденных белков фотосинтетических мембран

Compartmentalization of the protein repair machinery in photosynthetic membranes. Sujith Puthiyaveetil, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15839–15844.

Важнейшим компонентом белкового гомеостаза в клетках является репарация поврежденных белков. Адаптация и выживание растений зависят от молекулярной репарации кислород-выделяющих суперкомплексов фотосистемы 2 (ФС-2), встроенных в тилакоидные мембраны. Репарация выработана растениями в ответ на высокую уязвимость ФС-2 к фотоокислительным повреждениям, усугубляемым светом высокой интенсивности. Значительным достижением последних лет стало то выявление отдельных компонентов и стадий, составляющих аппарат репарации ФС-2, встроенный в систему тилакоидных мембран внутри хлоропластов. Согласно общепринятой модели, цикл репарации ФС-2 начинается с фосфорилирования субъединиц ядерного комплекса ФС-2 (белков D1, D2, CP43 и PsbH). Фосфорилирование катализируется, главным образом, протеинкиназой Stn8. Это запускает процесс разборки суперкомплекса ФС-2. Разборка необходима для отсоединения ФС-2 от неподвижной белковой матрицы гранального ядра. Далее комплекс ФС-2 мигрирует в нестэкированные области тилакоида. Там он дефосфорилируется фосфатазами ФС-2. Дефосфорилирование сопровождается деградацией поврежденного белка D1 протеазами FTSH и Deg. Новый белок D1, синтезируется на рибосоме 70S, обрабатывается пептидазой СтрА и встраивается в формируемый прокомплекс ФС-2. Цикл репарации завершается повторной сборкой суперкомплекса ФС-2 и его обратной миграцией в ядро гранального тилакоида. Фосфорилирование суперкомплекса ФС-2 оспаривается. Тем не менее, в настоящее время общепринято, что фосфорилирование необходимо для ультраструктурных изменений системы тилакоидных мембран и для отсоединения ФС-2 в ядре гран. Остается открытым вопрос о том, как устанавливается определенный порядок стадий репарации и как можно избежать нежелательных обратных реакций, которые ставят под угрозу эффективность репарации. В статье авторы сообщают, что пространственное разделение ключевых ферментов, участвующих в репарации ФС-2 реализуется за счет субкомпарментализации тилакоидной мембраны, осуществляемой путем создания уложенных в стопку гранальных мембран. Пространственное разделение киназ, фосфатаз, протеаз и рибосом обеспечивает определенный порядок событий с минимальными взаимными помехами. Оказалось, что периферические части гран являются участком деградации белка, хорошо обособленным от активной ФС-2, расположенной в ядре гран и от места синтеза белка *de novo*, расположенного в нестэкированных стромальных тилакоидах — ламеллах. Показано, что свет высокой интенсивности вызывает частичное превращение ядра стэкированных гран в периферические части гран. Это обеспечивает контролируемый доступ протеаз к поврежденным комплексам ФС-2. Данное исследование показывает, что происхождение гран в процессе эволюции обеспечило высокую эффективность репарации, что является необходимым условием для поддержания гомеостаза ФС-2.

С.К. Жармухамедов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Для синтеза кофермента Q необходима ассоциация с COQ7, связывающегося с липидами митохондриального белка COQ9

Mitochondrial COQ9 is a lipid-binding protein that associates with COQ7 to enable coenzyme Q biosynthesis. Danielle C. Lohman, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. E4697–E4705.

Убихинон, также известный как кофермент Q (CoQ) — это малая липофильная молекула, присутствующая практически в каждой клеточной мембране. CoQ является необходимым компонентом митохондриальной электрон-транспортной цепи, кроме того, он участвует в антиоксидантных клеточных процессах, внеклеточном электронном транспорте и обеспечении жесткости мембраны. Биосинтез CoQ у эукариотов происходит в митохондриальном матриксе при коллективном участии по крайней мере 10 белков (COQ1-10). И хотя известно, что большинство из этих белков катализируют химические модификации предшественников CoQ, биохимическая функция COQ4, 8 и 9 до сих пор не ясна. Полученные ранее данные говорят о том, что мутации в COQ9 приводят к энцефаломиопатии, вызванной недостатком CoQ, вероятно, за счет нарушения работы белка COQ7. Однако подробности взаимодействия COQ9 и COQ7, а также функционирование COQ9 на молекулярном уровне остаются неизвестными. В представленной статье авторы исследовали кристаллическую структуру COQ9, а также его физическое и функциональное взаимодействие с COQ7. Авторы продемонстрировали, что COQ9 абсолютно необходим для стабилизации биосинтетического комплекса CoQ у высших эукариот. После определения кристаллической структуры этого белка выяснилось, что COQ9 является структурным гомологом бактериальных транскрипционных регуляторных факторов (TFR). TFR — семейство бактериальных белков, содержащих два консервативных домена, один из которых связывается с ДНК, а другой с небольшими молекулами. COQ9 содержит ДНК-связывающий мотив НТН, гомологичный мотиву НТН белков TFR, однако этот мотив у COQ9 расположен таким образом, что не может взаимодействовать с ДНК в структурированном белке. В нем также отсутствуют необходимые для связывания ДНК положительно заряженные аминокислоты, и этот мотив не консервативен у других COQ9 белков. Мутационный анализ также подтвердил, что этот регион не важен для функционирования COQ9. Авторы предположили, что структура, гомологичная белкам TFR, служит COQ9 для связывания маленьких молекул, и, согласно кристаллической структуре, COQ9 связывается с фосфолипидами. Проведенный мутационный анализ выявил регион COQ9, важный для его функционирования — поверхностный пластырь COQ9 (CSP). Авторы также продемонстрировали, что белки COQ7 и COQ9 взаимодействуют друг с другом, и мутации в CSP в модельных дрожжевых клетках разрушают это взаимодействие, одновременно увеличивая количество субстрата COQ7, DMQ. Эта часть высоко консервативна у всех белков COQ9. Вместе взятые, эти результаты позволяют говорить о том, что CSP — основная функциональная часть COQ9. Кроме того, проведенная авторами коэкспрессия COQ9 и COQ7 показала, что COQ9 *in vitro* образует комплекс с COQ7.

Е.А. Кутукова

Предсказуемость эволюции транскриптомов в конвергентно возникших светящихся органах головоногих моллюсков

Predictable transcriptome evolution in the convergent and complex bioluminescent organs of squid. M. Sabrina Pankey, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. E4736–E4742.

Конвергенция — широко распространенное эволюционное явление, часто дающее для общих условий общие решения. Тем не менее, на генетическом уровне, и в частности на уровне полных совокупностей продуктов генов (транскриптомов), конвергенция изучена до сих пор слабо. Американские биологи решили исследовать это явление на примере головоногих моллюсков, у которых есть конвергентно эволюционирующие светящиеся органы (фотофоры). Это достаточно сложные светящиеся органы, имеющие хрусталикоподобные линзы и в целом несколько напоминающие глаза, внутри которых живут симбиотические биолюминесцентные бактерии. Объектом исследования стали два моллюска: каракатица *Euprymna* и кальмар *Uroteuthis*. Они относятся к разным отрядам, и конфигурация филогенетического древа головоногих практически не оставляет сомнений, что фотофор возник в этих двух группах независимо. Эта гипотеза имеет надежное количественное подтверждение. Фотофоры даже не имеют явных гомологов у несветящихся головоногих (во всяком случае, такие гомологи надо специально искать). Для *Euprymna* и *Uroteuthis* были получены полные профили экспрессии генов в фотофорах взрослых животных. Эти профили оказались очень схожими. По всем количественным оценкам, фотофор *Euprymna* походил по профилю экспрессии на фотофор *Uroteuthis* больше, чем на любой другой орган любого из этих двух видов. Исключением не стали даже нидаментальные железы, по-видимому, являющиеся ближайшими несветящимися гомологами фотофоров. Более того, вычисленная по параметрам экспрессии дистанция между фотофорами *Euprymna* и *Uroteuthis* оказалась в среднем точно такой же, как между любыми двумя заведомо гомологичными органами этих животных. Общее сходство экспрессии оказалось настолько сильным, что регрессионная модель, построенная для фотофора одного вида, позволила довольно точно охарактеризовать экспрессию в фотофоре другого. По всей вероятности, эволюция фотофоров даже на генетическом уровне шла в условиях жестких ограничений, сделавших ее пути предсказуемыми. Причем эти ограничения связаны не с инерцией общего происхождения, а с едиными функциональными требованиями — иначе необъясним тот факт, что сходство профилей экспрессии между фотофорами *Euprymna* и *Uroteuthis* больше, чем между любым из них и нидаментальными железами. Этот пример, в частности, показывает важность независимого рекрутирования одних и тех же групп генов при формировании функционально аналогичных органов — явление, в целом распространенное в эволюции многоклеточных организмов.

С.А. Ястребов

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Биологические науки

Временно-вариативная модель кластеризации для понимания детерминации клеток

Time-variant clustering model for understanding cell fate decision. W. Huang, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. E. 4797–4806

Кластеризация является инструментом для описания пространственных характеристик объектов физических, социальных и биологических исследований. В исследовании использован новый класс статистических методов, названный временно-вариативной кластеризацией, позволяющий одновременно применять группирование по пространственным и временным характеристикам исследуемого объекта, где число кластеров и их структура изменяются во времени. Была разработана иерархическая модель, при которой объекты одновременно объединяются в кластеры в каждый момент времени, и которая отражает взаимосвязь между кластерами в промежутках между этими моментами. Для вывода модели и дальнейшей процедуры отбора был использован метод с возвратными цепями Маркова Монте-Карло. В работе данная модель была проверена на раннем предшествующем имплантации развитию эмбрионов мышей, предшествующем имплантации. При каждом делении бластомеров потомки могут проявлять тенденции принятия функционального статуса, отличного от материнских клеток. В исследовании использовались данные об экспрессии

21 гена, принимающих участие в раннем определении судьбы клеток, в 4 временных точках, соответствующих 2, 4, 8 и 16-клеточным стадиям развития. Предполагалось, что каждая клетка зародыша является точкой данных в 21-мерном пространстве, где каждое измерение отражало уровень экспрессии одного гена. Принятая гипотеза утверждала, что нет воспроизводимой количественной разницы между экспрессией генов в отдельных клетках эмбриона на стадиях до 8 бластомеров. Предложенная модель показала, что первое событие «разветвления» происходило в промежутке между стадиями 2 и 4 клеток, формирующее 2 кластера после двухклеточной стадии. Эти данные свидетельствуют о том, что самое раннее определение дальнейшей судьбы клеток зародыша происходит на стадии 4 бластомеров, а не между 8- и 16-клеточной стадиями, как считалось ранее. Более важно то, что эти 2 кластера на стадии 8 клеток имели паттерны экспрессии генов соответствующие 2 кластерам на стадии 4 клеток. Выяснено, что обратная корреляция генов *Pdgfa* и *Pou5f1* и оказывала влияние на существование 2 кластеров клеток на стадии 4 клеток: для одного кластера показан высокий уровень экспрессии гена *Pdgfa* и низкий для *Pou5f1*, и наоборот для другого кластера. Данные о последовательностях РНК для отдельно взятого бластомера свидетельствуют о том, что с детерминацией клеток на стадии 2 бластомеров связаны 3 гена *Klf4*: *Pdgfa* и *Pou5f1*. Таким образом, принятая гипотеза о сроках детерминации судьбы клеток не получила подтверждения.

П.А. Суязова

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТОЧНЫЕ НАУКИ · Математика

Аппроксимация ожидаемой величины гармонического среднего и некоторые ее применения

Approximation of the expected value of the harmonic mean and some applications. Calyampudi Radhakrishna Rao, Xiaoping Shi, and Yuuehua Wu. PNAS. 2014. Vol. No 44. P. 15681–15686.

Гармоническое среднее (ГС) H_n для статистической выборки из n наблюдений $Z_1, Z_2 \dots Z_n$ определяется в виде $H_n = n / (1/Z_1 + 1/Z_2 + \dots + 1/Z_n)$. Более общее определение ГС включает дополнительные весовые факторы W_i . ГС используется для нахождения средней скорости в физике, для измерения соотношения цен в финансовой статистике, для определения скорости выполнения программ в компьютерной технике. По сравнению с арифметическим и геометрическим средним, ГС лучше отфильтровывает резкие положительные отклонения наблюдаемой величины, однако целесообразность применения ГС в статистическом анализе в учебной литературе обычно не рассматривается. Имеется ряд особенно сложных ситуаций, когда необходима точная оценка ГС, как например при устранении помех из изображений или при получении предельных оценок вероятности. В частности, большой интерес представляет разработка методов приближенной оценки ГС, когда неприменима центральная предельная теорема. Ключевым результатом работы является нахождение хорошего приближения для $E(H_n)$ –ожидаемой величины ГС для выборки с объемом n наблюдений из заданного вероятностного распределения. Авторы пока-

зали, что при достаточно мягких условиях справедлива двучленная асимптотическая формула

$$E(H_n) \sim (1/\log(n))[1 + C(\log(n))^{-1/2}],$$

где константа C задана, а символ « \sim » обозначает асимптотическую эквивалентность при n стремящемся к бесконечности. Доказано несколько теорем, накладывающих ограничение на приближенный вид зависимости ГС. В качестве первого примера применения полученных результатов рассмотрено шумоподавление при обработке изображений нескольких стандартных фигур. Для оценки качества шумоподавления с применением ГС и среднеарифметической фильтрации приведены исходные и зашумленные изображения тестовых фигур, а также результаты восстановления соответствующих изображений. Из приведенных графических результатов предпочтительность применения ГС является вполне очевидной. Второй пример связан с нахождением предельной оценки вероятности в процессе ее максимизации. Оценивалась предельная вероятность $f(\langle X \rangle)$ на основе $X_1, X_2 \dots X_r$ независимых нормально распределенных случайных величин $N(t, 1)$ со средним значением t и дисперсией 1. Рассматривалась выборка $\{X_i\}$ с размером $r = 10$ и средним значением выборки $\langle X \rangle$, для которой точный результат для предельной вероятности $f(\langle X \rangle)$ имеет стандартный гауссовский вид. Показано, что применение ГС обеспечивает существенно более быструю сходимость аппроксимирующей зависимости $f(\langle X \rangle)$ к точному результату по сравнению с другими известными приближениями.

Г.В. Дедков

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

Огромные комплексы магматических «блинов» под кальдерой Тоба

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

Во время извержений супервулканов выбрасываются огромное количество лавы и пепла, которые скапливаются в земной коре на протяжении миллионов лет. Образуются резервуары, состоящие из магмы, которая проникает в земную кору в виде многочисленных горизонтально ориентированных пластов покоящихся друг над другом. Авторы работы рассматривали вопрос о том, где хранятся огромные массы материала, которые затем выбрасываются в кальдерах супервулканов, и может ли подобное случиться вновь. Ученые исследовали кальдеру Тоба на севере Суматры в Индонезии, которая совсем недавно, всего 74000 лет назад, возникла во время одного из крупнейших вулканических извержений. Выброс вулканических осадков составил примерно 2800 км³, столь большое их количество существенно повлияло на климат и окружающую среду. В области кальдеры Тоба была установлена сеть сейсмометров, благодаря которой удалось выявить внутреннюю структуру магматического резервуара. Было обнаружено, что часть коры ниже супервулкана горизонтально слоистая. Еще ниже, на глубине 7 км кора в основном состоит из горизонтальных магматических интрузий, еще содержащих расплавленный материал. У геофизиков появилось предположение, что ответы на поставленные задачи лежат в изучаемой структуре. Уже были подозрения, что огромные скопления магмы, выбрасываемой во время извержения супервулканов, медленно накапливаются в течение последних нескольких миллионов лет. Теперь это подтверждено результатами измерений. Ученые использовали новый сейсмологический подход для этой цели. В течение 6 мес они записывали изменения окружающего сейсмического фона. Полученные данные проанализировали статистическими методами и выяснили, что скорость распространения поперечных сейсмических волн напрямую зависит от направления, в котором они пронизывают земную кору. На глубине в 7 км материалы последнего извержения образуют зону малых скоростей. Ниже этой глубины, между 7 и 20 км, сейсмическая анизотропия обусловлена горизонтальнослоистыми вторжениями, которые структурируют резервуар как комплекс огромных «блинов», что согласуется с известными геодинамическими моделями. Преимущественно горизонтальная ориентация слоев внутри этого комплекса, содержащего значительное количество расплава, приводит к радиальной анизотропии. Для ее оценки использовался метод одновременного обращения дисперсионных кривых Рэлея и Лява поверхностных волн. Выводы о структуре земной коры потребовали измерения дисперсии при периоде <20 с, что было достигнуто на основании данных корреляции с окружающими сейсмическими шумами. Авторы настоящей работы полагают, что изучение анизотропии может быть использовано для анализа и представления части коры, где частично расплавленная магма накапливается перед будущими извержениями.

Е.В. Ветрова

В архейской морской воде сульфаты содержались в незначительных количествах

Sulfate was a trace constituent of Archean seawater. Sean A. Crowe, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6210. P. 735–739.

В архейский зон (> 2400 млн лет назад) концентрации сульфатов в морской воде были гораздо меньше, чем в настоящее время. При этом до сих пор остаются вопросы, касающиеся перевода современных измерений фракционирования изотопов серы к концентрациям сульфатов, содержащихся в архейской морской воде. Сера взаимодействует с углеродом и кислородом в глобальных биогеохимических процессах, регулирующих химию и биологию поверхности Земли. Современная морская вода изобилует сульфатами (около 28×10⁻³ моль/м³), пополняясь за счет бактериального восстановления сульфатов. При этом, как правило, происходит фракционирование большого количества изотопов серы, что позволяет использовать их для реконструкции глобальных изменений прошлого. Фракционирование легких изотопов серы, сохранившихся в объеме пирита архейских горных пород, привело к первоначальному выводу, что архейские океаны содержали <200×10⁻⁶ моль/м³ сульфатов, т. е. 1% от содержания в современной морской воде. Распределение масс-независимых изотопов серы в архейских отложениях и модели глобального круговорота серы свидетельствуют о еще меньшей концентрации сульфатов в архейской морской воде — от 60 до 80×10⁻⁶ моль/м³. Озеро Матано в Индонезии — низкосульфатный аналог Архейских океанов. Матано представляет собой железистое озеро с постоянной стратификацией, в котором растворяется двухвалентное железо и аккумулируется ниже хемоклина, расположенного на глубине 115 м. Концентрация сульфатов в верхних водах озера не превышает 30×10⁻⁶ моль/м³. Это намного меньше, чем в природных средах, с изученным ранее фракционированием изотопов серы и меньше, чем верхние пределы концентраций, полученные для архейской морской воды. Бактериальное восстановление сульфатов также активно в Матано, а пиковые уровни 30–40×10⁻⁹ моль/день достигаются при сульфатных концентрациях 5–10×10⁻⁶ моль/м³. Путем измерения количества δ³⁴S среди сульфатов и сульфидов в толще воды озера Матано и ниже лежащих отложениях, учеными было обнаружено фракционирование изотопов серы между сульфатами и сульфидами. Содержание δ³⁴S колебалось от 8,1‰ в поверхностных водах до 39,1‰ в области ниже хемоклина. Таким образом, сульфатредукция в хемоклине приводит к сильному изотопному фракционированию, несмотря на чрезвычайно низкие концентрации сульфатов. Для расчета факторов фракционирования изотопов серы авторы использовали модель дистилляции Рэлея и одномерную модель «реакция — диффузия». По подсчетам авторов, концентрации сульфатов в толще архейского океана не превышали 2,5×10⁻⁶ моль/м³, что составляет не более 0,01% от содержания сульфатов в современной морской воде. Это подразумевает чрезвычайно разную глобальную динамику серы. При таких низких значениях, время пребывания сульфатов в морской воде составляло от 10³ до 10⁴ лет. Авторы считают, что дефицит сульфатов обусловлен ранними биогеохимическими циклами, предположительно ограничивающими биологическую продуктивность архейских океанов.

А.В. Моисеев

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

Неоархейские сульфатсодержащие карбонаты сохранили аномалию положительного фракционирования изотопа ^{33}S

Neoproterozoic carbonate-associated sulfate records positive $\Delta^{33}\text{S}$ anomalies. G. Paris, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6210. P. 739–741.

Изотопный состав серы архейских осадочных пород (от 3,8 до 2,4 млрд лет назад) свидетельствует, что ранняя атмосфера Земли сохранила крайне мало свободного кислорода. Масс-независимое фракционирование изотопов серы (далее $\Delta^{33}\text{S}$), сохранившееся в Архейских осадочных породах, помогло определить состав ранней атмосферы Земли и сроки начала распространения кислорода — 2,4 млрд лет назад. Большая часть происходящего на Земле фракционирования изотопов серы протекает пропорционально их относительной разности масс. Однако архейский пирит (FeS_2), как правило, отклоняется от этой зависимости в сторону положительных значений $\Delta^{33}\text{S}$. Эта модель масс-независимого фракционирования в значительной степени приписывается фотодиссоциации SO_2 ультрафиолетовым светом, что связано, прежде всего, с крайне низким уровнем O_2 и O_3 в атмосфере Земли в то время. В этом случае, одновозрастные сульфатные аэрозоли в конечном счете поступают в океан как растворенные сульфаты, принося дополнительное отрицательное значение $\Delta^{33}\text{S}$, необходимое для изотопного баланса массы. Недавние эксперименты и существующие модели первичной атмосферы содержат множество моделей масс-независимого фракционирования, включая аномалию положительного $\Delta^{33}\text{S}$ в сульфате вместо менее валентных видов серы. Исследование небольших количеств сульфатсодержащих карбонатов стало важным шагом для изучения морских сульфатов на ранних стадиях сукцессий. Данные карбонатные материалы содержат от 5 до 70 миллионных долей сульфатов, что на два порядка ниже, чем в фанерозойских карбонатах. Крайне низкие концентрации сульфата в архейских карбонатах в значительной степени сохранили эти данные вне досягаемости для стандартных аналитических методов. В ранее проведенных исследованиях использовали выборки больших размеров — около 100 г CaCO_3 , что повышает риск низкой сохранности, а также загрязнения пирита. Именно поэтому авторы использовали методы спектроскопии рентгеновского поглощения для исследования хорошо сохранившихся неоархейских карбонатов с низким содержанием сульфатов и метод масс-спектрометрии для определения сигнатур $\Delta^{33}\text{S}$. Авторы приводят данные о широком распространении и больших положительных значениях $\Delta^{33}\text{S}$ из стратиграфических разрезов, охватывающих более 70 млн лет и различные условия осадконакопления. Полученные данные оспаривают каноническое представление о цикле архейской серы, в котором соединения ромбической серы S_8 с положительными значениями $\Delta^{33}\text{S}$ и соединения SO_4^{2-} с отрицательными значениями $\Delta^{33}\text{S}$, полученные путем фотоллиза SO_2 , смешиваются с формированием пулов восстановленной и окисленной серы соответственно. Проведенные исследования показывают больше сценариев, в которых окисление пула серы в результате фотохимического преобразования SO_2 приводит к положительному $\Delta^{33}\text{S}$. Теперь временные ряды сигнатур изотопов серы в архейских карбонатах могут использоваться в качестве ключевого теста для гипотез, полученных из экспериментов и теорий и касающихся состава и эволюции ранней атмосферы Земли.

А.В. Моисеев

Значительное фракционирование изотопов серы связано с неоархейской бактериальной сульфатредукцией

Large sulfur isotope fractionations associated with Neoproterozoic microbial sulfate reduction. Iadivga Zhelezinskaia, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6210. P. 742–744.

Архейский эон (от 4 до 2,5 млрд лет назад) в истории Земли характеризуется примесной ролью кислорода в компонентном составе атмосферы и значительно более низким, в сравнении с современным, содержанием сульфатов в океанической воде. Хотя изотопные сигнатуры серы, содержащейся в морских осадочных породах, позволяют предположить, что бактериальное восстановление сульфатов использовалось в качестве метаболического пути еще 3,5 млрд лет назад, были получены неопровержимые доказательства масс-независимого фракционирования изотопов серы в результате атмосферных реакций. Это значительно снижает роль сульфатредукторов в развитии древней морской среды, несмотря на имеющиеся доказательства их ранней эволюции. Видообразование железа и следы распространения металлов указывают на роль бактериального восстановления сульфатов и производства сульфидов в неоархее (2,5–2,8 млрд лет назад), подразумевая наличие экзотических условий — нехватки кислорода и присутствия свободного сероводорода в ряде водных массивов. Кроме того, использование высокоточного метода масс-спектрометрии вторичных ионов позволило ученым проанализировать образцы пирита и органического вещества из архейских сукцессий и обнаружить доказательства микронного масс-зависимого фракционирования изотопов серы. Дальнейшее исследование масштабов бактериальной сульфатредукции и величины масс-зависимого фракционирования изотопов серы осуществлялось авторами с помощью ряда изотопных методов, позволивших определить временные и пространственные изменения круговорота серы и углерода в неоархейской осадочной толще. Исследование проводилось на образцах из формации Бататал, Бразилия, которая рассматривается как временной аналог некогда смежных глубоководных сукцессий бассейна Хамерсли в Западной Австралии и бассейна Трансвааль в Южной Африке. Дистальные фации сланца и ближайших карбонатов позволили обнаружить большие изменения изотопов серы. Пирит в карбонате (и в меньшей степени в углеродистых сланцах) обеднен изотопами ^{34}S и ^{33}S по отношению к черносланцевым фациям. Для пирита в каждой подгруппе анализировалось по 5 образцов; определялось распределение изотопов серы в зернах и через границы текстур. Ранее считалось, что большое фракционирование не сохраняется в типичных сланцевых фациях, за исключением случаев, когда концентрация сульфатов в поровой воде больше 200×10^{-3} моль/м³. Последние исследования современных меромиктических озер с концентрацией сульфатов от 25×10^{-3} до 100×10^{-3} моль/м³ показывают, что фракционирование изотопов более чем на 20‰ возможно. Авторами обнаружено большое масс-зависимое фракционирование (около 50‰), означающее, что бактериальное восстановление сульфатов не истощало, а фракционировало остаточный сульфат поровой воды в достаточно большой степени. Кроме того, было установлено последовательное негативное изменение содержания изотопа ^{33}S . В контексте долгосрочного архейского позитивного смещения содержания изотопа ^{33}S , проведенные анализы показывают, что бактериальные сульфатредукторы были важными поглотителями ^{33}S сульфатов в неоархейском океане.

А.В. Моисеев

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

Увеличение концентрации HCl в стратосфере Северного полушария, вызванное изменениями в движении атмосферных потоков

Recent Northern Hemisphere stratospheric HCl increase due to atmospheric circulation changes. E. Mahieu, et al. Nature. 2014. Vol. 515. P. 104–107.

Содержание хлора в атмосфере Земли значительно увеличилось в течение 1970–1990-х гг. из-за большого количества выбросов антропогенных долгоживущих хлорсодержащих газов, в частности хлорфторуглеродов. Химическая инертность хлорфторуглеродов позволяет им перемещаться и смешиваться в тропосфере, прежде чем они достигают стратосферы, где разлагаются с образованием HCl — главного источника хлора в атмосфере, и приводят в дальнейшем к разрушению озонового слоя. Авторы статьи предоставляют данные из различных источников, полученные на основании данных с земли и спутников. Эти данные показывают, что примерно с 2007 г. значительно увеличилось содержание HCl в нижних слоях стратосферы Северного полушария, несмотря на то, что в тот же период происходило стабильное монотонное уменьшение количества источников газообразных фторхлоруглеродов. Такую аномальную тенденцию связывают с замедлением циркуляции атмосферы в Северном полушарии, происходящей в течение нескольких лет подряд. Этот факт нужно учитывать при изучении динамики развития стратосферного озонового слоя. Полученные авторами данные были представлены в графической форме и изменения в составе атмосферы анализировались с помощью статистического метода бутстреппинга, инфракрасной спектроскопии Фурье (ИК-Фурье), а также сравнивались с наблюдениями из восьми наземных станций (NDACC, <http://www.ndacc.org>). Результаты показали, что за период 1997–2001 гг. в Южном полушарии четко прослеживается по сей день продолжающееся снижение (с 2001 г.), но в Северном полушарии сначала наблюдалось даже более быстрое снижение до 2004 г., а начиная с 2007 г. количество HCl начало увеличиваться. Для дальнейшего выяснения причин явления авторы использовали спутниковые данные GOZCARDS (global ozone chemistry and related datasets for the stratosphere, версия 1.01), полученные через the HALOE (halogen occultation experiment, версия 19), ACEFTS (atmospheric chemistry experiment-Fourier transform spectrometer, версия 2.2) и Aura / MLS (microwave limb sounder, версия 3.3). Было подтверждено, что для последних нескольких лет действительно характерно стойкое замедление стратосферной циркуляции, начавшейся после 2005 г., в результате чего воздух в нижней стратосфере Северного полушария обогащен HCl. Не обнаружено никаких доказательств, что какие-либо неизвестные хлорсодержащие исходные газы являются причиной этого увеличения концентрации хлороводорода. В Южном полушарии в течение последних десяти лет наблюдалось его постоянное снижение. Таким образом, утверждение Монреальского протокола действительно постепенно приводит к снижению общего содержания хлора в стратосфере. Однако многолетняя изменчивость динамики и циркуляции стратосферы, как это было установлено в ходе данного исследования, может привести к дальнейшему непредсказуемому увеличению или перераспределению HCl, а также накоплению других нежелательных соединений. Именно поэтому механизм возникновения подобного непостоянства и его причины должны быть тщательно изучены и учтены при дальнейшем поиске способов сохранения целостности озонового слоя Земли.

К.С. Дотолева

Окислительно-восстановительные процессы в биогеохимическом цикле фосфора

Redox chemistry in the phosphorus biogeochemical cycle. Matthew A. Pasek, Jacqueline M. Sampson, Zachary Atlas. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15468–15473

Химический элемент фосфор (P) контролирует рост многих экосистем. В окружающей среде он чаще всего имеет степень окисления +5 и находится в составе фосфатных минералов и органических сложных эфиров. Исключения составляют фосфин (PH_3) — токсичный газ, присутствующий в атмосфере в следовых количествах, фосфит- и гипофосфит-анионы. Было известно, что фосфин, вероятно, имеет некоторое отношение к глобальному биогеохимическому циклу фосфора — достаточно медленному по сравнению с циклами углерода и азота, — но его происхождение оставалось неясным. В ходе настоящего исследования с помощью методов высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), масс-спектрометрии и термодинамических вычислений подвергались анализу образцы воды из водоемов центральной Флориды, и было установлено, что от 10 до 20% всего растворенного фосфора в пробах имеет степень окисления меньше +5. Составляющие 10–20% от общего количества в окружающей среде Флориды, восстановленные соединения фосфора могут быть важной частью его биогеохимического цикла и влиять на глобальный цикл углерода и образование метана. Образование фосфина, вероятно, имеет биологическое происхождение: он получается в результате микробной активности, и когда субстратом является органический фосфонат, выход фосфина увеличивается, наряду с увеличением производства метана. Гипофосфиты и фосфиты также участвуют в биохимических процессах, в том числе обмене веществ. Они могут получаться в виде побочных продуктов микробного биосинтеза фосфоната, восстановлением фосфата из фосфоенолпирувата водородом с получением пирувата и фосфита. Фосфоенолпируват является ключевым предшественником фосфонатов в биосинтезе, и предполагается, что фосфиты могут получаться путем перегруппировки и восстановления этого соединения, или в ходе разложения других фосфонатов. Микробное образование фосфина связано с аэробным метаногенезом, который начинается с этилфосфонатов. Остается неизвестным, является ли последовательное восстановление фосфита до гипофосфита и, конечном счете, фосфина микробиологически опосредованным. Авторы пришли к выводу, что, скорее всего, источником фосфина является диспропорционирование восстановленных фосфорсодержащих оксикислот, имеющих восстановительный потенциал и найденных в пробах воды, отобранных, по меньшей мере, из 7 мест. Возможность для микробов использовать эти восстановленные соединения фосфора довольно обширна, что обуславливает ощутимое присутствие фосфитов и гипофосфитов в окружающей среде.

К.С. Дотолева

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

Усиление апаттох за счет участия организмов, совершающих суточные вертикальные миграции

Enhancement of anammox by the excretion of diel vertical migrators. Daniele Bianchi, Andrew R. Babbitt, Eric D. Galbraith. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15653–15658.

Азот, лимитирующий величину первичной продукции в большинстве районов Мирового океана, превращается в молекулярную форму и выделяется в атмосферу в результате денитрификации и анаэробного окисления аммония — апаттох — в бескислородных зонах. По современным оценкам, около 70% молекулярного азота в масштабе всего океана высвобождается путем денитрификации, 30% — путем анаэробного окисления аммония. Анаэробное окисление требует источника аммония, который в анаэробных условиях может поступать с опускающейся из поверхностных слоев органической материей после ее денитрификации. Однако во многих местах, где отмечены активные процессы апаттох, скорость денитрификации низкая или нулевая. В качестве альтернативных источников аммония для реакций апаттох предлагались процессы восстановления нитратов из донных осадков и их транспорт в толщу воды, но значимость этих источников для анаэробных зон открытого океана остается под вопросом. В настоящей работе доказывается, что важным источником аммония в реакции апаттох могут быть продукты жизнедеятельности планктонных животных, мигрирующих в дневное время с поверхности в бескислородные слои воды. Азот, выделяемый этими животными, находится в форме NH_4^+ и может непосредственно использоваться в реакциях. В работе проанализированы данные из 3 областей океана, где наблюдается кислородный минимум: северная часть Индийского океана, восточные тропики севера Тихого океана и восточные тропики юга Тихого океана. Сравнение вертикального распределения кислорода в этих регионах и акустических данных, фиксирующих распределение планктонных животных, показало, что в дневное время суток зоопланктон заходит в слои воды с наиболее низкой концентрацией кислорода. Толщина звуко рассеивающего слоя, отражающего концентрацию зоопланктона, составляет несколько десятков метров, а толщина водного слоя с минимальным содержанием O_2 оценивается в 50 м и располагается в центре дневного скопления мигрирующего зоопланктона. Несмотря на то, что зоопланктон, выделяя продукты своей жизнедеятельности, экспортирует лишь малую долю первичной продукции с поверхности океана, он делает это в ограниченном диапазоне глубин, что повышает здесь концентрацию NH_4^+ . С помощью простой биогеохимической модели можно доказать, что на этих глубинах поступление аммония от мигрирующих организмов может превышать его поступление в процессе реминерализации донных отложений, при этом доля N_2 , высвобожденного путем реакции апаттох, увеличится до 45%. В местах высокой концентрации зоопланктона роль апаттох в высвобождении N_2 может быть даже выше, чем роль денитрификации. Вклад мигрирующих организмов в процесс анаэробного окисления аммония может быть очень значительным. Требуются дальнейшие серьезные усилия для оценки роли зоопланктона в биогеохимии океанических зон кислородного минимума.

О.В. Герасимова

Сильное влияние Эль-Ниньо и Ла-Нинья (южных колебаний) на риск наводнений по всему миру

Strong influence of El Niño Southern Oscillation on flood risk around the world. Philip J. Warda, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15659–15664.

Феномены Эль-Ниньо и Ла-Нинья (противоположные явления, называемые южными колебаниями [ЮК], выражающиеся в колебаниях температуры воды в океане и в последствиях этих колебаний), как один из главных признаков межгодовых колебаний климата, оказывают влияние на климат удаленных районов Земли; вызывают ураганы и засухи; причиняют экономический ущерб, являются причиной человеческих жертв. Но хотя ЮК влияют на гидрологию во многих регионах мира, мало что известно о социально-экономических последствиях таких влияний. Авторы показали, что ЮК определяют риски и последствия наводнений. Существуют статистически достоверные аномалии степени риска наводнений в годы различных ЮК в бассейнах рек, охватывающих почти половину (44%) поверхности суши Земли. Также показано, что существуют и значительные аномалии в объемах наводнения (по сравнению со всеми годами) на более чем трети поверхности суши (исключая Гренландию и Антарктиду) во время обоих феноменов, а именно 34% во время Эль-Ниньо и 38% во время Ла-Нинья. Авторы исследовали влияние ЮК на риск наводнений в глобальном масштабе. Во-первых, оценивали корреляцию (Спирмена) между глобально агрегированными воздействиями и температурой поверхности моря от Японского метеорологического агентства (JMA SST) и аномалией индекса ЮК в год. В этом масштабе не было обнаружено статистически значимой корреляции по любому из показателей воздействия (т. е. подверженность населения, подверженность ВВП и разрушения в городах). Также оценивали риск наводнений в виде ежегодных ожидаемых последствий и нашли уменьшение риска во время ЮК, как Эль-Ниньо, так и Ла-Нинья, однако оно статистически не достоверно. На региональном уровне авторы отметили, что феномен ЮК ассоциирован как с позитивными, так и с негативными колебаниями риска наводнения. Расчеты на модели показали, что достоверны отличия в ежегодном ожидаемом разрушении городов в годы Эль-Ниньо для регионов, охватывающих 29% поверхности суши Земли. В разных регионах происходит увеличение городского ущерба на 10% или снижение ущерба на 19%. Во время годов Ла-Нинья смоделировали достоверные отличия на 23% поверхности суши Земли, с увеличением ущерба на 10% или снижением ущерба на 13%. Полученные данные свидетельствуют о возможности разработки прогнозов вероятности риска наводнений и стратегии действий при стихийных бедствиях, которые могут быть использованы для совершенствования планирования риска стихийных бедствий. Эти данные достоверны также в контексте изменений климата. Если частота и сила ЮК изменятся в будущем, это также повлияет на риск наводнений почти на половине суши Земли.

Н.В. Лупачева

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

Высокоточная расшифровка состояния доисторической окружающей среды путем анализа липидных биомаркеров в образцах осадочных отложений при помощи лазерной десорбции-ионизации

Ultra-high-resolution paleoenvironmental records via direct laser-based analysis of lipid biomarkers in sediment core samples. Lars Wörmer, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15669–15674.

Морские микроорганизмы адаптируются к условиям окружающей среды при помощи структурных изменений липидов клеточных мембран. При образовании осадочных пород липидные структуры хорошо сохраняются и остаются доступными для анализа на протяжении геологической временной шкалы. Микробные липиды, присутствующие в осадочных породах, могут быть использованы для определения условий окружающей среды, особенностей филогенеза и биохимических свойств водного слоя, в котором данные липиды были синтезированы. Существующие методы молекулярной стратиграфии, использующие химическую солюбилизацию пород, требуют большого количества начального материала, что ограничивает разрешение анализа во временной шкале периодом от десятилетий до тысячелетий. В настоящей работе авторами предложен прямой метод анализа липидных биомаркеров, не требующий предварительной обработки образцов, с использованием лазерной десорбции-ионизации (laser desorption-ionisation, LDI) с последующей ионно-циклотронной масс-спектрометрией с преобразованием Фурье (Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry, FTICR-MS). Авторами были проанализированы глицеролдиалкилглицеролтетраэфиры (glycerol dialkyl glycerol tetraethers, GDGTs), компоненты клеточной мембраны архей, которые повсеместно присутствуют в морских осадочных породах и имеют широкий потенциал в изучении состояния доисторической окружающей среды. Было показано, что с использованием LDI FTICR-MS возможно обнаружение заданных липидов в субмиллиметровых участках срезов осадочных пород, что позволяет произвести реконструкцию условий окружающей среды и экосистемы с беспрецедентным разрешением менее одного года. На образце осадочных пород S1 из восточного средиземноморья, отложенных в раннем голоцене, были исследованы изменения в отношении основных липидов архей, таких как кальдархеол (caldarchaeol) и кренархеол (crenarchaeol). Образец размером 6,2 на 0,6 см был исследован с разрешением 250 мкм, что соответствует четырехгодичному отрезку по временной шкале. Изменения в отношении липидов кальдархеол и кренархеол указывает на значительное влияние двухвековых солнечных циклов Де Врие (de Vries solar cycle) на температуру поверхности средиземного моря в раннем голоцене с амплитудой колебаний в несколько градусов, что влияло на экологию планктонных архей. Авторами было отмечено, что прямой анализ биомаркеров с помощью лазерной десорбции-ионизации может привести к революции в области молекулярной стратиграфии.

Д.А. Лим

Влияние диффузии CO₂ в мезофилле на оценку его воздействия на общую первичную продукцию наземных экосистем

Impact of mesophyll diffusion on estimated global land CO₂ fertilization. Ying Sun, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15774–15779.

Понимание и точное прогнозирование изменений глобальной первичной продукции наземных экосистем при росте концентрации CO₂ в атмосфере является предпосылкой для надежной оценки долгосрочного воздействия антропогенных выбросов CO₂ на климат. Однако в современных моделях круговорота углерода величина потребности растений наземных экосистем в CO₂ недооценивается. Эта недооценка связана с отсутствием четких представлений о диффузии CO₂ в тканях листа, что приводит к переоценке доступного CO₂ в процессе фотосинтеза. Величина доступного CO₂ традиционно оценивается по концентрации его в подустьичных пространствах листа. Однако для достижения хлоропластов молекула CO₂ должна пройти через жидкости и липиды мезофилла, т. е. клеточные стенки, цитоплазму, мембрану хлоропласта и т. п. Слои мезофилла являются серьезным барьером для продвижения CO₂ внутри листа, поэтому его концентрация в хлоропласте будет на 25–75% (в зависимости от вида растения) ниже, чем в подустьичном пространстве. В настоящей работе представлен сравнительный анализ расчетов валовой первичной продукции (GPP) за период 1901–2010 гг., выполненных с учетом и без учета диффузии CO₂ (g_m) в слоях мезофилла. Влияние обогащения атмосферы углекислым газом на первичную продукцию (CFE) оценивалось как разность между реальной величиной GPP и величиной, полученной при базовой концентрации CO₂ в атмосфере, составляющей 0,0296%. Разность значений CFE, оцененных с учетом и без учета gm (ΔCFE) росла в течение всего периода исследований параллельно росту концентрации CO₂ в атмосфере. Учет диффузии углекислого газа дает увеличение ΔCFE в масштабах глобальной валовой первичной продукции от 915 до 1,057×10¹⁵ г углерода за период 1901–2010 гг. Эта поправка, составляющая 16%, может объяснить постоянное завышение оценки темпов роста концентрации CO₂ в атмосфере при использовании современных системных планетарных моделей. Установлено, что связь между ΔCFE и CO₂ изменяется в пространственном отношении. Наибольшие различия отмечены между тропическими (15° ю. ш. — 15° с. ш.) и аркто-бореальными регионами (>45° с. ш.). Однако в период вегетационной активности во всех регионах отмечается положительная связь между ΔCFE и CO₂, что говорит об универсальности эффекта диффузии. Процесс диффузии углекислого газа в тканях мезофилла может иметь решающую роль в оценке реакции наземных растений на увеличение концентрации CO₂ в атмосфере. За период, включенный в анализ, резкий рост концентрации CO₂ в атмосфере отмечен после 1950 г. Если текущий тренд изменения этого параметра сохранится, недооценка его влияния на общую первичную продукцию наземных экосистем в современных моделях превысит 16%. Для адекватного прогноза долговременного эффекта антропогенных выбросов CO₂ при моделировании круговорота углерода необходимо учитывать процесс его диффузии.

О.В. Герасимова

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Кишечные бактерии способствуют норовирусной инфекции В-лимфоцитов человека и мышей

Enteric bacteria promote human and mouse norovirus infection of B cells.
Melissa K. Jones, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 7. P. 755–460.

Норовирус является наиболее частой причиной гастроэнтеритов у пациентов разных возрастов. Хотя у людей прослеживается зависимость чувствительности к норовирусу от группы крови (люди с первой группой крови заболевают чаще, в то время как обладатели третьей и четвертой групп крови менее восприимчивы к возбудителю), основные механизмы заболевания до сих пор мало изучены. В основном, исследования осложнялись, тем, что для норовируса не удавалось найти подходящую систему культивирования. В данной работе исследователи продемонстрировали, что норовирусы мышей и человека инфицируют В-лимфоциты как *in vitro* так и *in vivo*. Два патогенных штамма мышинного норовируса (MuNoV) MNV-1 и MNV-3 эффективно заражали мышинные В-лимфоциты в культуре клеток. Чтобы доказать справедливость результатов *in vivo*, исследователи заразили норовирусом мутантных мышей с В-лимфоцитопенией. Титры MNV-1 и MNV-3 у трансгенных животных значительно уменьшались в подвздошной кишке и брыжеечных лимфатических узлах. Однако у мышей дикого типа в пейеровых бляшках норовирус содержался в больших количествах. Это говорит в пользу того, что MuNoV заражает *in vivo* именно В-лимфоциты. Далее авторы продемонстрировали на человеческой культуре клеток линии VJAB, что мишенью человеческого норовируса (HuNoV) также являются В-лимфоциты. Исследователи задались вопросом, могут ли кофакторы, вырабатываемые кишечными бактериями способствовать развитию вирусного заболевания. Хорошо известно, что HuNoV способны связываться с антигенами групп крови (HBGA), которые экспрессируются не только человеческими клетками, но и некоторыми бактериями. *Enterobacter cloacae*, экспрессирующая HBGA типа Н и синтетические Н-антигены значительно повышали эффективность заражения VJAB культуры В-лимфоцитов штаммом GII.4-Sydney HuNoV. Чтобы изучить вклад микрофлоры кишечника в развитие норовирусной инфекции *in vivo*, авторы статьи подавили кишечную микрофлору мышей дикого типа антибиотиками и затем заразили их MuNoV. После такого воздействия у мышей значительно снижался титр норовируса, что указывает на то, что кишечные бактерии вносят определенный вклад в распространение инфекции. Таким образом, свободные HBGA или HBGA, экспрессируемые кишечными бактериями, способствуют заражению человеческих В-лимфоцитов норовирусом. Исследователи отмечают, что предыдущие попытки по культивации штаммов HuNoV не дали желаемого результата, по видимому, из-за того, что применялась неподходящая клеточная культура и отсутствовали стимулирующие углеводородные молекулы, выделяемые бактериями кишечника. Эксперименты на животных подтверждают, что кишечные В-лимфоциты являются мишенями норовируса *in vivo*, а кишечные бактерии обеспечивают эффективное заражение этих клеток.

И.Н. Шандарин

Индукцированное макролидами сайт-специфическое ослабление трансляции

Sequence selectivity of macrolide-induced translational attenuation. Amber R. Davis, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15379–15384.

Известно, что ингибирование трансляции макролидами обусловлено их связыванием с туннелем внутри рибосом, приводящим к остановке процесса элонгации полипептидной цепи. Этот туннель длиной около 100 Å и диаметром около 15 Å имеет неправильную форму и содержит множество полостей и карманов, что создает возможности для частичного сворачивания вновь синтезированной полипептидной цепи. Показано, что макролиды связываются с туннелем вблизи пептидил-трансферазного центра, расположенного в большой субъединице рибосомы, и физически препятствуют удлинению растущей полипептидной цепи, вызывая преждевременное высвобождение образовавшегося пептида из 6–8 аминокислотных остатков. Недавно был идентифицирован короткий N-концевой пептидный мотив, который позволяет обходить блокаду биосинтеза белка эритромицином. На этом основании было высказано предположение, что ингибирование трансляции макролидами является высокоспецифичным процессом и определяется линейными мотивами белков. В настоящей работе авторы с целью идентификации таких линейных мотивов, определяющих восприимчивость или, наоборот, устойчивость к действию макролидов, проанализировали образующиеся на рибосоме в присутствии азитромицина продукты трансляции в культуре *Staphylococcus aureus*. В результате осуществленного ими глобального картирования остановленных рибосом авторы получили картину распределения рибосом вдоль мРНК. Этот подход позволил авторам обнаружить неизвестные открытые рамки считывания и идентифицировать сотни специфичных сайтов приостановки трансляции под действием азитромицина, не обнаруживаемых обычными методами протеомного анализа. Показано, что опосредованная азитромицином приостановка процесса трансляции происходит в строго определенных участках, которые располагаются вдоль всей кодирующей последовательности мРНК. Эти данные противоречат общепринятому мнению о том, что антибиотик вызывает остановку рибосомы преимущественно у 5'-конца полинуклеотидной цепи. Выявленные в данной работе сайты остановки рибосом характеризуются высоким содержанием триплетов, кодирующих остатки пролина и заряженных аминокислот (аспарагин, аргинин, лизин). Таким образом, было показано, что блокирование биосинтеза белка под действием антибиотиков может происходить на любом этапе трансляции. Структурно сходные макролиды обладали совершенно разными эффектами в отношении рибосомы в культуре *Staphylococcus aureus*. Остановка рибосомы в процессе трансляции может быть обусловлена большим количеством относительно простых структурных мотивов. Такой эффект зависит только от наличия в этих мотивах ограниченного набора остатков, индуцирующих остановку рибосомы в присутствии небольшой индукторной молекулы. Связывание индукторных молекул с рибосомным туннелем изменяет его структуру и тормозит рост полипептидной цепи или изменяет направление ее движения, что, в конечном итоге, приводит к остановке процесса трансляции.

Н.Т. Молдогазиева

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

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

Aggregation propensities of superoxide dismutase G93 hotspot mutants mirror ALS clinical phenotypes. Ashley J. Pratt, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. E4568–E4576.

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

Н.С. Петрова

Анализ структуры ClpP1P2 *Mycobacterium tuberculosis* и создание модели активации фермента путем связывания с AAA+-белками и доставки субстрата

Crystal structure of *Mycobacterium tuberculosis* ClpP1P2 suggests a model for peptidase activation by AAA+ partner binding and substrate delivery. Karl R. Schmitz, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. E4587–E4595.

Устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к обычным антибактериальным препаратам, обуславливает необходимость разработки новых лекарств, предназначенных для лечения туберкулеза. Казеинолитическая пептидаза Р (Clp) участвует в процессах АТФ-зависимого протеолиза у бактерий, а также деградации неправильно свернутых белков в митохондриях и хлоропластах у эукариот. Она выполняет свои функции путем формирования комплекса с шапероновыми белками AAA+, а именно ClpX, ClpA и ClpC. Показано, что формирование таких комплексов обуславливают патогенность и выживаемость бактерий, в то время как у млекопитающих мутации в генах, кодирующих их компоненты, приводят к возникновению пороков эмбрионального развития и заболеваний. При деградации белков, осуществляемой с участием протеолитических комплексов ClpXP, ClpAP или ClpCP, AAA+ белок образует кольцевой гексамер, связывающий деградацию аминокислотную последовательность в белках-мишенях. Это приводит к нарушению нативной структуры белка с последующим переносом развернутого белка через центральный канал в просвет ClpP для деградации. Связывание белков AAA+ с ClpP также приводит к открытию узких аксиальных пор в просвете ClpP. Циклические ацилдепептидные (ADEP) антибиотики, широко применяемые при лечении туберкулеза, также открывают аксиальные поры в ClpP, что приводит к нерегулируемой деградации внутриклеточных белков и гибели возбудителя. Недавно было показано, что образование активного тетрадекамера ClpP1P2 *Mycobacterium tuberculosis* из двух гептамерных кольцевых структур ClpP1 и ClpP2 происходит только в присутствии белка AAA+ (ClpX или ClpC1) и одного дополнительного фактора, в качестве которого может выступать белковый субстрат, активно переносимый в деградационную камеру, или N-блокированный пептидный агонист. В настоящей работе, авторами показано, что каталитически активный тетрадекамер ClpP1P2 может быть стабилизирован путем образования комплекса с ацилдепептидом и пептидом-агонистом. Это позволило получить кристаллы комплекса и определить его трехмерную структуру. Оказалось, что циклические ацилдепептиды и пептиды-агонисты синергично активируют ClpP1P2, имитируя AAA+-партнеры и субстраты. Данные, полученные авторами, позволили выявить механизмы, лежащие в основе сборки и функционирования гетеромерного комплекса ClpP1P2 и показавшие существование тесной связи между конформациями разных колец. Таким образом, данные полученные с использованием биохимических методов и рентгеноструктурного анализа позволили авторам предложить стратегию для изучения роли колец ClpP1 и ClpP2 в процессах протеолиза, осуществляемых белками семейства казеинолитических пептидаз и создают основу для разработки лекарств, направленных на лечение туберкулеза.

Н.Т. Молдогазиева

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Аргонавт-1 связывает транскрипционный энхансер и контролирует конститутивный и альтернативный сплайсинг в клетках человека

Argonaute-1 binds transcriptional enhancers and controls constitutive and alternative splicing in human cells. Mariano Alló, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15622–15629.

Альтернативный сплайсинг изначально был описан как механизм, позволяющий объяснить разнообразие белков, но действующий только на ограниченное число генов млекопитающих. Сейчас известно, что альтернативному сплайсингу подвергается более 90% человеческих генов. Белки аргонавты (AGO1 и AGO2) — подробно изученные факторы, участвующие в посттранскрипционном сплайсинге генов, при котором малые РНК вызывают деградацию мРНК, а также ингибируют трансляцию в цитоплазме. Для *Drosophila melanogaster* ранее были получены данные о том, что AGO2 регулирует альтернативный сплайсинг и транскрипцию целевых генов. В отношении клеток злокачественных опухолей человека установлено взаимодействие AGO1 с РНК-полимеразой II (RNAPII) и его связывание с транскрипционно активными промоторами. Для прояснения роли AGO1 в ядре и его участия в альтернативном сплайсинге на уровне генома в человеческих клетках авторы провели эксперименты по высокопроизводительному ДНК и РНК секвенированию после иммунопреципитации AGO1 (ChIP-seq). Авторы пришли к выводу, что кластеры AGO1 в основном расположены в энхансерах и, в меньшей степени, в двунаправленных промоторах. В результате последующих исследований авторы выяснили, что кластеры AGO1 ассоциированы в основном с внутригенными активными энхансерами — 73,3% кластеров AGO1 перекрываются с активными энхансерами, и только 7,82% кластеров закрывают неактивные энхансеры. Эти результаты свидетельствовали о том, что активность AGO1 связана с изменением активности энхансеров. Авторы предположили, что функционирование AGO1 связано с регулированием генной транскрипции. Но хотя нокаут AGO1 и приводит к значительному изменению профиля генной экспрессии — около 1000 генов при этом значительно изменяют свою экспрессию, не было обнаружено корреляции между наличием кластера AGO1 в генах и изменением уровня их РНК при нокауте AGO1. Таким образом, полученные данные говорят о том, что связывание AGO1 с транскрипционными энхансерами не влияет на транскрипцию соответствующего гена. Дальнейшие исследования показали, что ассоциация AGO1 с энхансером необходима для транскрипционной активности RNAPII. Авторы изучали также влияние AGO1 на конститутивный и альтернативный сплайсинг и продемонстрировали, что белок AGO1 участвует в обоих процессах. Также подробно рассмотрен механизм регуляции альтернативного сплайсинга белком AGO1 на примере влияния нокадауна AGO1 на альтернативный сплайсинг гена SYNE2, 107-й экзон которого содержит кластер AGO1. Полученные авторами результаты свидетельствуют о том, что ассоциация AGO1 с геномными локусами коррелирует с транскрипционными и посттранскрипционными регуляторными событиями. Связывание AGO1 с внутригенными энхансерами регулирует альтернативный сплайсинг соседних экзонов, изменяя RNAPII-элонгацию.

Е.А. Кутукова

Выявление строения тирозинкиназного рецептора лейкоцитов человека путем изучения роли его лигандов

Deorphanization of the human leukocyte tyrosine kinase (LTK) receptor by a signaling screen of the extracellular proteome. Hongbing Zhang, et al. PNAS. 2014 Vol. 111. No 44. P. 15741–15745.

Существует множество трансмембранных рецептор-подобных белков, чьи лиганды до сих пор не идентифицированы. Способ их определения заключается в поиске тканевого источника предполагаемых лигандов на основании функции данного рецептора. После чего на участке, теоретически способном быть источником лигандов, проводится сканирование каждого отдельного внеклеточного белка с помощью высокочувствительного функционального считывания его аминокислотного состава. В данной работе был проведен анализ 3191 внеклеточного белка на предмет наличия способности активировать одиночные рецепторы лейкоцитарной тирозинкиназы. При этом на основании аминокислотных последовательностей был реконструирован предполагаемый нуклеотидный состав части молекулы ДНК, ответственной за синтез внеклеточных белков. Для проверки экстрагированных белков на способность активировать тирозинкиназные рецепторы лейкоцитов, был разработан количественный анализ изменения конформации рецептора под действием белков-лигандов. Данный анализ основан на иммунопреципитации антителами комплекса измененного рецептора, поскольку данные антитела способны прикрепляться только к фосфорилированному тирозину в киназном домене. Было показано, что только два близких белка, FAM150A и FAM150B, были способны стимулировать фосфорилирование данного рецептора. При этом FAM150A наиболее высокоафинно связывал внеклеточный домен рецептора. Семейство FAM белков было обнаружено только у млекопитающих. Оказалось, что универсальные аминокислотные последовательности человеческой FAM150A составляют только 72,1%, что было показано при анализе аминокислотных последовательностей белков мышиных лейкоцитов. Полимеразно-цепная реакция на мышах показала, что FAM150A экспрессируется также в тканях головного мозга, селезенки, легких, кишечника и кожи. При этом сходные исследования образцов человеческих тканей показали, что экспрессия данного фактора наблюдается только в органах иммунной системы, с максимумом на плазматоцитоподобных дендритных клетках. Молекулярный анализ «Биакор» показал, что FAM150A представляет собой мономер, биохимическая активность которого определяется разной степенью его гликолизации. Данное исследование имеет большое значение для разработки подходов к эффективной идентификации функциональных свойств лигандов. В дальнейшем это будет способствовать производству высокоспецифичных молекул-лигандов, с помощью которых станет возможным модулировать активность клеток и тканей в случае их некорректного функционирования.

А.Ю. Ольховик

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Внутримолекулярный замок облегчает укладку и стабилизирует третичную структуру адгезина P1 *Streptococcus mutans*

An intramolecular lock facilitates folding and stabilizes the tertiary structure of *Streptococcus mutans* adhesin P1. Kyle P. et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15746–15751.

Бактерия, вызывающая кариес, *Streptococcus mutans*, использует адгезин P1, чтобы закрепиться на зубной поверхности, компонентах внеклеточного матрикса и на других бактериях. Первичная структура белка P1 содержит сигнальную последовательность из 38 аминокислотных остатков, N-концевой участок, три насыщенных аланином повтора (A1–3), центральный домен с так называемым варибельным участком (V), три повтора, насыщенных пролином (P1–3), C-концевой участок, состоящий из трех доменов (C1–3), мотив распознавания для сортазы (якорный белок) LPxTG, а также внеклеточный и трансмембранный регионы. Модель P1, основанная на частичном анализе кристаллической структуры, выявила, что вторичная структура белка образует удлинённый стебель из гибридной альфа/полипролиновой спирали II типа, путем обратного складывания на себя, в результате чего формируется глобулярная головка на верхушке и глобулярный C-терминальный участок у основания. В предыдущей своей работе авторы показали, что для правильного сворачивания и функционирования адгезина P1 на поверхности *S. mutans* необходимо взаимодействие между N- и C-концевыми сегментами. В данной работе авторы описали структуру N-концевого участка белка P1 и характер его взаимодействия с C-концевым участком. Для этого авторы использовали рекомбинантные N-концевой (NA1) и C-концевой (P3C) фрагменты P1, которые формируют стабильный и функционально активный комплекс. Белковый комплекс NA1/P3C был кристаллизован для проведения сбора данных методом дифракции рентгеновского излучения с разрешением 2,0 Å. Авторы показали, что N-концевой участок белка P1 принимает ранее неизвестную складчатую структуру, которая служит как внутримолекулярный каркас, связывающий его с C-концевой частью молекулы, тем самым физически удерживая гибридный спиральный стебель P1 на месте. Взаимодействие между NA1 и P3C стабилизируется за счет образования 39 водородных связей и трех солевых мостиков, при этом изменение свободной энергии ΔG связи составляет $-32,5$ ккал/моль. Авторы подтвердили функциональную значимость этих внутримолекулярных взаимодействий, используя методы дифференциальной сканирующей калориметрии и кругового дихроизма. Данные, полученные с помощью этих методов, показали, что нарушение правильного расположения между аминокислотными остатками 989–1001 препятствует складыванию и уменьшает стабильность полноразмерной молекулы белка P1, в том числе стеблевой структуры. Таким образом, данная работа объяснила важную роль N-концевого участка адгезина P1 для правильного сворачивания всей молекулы, а также выполнения белком своих функций. Полученная информация может помочь в разработке терапевтических методов борьбы с адгезией *S. mutans* в тканях хозяина.

Л.А. Шустикова

Спаренный с белком G рецептор 56 регулирует мышечную гипертрофию, вызванную перегрузкой

G protein-coupled receptor 56 regulates mechanical overload-induced muscle hypertrophy. James P. White, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15756–15761.

Механическая перегрузка мышц способна приводить к гипертрофии, часто наблюдаемой при выполнении упражнений с отягощением. Такой тип тренировок эффективен для сохранения мышечной массы при старении и заболеваниях, для которых характерна атрофия мышц. Таким образом, крайне значимо знание молекулярных механизмов, регулирующих анаболические механизмы индуцированной нагрузкой гипертрофии. Недавно был открыт ген, кодирующий сплайс-изоформу белка, известного под названием «рецептор, активируемый пролифератором пероксисом, гамма-коактиватор 1-альфа» (PGC-1 α). Этот белок индуцирует мышечную гипертрофию через индукцию инсулино-подобного фактора роста 1 и подавление миостатина. В ходе исследования механизмов гипертрофии мышечной ткани установлено, что спаренный с G-белком рецептор 56 (GPR56) является транскрипционной мишенью изоформы белка PGC-1 α 4 (изоформа вышеназванного белка 4); передача сигнала посредством GPR56 требуется для полноценной гипертрофической реакции индуцированной PGC-1 α 4 в первичных микротрубочках; передача сигнала через GPR56 вызывает снижение синтеза G α 12/13-субъединицы при мышечной гипертрофии; вызванная GPR56 гипертрофия не зависит от экспрессии PGC-1 α 4; экспрессия GPR56 увеличивается при экспериментальной мышечной гипертрофии. Также установлено, что *Gpr56*-KO-мыши имеют нормальную мышечную массу и функциональное состояние мышц, но демонстрируют ослабление реакции на вызванную перегрузкой мышечную гипертрофию; при функциональной перегрузке у *Gpr56*-KO-мышей подавляется сигнальный путь анаболических гормонов и синтез белка. При этом GPR56 и снижение синтеза G α 12/13-субъединиц усиливаются при тренировках с отягощением. Достоверно установлено, что упражнения с отягощением обладают большим анаболическим потенциалом по сравнению с тренировками на выносливость. Кроме того, экспрессия GPR56 кажется крайне важной при опосредовании, как минимум, части гипертрофической реакции на физическую перегрузку у мышей. Вариации экспрессии GPR56 вызванные патологическими процессами или старением способны оказывать влияние на стабильность мышц при адаптации к механической нагрузке. Способность скелетных мышц адаптироваться к механическим стимулам обязательна для здоровья, особенно при состояниях, сопровождаемых саркопенией или кахексией, при которых снижается мышечная масса. Таким образом, сигнальный путь GPR56 требует дальнейшего изучения и, вероятно, является точкой приложения фармакологических вмешательств против развития атрофии мышц.

В.В. Пожарский

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Роль устойчивости у сверхпереносчиков инфекций

Role of disease-associated tolerance in infectious superspreaders. Smita Gopinath, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15782–15787.

Большая часть случаев передачи инфекций в популяциях происходит при участии небольшой части инфицированных особей с особым иммунным ответом — сверхпереносчиками. Сверхпереносчики сальмонеллеза демонстрируют интенсивный продолжительный врожденный ответ и подавленный адаптивный ответ Т-лимфоцитов CD4+. Остальные переносчики, напротив, проявляют более слабую воспалительную реакцию и усиленный адаптивный ответ. В данном исследовании было показано, что мыши-сверхпереносчики сальмонеллеза не проявляют симптомов заболевания при лечении стрептомицином. При его применении у сверхпереносчиков сохранялось 98% собственной массы тела. В отсутствие лечения у обычных носителей инфекции быстро снижается количество возбудителя в организме, но усиленно проявляются симптомы инфекции. За 5 дней лечения они теряли намного больше массы тела, по сравнению с сверхпереносчиками, причем определение количества сальмонелл и бактерий-комменсалов в лимфатических узлах, селезенке и крови опровергло гипотезу о потере массы тела в результате сепсиса. Даже лечение неомицином не останавливало роста количества возбудителя в организме и потерю массы тела, что говорит о специфичности толерантности и устойчивости к побочным эффектам антибиотиков для сверхпереносчиков. Появление симптомов может объясняться повышенным содержанием миелоидных клеток (секретирующих интерлейкин 1 β и ФНО- α нейтрофилов и моноцитов) в селезенке обычных носителей по сравнению со сверхпереносчиками после 6 дней лечения с последующей усиленной выработкой белков острой фазы и воспалительных цитокинов. Средние уровни цитокинов в сыворотке после лечения антибиотиками почти не отличались у сверхпереносчиков и обычных мышей. Интенсивность воспаления в толстой кишке у сверхпереносчиков и обычных переносчиков были сходны. Таким образом, тяжесть состояния определялась воспалительным процессом именно в селезенке, а не в кишечнике. Нейтрализация Т-лимфоцитов CD4+ обычных носителей инфекции антителами при лечении антибиотиками на 30-й день после заражения предотвратила потерю массы тела. Однако содержание бактерий в селезенке при этом повышалось. Сверхпереносчики при нейтрализации Т-лимфоцитов CD4+ и лечении антибиотиками не проявляли симптомов болезни. Это указывает на то, что сверхпереносчики устойчивы к действию антибиотика на кишечник и Т-лимфоцитов CD4+ не являются необходимыми для развития их толерантности. Примечательно, что нейтрализация воспалительных цитокинов острой фазы у сверхпереносчиков подавляет экспансию миелоидных клеток и ослабляет патологические эффекты: изменения уровня 10 из 17 этих белков коррелируют с потерей массы тела. Нейтрализация антителами интерлейкина 1 β и ФНО- α обычных инфицированных мышей при лечении стрептомицином и неомицином также препятствовала потере массы тела. В работе описаны механизмы развития толерантности у сверхпереносчиков, обеспечивающие стабильность распространения инфекции.

А.Л. Братцева

Растворимые структуры менговирусного лидерного белка, его фосфорилированные производные и комплекс с регуляторным белком ядерного транспорта RanГТФазой

Solution structures of Mengovirus Leader protein, its phosphorylated derivatives, and in complex with nuclear transport regulatory protein, RanGTPase. Valjean R. Bacot-Davis, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15792–15797.

Уникальный для рода *Cardiovirus* лидерный ген кодирует мелкий (67–76 аминокислотных остатков) кислый лидерный белок (L) с крайне необычными свойствами. Когда он после вирусного или рекомбинантного введения экспрессируется в клетках, прочно связывается с регулятором ядерного транспорта Ran-ГТФазой (NCT). Белок Ran является членом суперсемейства белков Ras и функционирует в качестве молекулярного переключателя для координированного транспорта крупных молекул через ядерные поры. Когда L связывается с Ran измененный комплекс рекрутирует и активирует специфическую группу клеточных киназ, отвечающих за L-индуцированное гиперфосфорилирование Фен/Гли-содержащих белков ядерных пор (Nup). Последствием этого является быстро наступающее мощное подавление активного ядерно-цитоплазматического транспорта, что приводит к нарушению транскрипции интерферона, формирования клеточных стрессовых гранул и задержке транскриптов клеточной мРНК в ядре. Это позволяет кардиовирусам почти полностью подавить врожденные иммунные противовирусные реакции клеток. Наиболее полно изучены L-белки изолятов вируса энцефаломиокардита (EMCV, белок L_E) и менговируса (L_M). Активность L-белка регулируется двумя реакциями фосфорилирования. Открытие того, что L_E связывается с Ran-ГТФазой позволило предположить вначале вероятное стохиометрическое ингибирование. Однако эта идея была быстро отвергнута, поскольку Ran является распространенным белком, а для того, чтобы получить эффект требуются небольшие количества L_E. Вместо этого связывание Ran:L_E усиливается последующей активацией мощного каскада фосфорилирования Nup — истинной причины подавления транспорта. Это подавление происходит в инфицированных клетках еще до начала репликации вируса. Каскад включает киназы Erk1/2 и p38 и полностью зависит от взаимодействия Ran:L_E, а также двойного фосфорилирования L_E, которое является предварительным условием, а не последствием модификации Nup. Чтобы L_E мог функционировать мотив цинкового пальца должен быть интактным и хелатированным металлом. Поскольку ни L_E, ни Ran не являются киназами, очевидно требуемый этап должен вовлекать один или более критически значимых третичных/четвертичных партнера. Внимание было сосредоточено на возможных способах, с помощью которых устраняется нормальная активность Erk1/2 и p38 и происходит их воздействие на Nup. С помощью ЯМР создана предположительная модель комплекса Ran:L_M, в отношении которой требуются дальнейшие исследования.

В.В. Пожарский

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Высвобождение дофамина из трансплантированных нейрональных стволовых клеток в полосатом теле у крыс, пораженных болезнью Паркинсона

Dopamine release from transplanted neural stem cells in Parkinsonian rat striatum *in vivo*. Xinjiang Kang, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15804–15809.

Болезнь Паркинсона — хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, вызываемое гибелью дофаминергических нейронов в черной субстанции, а также в других отделах центральной нервной системы. Для лечения данного заболевания может быть применена пересадка в головной мозг больного новых нейронов, синтезирующих допамин. Разработан эффективный метод получения достаточного количества таких нейронов за короткий период времени: сначала дифференцируют эмбриональные стволовые клетки в примитивные нейрональные стволовые клетки, а затем производят их дальнейшую дифференцировку в дофаминергические нейроны (pNSC-DA), воздействуя морфогенами SHH и FGF8. После дифференцировки pNSC-DA сохраняют способность экспрессировать тирозингидроксилазу (фермент, участвующий в синтезе дофамина), а также начинают экспрессировать специфические нейрональные маркеры, такие как MAP2 и Nurr1. Однако перед применением нового метода лечения в клинической практике необходимо ответить на ряд фундаментальных вопросов: могут ли pNSC-DA восстанавливать уровень дофамина в мозге *in vivo*, и сами ли они выделяют допамин или лишь способствуют восстановлению функций уже имеющихся дофаминергических нейронов. Для ответа на указанные вопросы авторы данной работы трансплантировали pNSC-DA в полосатое тело крыс с искусственно вызванной болезнью Паркинсона. У таких животных pNSC-DA значительно снижали двигательные расстройства, вызванные недостатком дофамина. Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии позволил установить, что у животных с болезнью Паркинсона пересадка pNSC-DA значительно повышала выброс дофамина в ответ на стимуляцию. После операции уровень дофамина в полосатом теле восстанавливался приблизительно на 6% от нормы. Далее было показано, что именно pNSC-DA высвобождают допамин в ответ на стимул *in vitro*, что обуславливает повышение общего уровня дофамина. Исследователи применили метод амперометрии с помощью углерод-волоконного электрода на срезах стриатума животных, которым были пересажены pNSC-DA. Такой подход позволил установить, что трансплантация pNSC-DA также способствует частичному восстановлению уровня обратного захвата медиатора. Далее авторы применили амперометрию *in vivo*, что позволило подтвердить полученные результаты и для целого организма. Таким образом, в работе продемонстрировано, что трансплантированные в полосатое тело дофаминергические нейроны высвобождают допамин, а также способны осуществлять его обратный захват и тем самым снижают выраженность симптомов болезни Паркинсона у крыс. Авторы заявляют о возможности применения данного метода лечения в клинической практике.

И.Н. Шандарин

Роль гормона адипонектина в обусловленных физическими нагрузками усилении нейрогенеза в гиппокампе и уменьшении выраженности депрессии

Physical exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects are mediated by the adipocyte hormone adiponectin. Suk Yu Yau, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15810–15815.

Адипонектин (ADN) — гормон, выделяемый адипоцитами. Этот гормон существует в трех олигомерных формах. Две из них представлены у человека в ликворе, они играют роль в функционировании центральной нервной системы. Существует два типа адипонектиновых рецепторов, один из которых широко представлен в скелетной мускулатуре (ADNR1), а другой в печени (ADNR2). Оба типа рецепторов обнаружены в головном мозге (в коре, гипоталамусе, гипофизе и гиппокампе). ADN способствует поглощению глюкозы скелетной мускулатурой, подавляет продукцию глюкозы в печени, а так же обладает противодиабетическими, противовоспалительными и другими свойствами. В клинических исследованиях был показан низкий уровень ADN в плазме крови у пациентов с депрессией, после приема антидепрессантов уровень ADN возрастал. В работе исследовали роль ADN в проявлении благоприятных эффектов бега. В частности участие ADN в увеличении нейрогенеза в гиппокампе и уменьшении выраженности депрессии. Работу проводили на мышах C57Bl/6J дикого типа и нокаутных по ADN мышах. Было показано значимое снижение депрессивного поведения и увеличение пролиферации клеток в гиппокампе через 2 нед. после введения в желудочки мозга аденовирусного вектора с ADN. Через 3 ч после введения в хвостовую вену нокаутным мышам тримерной формы ADN, его концентрация в ликворе значительно возросла. Этот результат свидетельствовал о том, что гематоэнцефалический барьер является проницаемым для ADN. Бег привел к снижению депрессивного поведения у мышей дикого типа, в отличие от нокаутных мышей. У мышей дикого типа на фоне физической нагрузки наблюдалось увеличенное потребление сахарозы. У нокаутных мышей потребление сахарозы не отличалось, а так же было значимо ниже, чем у мышей дикого типа на фоне физической нагрузки. Показано, что бег приводил к значимому увеличению количества пролиферирующих клеток в гиппокампе. Однако у нокаутных мышей этот эффект снижен. Отмечено, что отсутствие ADN не влияло на дифференцировку клеток в мозге мышей. У бегавших мышей дикого типа возрастал уровень ADN в гиппокампе, экспрессия рецепторов к ADN в гиппокампе не изменялась. Показано, что уровень нейротрофного фактора мозга (BDNF) в гиппокампе после бега увеличивался у мышей обоих типов. Авторы сделали вывод, что BDNF не регулируется адипонектином. Уровень инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) в гиппокампе в целом значимо ниже у нокаутных мышей, чем у мышей дикого типа. Однако бег не повлиял на уровень IGF-1. Было показано, что бег приводит к значимому увеличению фосфорилирования АМФ-активируемой протеинкиназы у мышей дикого типа, но не у нокаутных. Выявлено, что повышенная пролиферация клеток после бега, обусловленная ADN, в большей степени опосредована ADNR1.

А.М. Дронова

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Уридинаденозинтетрафосфат — новый нейромедиатор, найденный в кишечнике

Uridine adenosine tetraphosphate is a novel neurogenic P2Y1 receptor activator in the gut. Leonie Durnin, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15821–15826.

В энтеральной нервной системе существует пуринергический путь передачи моторной импульсации, действующий через рецепторы P2Y1. Этот путь обеспечивает нервный контроль за торможением двигательной активности кишечника. Действующие в нем установленные нейромедиаторы — АДФ, АТФ, АДФ-рибоза, НАД⁺. Американские исследователи показали, что гладкие мышцы толстой кишки (как у человека, так и у мышей) выделяют еще одно действующее вещество — уридинаденозинтетрафосфат (Ur4A); причем его высвобождение может происходить как спонтанно, так и под действием возбужденных нейронов энтеральной нервной системы. Также показано, что выделение Ur4A уменьшается под действием специфического блокатора натриевых каналов тетродотоксина. Это означает, что часть Ur4A выделяется не мышечными клетками, а нейронами. Сам по себе Ur4A вызывает расслабление гладкой мускулатуры кишечника, а у мышей еще и гиперполяризацию гладкомышечных клеток. Эти эффекты можно заблокировать веществом под названием MRS 2500, антагонистом, действующим на рецепторы P2Y1. Такое же блокирующее действие оказывает апамин — ингибитор кальций-активируемых калиевых каналов малой проводимости. На изолированных клетках показано, что здесь имеет место цепочка взаимодействий: Ur4A индуцирует в клетке-мишени опосредованную калиевыми каналами малой проводимости гиперполяризацию, что в конечном счете и дает эффект торможения; промежуточным регулятором при этом является кальций. В частности, данная последовательность событий продемонстрирована для клеток астроцитомы человека, экспрессирующих ген рецептора P2Y1. Для тех же рецепторов Ur4A как медиатор эффективнее, чем АДФ, АТФ, АДФ-рибоза и НАД⁺. В дистальном отделе толстой кишки мышей уридинаденозинтетрафосфат вызывает обратимую мышечную релаксацию, за которой следует сокращение, чувствительное к сурамину (антагонист пуриновых рецепторов). Биохимический анализ деградации Ur4A показывает, что в кишечнике человека из него образуются УДФ и АТФ, а в кишечнике мыши — УДФ и АДФ. Затем в процессе внеклеточного катаболизма АТФ и АДФ образуется аденозин. В итоге подтверждено, что Ur4A является потенциальным природным агонистом для рецепторов P2Y1 и для кальций-активируемых калиевых каналов малой проводимости; оба эффекта проявляются в толстой кишке млекопитающих, как мышей, так и человека.

С.А. Ястребов

VEGF-индуцированный неоангиогенез, опосредованный NAADP и Ca²⁺-сигнальной системой, зависимой от двухпорового канала-2

VEGF-induced neoangiogenesis is mediated by NAADP and two-pore channel-2-dependent Ca²⁺ signaling. A. Favia, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. E4706–E4715.

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецепторы VEGFR1 и VEGFR2 играют важную роль в контроле ангиогенеза. В частности, VEGF-A является основным регулятором ангиогенеза посредством стимуляции рецептора тирозинкиназы VEGF-2 (VEGFR2) и индуцирует клеточную пролиферацию, миграцию и прорастание сосудов на ранних стадиях ангиогенеза. Аутофосфорилирование VEGFR2 при связывании с VEGF приводит к активации соответствующих сигнальных каскадов и к увеличению внутриклеточной концентрации свободного кальция (Ca²⁺), что во многом опосредовано сигнальным путем фосфолипазы C_γ (PLC_γ)/инозитол-1,4,5-трифосфата (IP₃): IP₃ высвобождает Ca²⁺ из внутриклеточных депо, повышая концентрацию в цитоплазме. Различие сигнатур Ca²⁺ является ключевым моментом для модуляции кальций-зависимого клеточного ответа, и оно основано, прежде всего, на функциональных различиях внутриклеточных кальциевых мессенджеров IP₃ и циклической аденозиндифосфорибозы (cADPR), которые мобилизуют Ca²⁺ из депо и адениндинуклеотид фосфат никотиновой кислоты (NAADP), который вызывает выход Ca²⁺ из кислых органелл, таких как лизосомы и эндосомы. NAADP связывается, в том числе, с расположенными на таких органеллах двухпоровыми каналами (TPC). В работе был определен новый путь для трансдукции сигнала VEGFR2, в котором активация рецепторов приводит к NAADP и TPC2-зависимому высвобождению Ca²⁺ из кислых кальциевых депо, что, в свою очередь, контролирует реакцию эндотелиальных клеток на VEGF. Воздействие на этот сигнальный путь при помощи антагониста NAADP Ned-19 и использование лишенных TPC мышей Trpc2^{-/-} ингибирует ангиогенную реакцию на VEGF *in vivo* и *in vitro*. В эндотелии пупочной вены человека (HUVCEC) воздействие Ned-19 препятствовало VEGF-индуцированному выходу Ca²⁺ и ухудшало фосфорилирование соответствующих внутриклеточных эффекторов, а также пролиферацию и миграцию клеток и формирование капиллярных трубок. Важно, что индуцированное VEGF формирование сосудов при инъекции пробок из матригеля *in vivo* блокировалось при воздействии Ned-19 у мышей Trpc2^{-/-}, но при этом не было затронуто у мышей Trpc1^{-/-} *in vivo*. *In vitro* наблюдалась схожая картина: у трансфицированных образующими шпильки малярами PHK (shRNA) Trpc2 клеток HUVCEC экспрессия Trpc2 было значительно снижена, в то время как экспрессия Trpc1 осталась на прежнем уровне. При этом наблюдалось блокирование высвобождения Ca²⁺ и образование капилляроподобных трубчатых структур. Учитывая, что VEGF может вызвать как про- и антиангиогенные реакции в зависимости от баланса путей передачи активированного сигнала, воздействие на конкретные компоненты сигнальных путей способно изменить этот баланс, что может привести к разработке более точных терапевтических стратегий.

П.А. Суязова

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Оксидоредуктаза WWOX — продукт гена, находящегося в хрупком сайте хромосомы FRA16D, регулирует активацию протеинкиназы ATM и ответ клетки на повреждение ДНК

WWOX, the common fragile site FRA16D gene product, regulates ATM activation and the DNA damage response. Mohammad Abu-Odeh, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. E4716–E4725.

Нестабильность генома является отличительной чертой развития злокачественного процесса у человека. Обычные (конститутивные) хрупкие сайты хромосом (CFS) представляют собой участки, склонные к образованию разрывов в ответ на репликативный стресс. Содержащая WW-домен оксидоредуктаза (WWOX) является супрессором опухоли, а кодирующий ее ген располагается в ломком сайте хромосомы FRA16D. В данной работе авторы продемонстрировали непосредственную роль белка WWOX в ответе клетки на повреждение ДНК (DDR) и участие в репарации ДНК. Используя методы количественной ПЦР в реальном времени и иммуноблоттинга, авторы показали на различных клеточных линиях, что экспрессия белка WWOX индуцируется сразу после повреждения ДНК (двухцепочечный разрыв), что говорит о потенциальной роли WWOX в ответе клетки на повреждение ДНК. При этом потеря продукта гена WWOX приводит к геномной нестабильности после повреждения ДНК. Одним из ключевых белков, участвующих в ответе клетки на повреждение ДНК у млекопитающих, является протеинкиназа ATM. Чтобы оценить молекулярную природу дефектов, возникающих в клетках с делецией гена *Wwox*, авторы рассмотрели, влияет ли WWOX на сигнальный путь, связанный с ATM. Было выявлено, что экспрессия белка WWOX необходима для правильного функционирования киназы ATM как контрольной точки в координированном ответе клетки на повреждения ДНК. Также анализ результатов иммуноблоттинга показал, что нокадаун WWOX в клеточной линии MCF7 был ассоциирован с уменьшением фосфорилирования гистона H2AX, который является субстратом для действия протеинкиназы ATM. Конфокальная микроскопия выявила, что формирование очага γ -H2AX явно задерживалось у нокаутированных по гену WWOX клеток MEF по сравнению с контролем. Авторы также показали, что белок WWOX оказывает влияние на репарацию ДНК. Данные иммуноблоттинга показали, что WWOX формирует комплекс с ATM в ответ на повреждение ДНК. Однако известно, что WWOX в основном присутствует в цитоплазме, тогда как ATM имеет преимущественно ядерную локализацию после повреждения ДНК. Авторы продемонстрировали, что после повреждения ДНК белок WWOX претерпевает полиубиквитинирование-63 по аминокислотному остатку лизина в положении 274, что способствует его перемещению в ядро. Данный процесс опосредован E3 убиквитин-лигазой ITCH. Таким образом, проведенное исследование свидетельствует, что продукт гена, находящегося в ломком сайте хромосомы, непосредственно участвует в ответе клетки на повреждение ДНК, а во время канцерогенеза, по-видимому, происходит его потеря.

Л.А. Шустикова

Анализ транскрипционной гетерогенности при передаче толерантности к химиотерапевтическим препаратам отдельных злокачественных клеток с помощью РНК-секвенирования

Single-cell analyses of transcriptional heterogeneity during drug tolerance transition in cancer cells by RNA sequencing. Mei-Chong Wendy Lee, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. E4726–E4735.

Одной из главных проблем в лечении злокачественных новообразований является устойчивость опухолевых клеток к терапии, приводящая к рецидивированию. Однако молекулярные и генетические механизмы, лежащие в основе устойчивости злокачественных клеток к химиотерапии, остаются по большей части малоизученными. Как показали недавние работы с применением технологии секвенирования нового поколения, раковая опухоль состоит из генетически гетерогенных клеток, и большинство генетических вариаций в геноме возникает на уровне одной клетки, что может играть важную роль в устойчивости злокачественных клеток к терапии. Так, общая реакция клеток на нагрузку провоцирует специфические мутации и способствует формированию резистентной к действию лекарств популяции клеток. Значимым остается вопрос: вызвана ли устойчивость мутациями в отдельных клетках или в популяции в целом. Авторы работы произвели транскриптомный анализ метастазирующего рака молочной железы после химиотерапии паклитакселом (широко применяемый химиотерапевтический препарат, блокирующий клеточный цикл и вызывающий апоптоз путем воздействия на микротрубочки). Анализ выполнялся как на уровне отдельных клеток, так и на уровне клеточной популяции. Было показано, что в трех разных группах злокачественных клеток: обработанных паклитакселом, необработанных и резистентных к нему — активируются различные транскрипционные программы. Исследователи продемонстрировали, что в РНК устойчивых к терапии злокачественных клеток имеются единичные нуклеотидные варианты (SNV). В частности, была обнаружена мутация в 3'-UTR гена *AMOTL1*, участвующего в устойчивости к паклитакселу. SNV также были найдены в генах, регулирующих сборку и стабилизацию микротрубочек, таких как *RAPGEF4*, *PCM1*, *NUDCD3* и *KIAA1671*. Более того, клетки, резистентные к паклитакселу имели профили генной экспрессии, схожие с профилями экспрессии клеток, не подвергавшихся терапевтическому воздействию. Однако такие резистентные клетки были более чувствительны к повторному воздействию паклитаксела и демонстрировали наличие SNV в генах, связанных со сборкой тубулина. Авторы полагают, что одна злокачественная клетка способна выработать устойчивость к воздействию паклитаксела и затем дать начало новой гетерогенной популяции злокачественных клеток. Генетическая гетерогенность популяции опухолевых клеток обуславливает выживаемость хотя бы небольшой ее доли на фоне лечения. В итоге устойчивые клетки возвращаются к состоянию пролиферации и дают начало новой популяции злокачественных клеток.

И.Н. Шандарин

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Идентификация сульфид-конъюгированных медиаторов, способствующих разрешению инфекций и защите внутренних органов

Identification of 14-series sulfido-conjugated mediators that promote resolution of infection and organ protection. Jesmond Dalli, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 4753–4761.

Ввиду появления устойчивых к антибиотикам инфекций и критической роли, которую играет проникновение микробов через естественные барьеры, большой интерес представляет идентификация новых эндогенных сигналов, способствующих удалению возбудителей и репарации/регенерации тканей. При самоограничивающемся воспалении активируются эндогенные программы, которые регулируют воспалительные реакции и стимулируют разрешение инфекции. Центральное место в этих реакциях занимают новые семейства эндогенных химических медиаторов, названных специализированные проразрешающими медиаторами (SPM). При асептическом воспалении и повреждении эти медиаторы активно ограничивают дальнейшее привлечение нейтрофилов и способствуют удалению подвергшихся апоптозу клеток и тканевого детрита с помощью макрофагов. Авторы исследования идентифицировали новый путь и медиаторы в тканях планарий, мышей и человека, который способствует репарации и регенерации в ходе инфекционного поражения. Из экссудата, полученного на фоне разрешающейся инфекции у мышей, регенерирующих планарий и человеческого грудного молока выделен ряд продуктов. На планариях оценена их способность стимулировать регенерацию тканей. Описание их физических свойств и изотопное исследование показали, что эти биоактивные структуры содержат докозагексаеновую кислоту и сульфид-конъюгированные двойные триеновые связи, которые достоверно связывают 13-глутатионил-14-гидроксидокозагексаеновую (SCI) и 13-цистеинилглицинил-14-гидроксидокозагексаеновую кислоты (SCII). С помощью твердофазной хроматографии был получен экстракт C18 метилового фракции. Эти молекулы устраняли у мышей опосредованную инфекцией *Escherichia coli* задержку регенерации тканей у планарии, уменьшив интервал регенерации с 4,2 до 3,7 дня. Введение сульфид-конъюгированных соединений защищало мышей от повреждения при восстановлении кровотока, способствовало репарации тканей посредством ограниченной нейтрофильной инфильтрации, усиления синтеза Ki67 и спондина 3. В наномолярных концентрациях эти соединения приводили к разрешению инфекции *E. coli* путем ограничения нейтрофильной инфильтрации, стимуляции фагоцитоза бактерий и устранения подвергшихся апоптозу клеток. Данные вещества можно отнести к веществам разрешающим воспаление ввиду их многочисленных противовоспалительных свойств. Предполагаемый путь биосинтеза этих медиаторов — липоксигенация ДНК с получением 14-гидрокси(перокси)докозагексаеновой кислоты и эпоксидного промежуточного соединения, которые затем превращаются в сульфид-конъюгированные соединения. Эти специфические пептид-липидные конъюгаты имеют спирт в 14-м положении атома углерода и синтезируются через стадию маресин-эпоксидных промежуточных соединений. Поэтому они принадлежат к семейству маресинов.

В.В. Пожарский

Мутация киназы IRAK1 — обязательное условие развития лимфомы, вызванной ассоциированным с саркомой Капоши вирусом герпеса

Interleukin 1 receptor-associated kinase 1 (IRAK1) mutation is a common, essential driver for Kaposi sarcoma herpesvirus lymphoma. Dongmei Yang, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. E. 4762–4768.

Первичную выпотную лимфому вызывает вирус герпеса, ассоциированным с саркомой Капоши (KSHV). Это агрессивная В-лимфоцитарная лимфома, в отсутствие лечения приводящая к смерти за несколько месяцев. Из-за низкой встречаемости заболевания геномные методы лечения развиты недостаточно. В данном исследовании удалось выявить 34 общих миссенс-мутации в 100% случаев. Соотнесение данных секвенирования с полученными ранее данными профилей мПНК выявило важнейшие из этих мутаций: в опухолях усиленно экспрессировались гены ассоциированной с рецептором интерлейкин-1-киназы IRAK с заменой F196S; 3 субъединицы префолдина (VBP1) с заменой M123V и белка с WD-повторами 13 (WDR13) со сдвигом рамки считывания 201/199. Во всех образцах в этих генах наблюдались неизвестные ранее вариации отдельных нуклеотидов. Подробно рассматривалась первая мутация, приводящая к образованию дополнительного сайта фосфорилирования и избыточной функции белка, консервативная среди рассмотренных образцов, в отличие от вариаций отдельных нуклеотидов того же гена, не приводящих к замене аминокислотного остатка. Выбор связан с тем, что ингибиторы IRAK уже находятся в I фазе клинических испытаний на людях. Экспрессия IRAK1 в клетках первичной выпотной лимфомы подтверждается методом вестерн-блоттинга. В них также присутствуют IRAK2 и IRAK4 — изоформы, не ингибирующие IRAK1. Функция этой киназы состоит в передаче сигнала через TLR-рецепторы за счет связывания с белком MyD88, мутации которого также были обнаружены при макроглобулинемии Вальденстрема. Иммунофлуоресцентный анализ показал, что при первичной выпотной лимфоме IRAK1 постоянно фосфорилирована по остатку T209 и поэтому активна, в том числе, и в отсутствие стимуляции. Стимуляция киназы интерлейкином 1 β привела к ее дополнительному фосфорилированию, сохранявшемуся долгое время во многих независимых клеточных линиях, что говорит о роли интерлейкина в этом процессе и позволяет предположить сниженный порог активации в KSHV-инфицированных клетках и возможность фосфорилирования независимо от интерлейкина. Роль IRAK1 в выживании опухоли была изучена методом подавления экспрессии ее гена малой шпилечной РНК. Полное подавление экспрессии привело к прекращению роста опухоли в культуре и на мягком агаре и препятствовало секреции ИЛ-10, необходимого для ее выживания. Вероятно, мутантная IRAK1 более эффективно, чем нормальная, взаимодействует с MyD88, IRAK4 и мембранными онкогенами KSHV (K1, K15). Полученные результаты подчеркивают значение врожденного иммунитета для предотвращения рака, особенно вирусного происхождения, и возможность перспективного использования препаратов, направленных на IRAK1.

А.Л. Братцева

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Фундаментальная медицина

Зависимое от белка FUS расстройство регуляции нарушает синаптический гомеостаз

Activity-dependent FUS dysregulation disrupts synaptic homeostasis. Chantelle F. Sephton, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. E4769–E4778.

РНК-связывающийся белок FUS связан как с развитием бокового амиотрофического склероза (БАС), так и с развитием лобно-височной долевого дегенерации. Эти два нейродегенеративных заболевания имеют схожие клинические и патологические характеристики. Интересно, что приблизительно у 10–15% пациентов БАС наблюдаются также клинические черты лобно-височной долевого дегенерации — снижение выраженности процессов принятия решений, поведенческого контроля, эмоциональности, языковых проявлений. Половина этих пациентов имеют нарушения средней степени в поведенческой и когнитивной сфере. Причиной патологических процессов у пациентов могут становиться как миссенс-мутации гена *FUS*, так и повышенная экспрессия белка FUS дикого типа. В данной работе исследовались молекулярные и клеточные основы мутаций гена, кодирующего белок FUS, а также его повышенной экспрессии, приводящие к заболеваниям. С этой целью были созданы две новые трансгенные линии мышей: мыши с низким уровнем экспрессии человеческого белка дикого типа FUS (FUS^{WT} мыши) и мыши с патологической мутацией данного гена (мыши FUSR521G). Как у тех, так и у других мышей развились серьезные поражения моторных нейронов. Кроме того, данные мыши также характеризовались нейровоспалением (выявленным по активности микроглии и астроцитов), денервированными нейромускульными синапсами и преждевременной смертью. Многие из указанных характеристик также свойственны данным заболеваниям у человека. Часть FUSR521G-мышей, которым удалось избежать раннего летального исхода, имела двигательные нарушения средней степени (оценка моторной функции происходила с использованием ротарода) и нарушения социальных взаимодействий на разных этапах онтогенеза, как раннего, так и позднего. Мыши также отличались сниженной массой тела. Не удалось обнаружить у данных мышей нарушения когнитивных функций или нарушения восприятия запахов. Изменения поведенческого уровня соответствовали молекулярным изменениям в нейронах. У данных мышей обнаружилось снижение числа пересечений дендритов и кумулятивной площади дендритов в моторных нейронах спинного мозга, а также в IV–V слоях сенсомоторной коры. Также эти мыши характеризовались уменьшением числа зрелых дендритных шипиков. Удивительно, но только FUSR521G-мыши характеризовались дендритными нарушениями, у FUS^{WT} мышей такого не наблюдалось. Также на срезах неокортекса и изолированных синаптонейросомах было обнаружено, что активация метаболитных глутаматных рецепторов увеличивает эндогенные уровни мышечных белков FUS и FUS^{WT}, но уменьшает уровень белка FUSR521G. Таким образом, зависимое от активности подавление белка FUSR521G в синапсах и его потенциальная роль в нарушении формирования и поддержания дендритных шипиков дает возможность описать механизм регуляции FUS в синапсе.

О.Е. Сварник

Редкий вариант белка DAT с валином в 559-м положении приводит к нарушению функций нейронов, изменению поведения и реакции *in vivo* на психостимуляторы

The rare DAT coding variant Val559 perturbs DA neuron function, changes behavior, and alters *in vivo* responses to psychostimulants. Marc A. Mergy, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. E4779–E4788.

Вопреки критической роли пресинаптического транспортера дофамина DAT (или SLC6A3) в выведении дофамина и в опосредовании эффектов психостимуляторов, не существует прямых доказательств того, что нарушение функций DAT увеличивает риск психических расстройств. Относительно недавно у двух братьев была обнаружена редкая несинонимичная модификация гена *SLC6A3* с заменой аланина на валин в положении 559; обоим братьям был поставлен диагноз синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Другие исследования обнаруживали такую мутацию у людей с биполярным аффективным расстройством и расстройствами аутистического спектра. Также ранее на трансфицированных клетках было показано, что хотя замена Val559 приводит к нормальному общему и поверхностному уровню белка DAT, а также к нормальному распознаванию дофамина и его захвату, такой модифицированный транспортер демонстрирует аномальный отток дофамина и отсутствие способности выброса дофамина при стимуляции амфетамином. Для подтверждения полученных данных *in vivo*, в данной работе была создана DAT-Val559-нокаутная линия мышей. В целом не было замечено глобальных биохимических последствий замещения Val559 на экспрессию DAT. Нормальный уровень DAT был отмечен в стриатуме, коре и среднем мозге. Цельно-клеточная регистрация дофаминергических нейронов черной субстанции на срезах мозга этих мышей показала, что тормозные постсинаптические токи, опосредуемые рецепторами D2 (D2R), изменены относительно контрольного состояния у мышей дикого типа. Не происходило увеличение амплитуды тормозного постсинаптического тока после аппликации амфетамина. У этих мышей также было обнаружено увеличение уровня внеклеточного дофамина, изменение функции соматодендритных и пресинаптических D2 рецепторов дофамина, снижение возможности поддержания деполяризации у дофаминергических терминалей и выброса дофамина, опосредованного амфетамином. У этих мышей также обнаружили изменения локомоторного поведения. DAT-Val559-мыши не демонстрировали гиперактивности в тесте открытого поля, как это делают нокаутные по DAT мыши (модель синдрома дефицита внимания и гиперактивности). Однако у DAT-Val559-мышей оказалась более выражена стартл-реакция и скорость реакции избегания стереотипических стимулов по сравнению с мышами дикого типа. Также DAT-Val559-мыши демонстрировали изменения в поведении, индуцированном психостимуляторами. Введение амфетамина DAT-Val559-мышам вызывало менее выраженную вертикальную активность и менее выраженную локомоторную активность в целом по сравнению с мышами дикого типа. Полученные данные демонстрируют *in vivo* функциональное значение модификации DAT Val559 и свидетельствуют в пользу того, что нарушения функции DAT могут увеличивать риск психических заболеваний.

О.Е. Сварник

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ ·

Клиническая медицина

Устойчивость клеток рака поджелудочной железы к устранению онкогена зависит от функционального состояния митохондрий

Oncogene ablation-resistant pancreatic cancer cells depend on mitochondrial function. Andrea Viale, et al. Nature. 2014. Vol. 514. No 7524. P. 628-632.

Установлено, что мутации в гене *KRAS* являются одним из факторов, приводящих к возникновению аденокарциномы поджелудочной железы. Белок *KRAS* входит в состав семейства белков Ras и является компонентом многих путей передачи сигнала. Он представляет собой ГТФазу и действует как «молекулярный переключатель», активируя после включения белки, связанные с сигнальными путями факторов роста, c-Raf и др. В настоящей работе авторы исследовали роль мутантных форм белка *KRAS* в поддержании аденокарциномы поджелудочной железы с использованием недавно разработанной ими индуцибельной мышинной модели мутантного белка *Kras* (*Kras*^{G12D}, далее *KRAS*) на фоне мутантной формы белка p53 (p53^{LoxP/MT}). В этой модели авторы контролировали экспрессию гена *KRAS*, используя индуцируемую тетрациклином аллель гена. Авторы трансплантировали клетки первичной опухоли внутрикожно мышам-реципиентам, получающим доксициклин. При достижении размера опухоли 1 см в диаметре доксициклин отменяли. В результате отмены приема антибиотика через 2–3 недели опухолевые сферы подверглись регрессии в процессе апоптоза, и только небольшая популяция спящих опухолевых клеток выжила в этих условиях. Через 4–5 месяцев наблюдалось восстановление опухолевых сфер и рецидив заболевания. Было показано, что клетки, пережившие удаление онкогена (ген *KRAS*) и ответственные за рецидив опухоли, обладают признаками раковых стволовых клеток. Анализ транскриптома и метаболизма выживших клеток выявил повышенную экспрессию генов, ассоциированных с функционированием митохондрий, активностью лизосом и процессом аутофагии. Было показано, что выжившие клетки в вопросе их обеспечения энергией в значительной степени зависят от функционирования электрон-транспортной цепи митохондрий и проявляют высокую чувствительность к ингибиторам окислительного фосфорилирования. Этим они отличаются от раковых клеток с высоким уровнем гликолиза, которые зависят от образования лактата, чтобы регенерировать НАД⁺ для поддержания продолжающегося процесса гликолиза (эффект Варбурга). Предполагается, что строгая зависимость активности электрон-транспортной цепи выживающих клеток от процессов аутофагии и катаболизма делает эти клетки более устойчивыми к различным внешним неблагоприятным факторам. В то же время, их неспособность усиливать процесс гликолиза в ответ на ингибирование процесса окислительного фосфорилирования лишает их способности образовывать сферы и опухоли. Таким образом, полученные в данной работе результаты могут быть использованы для разработки терапевтической стратегии, заключающейся в комбинированном направленном воздействии на *KRAS*-зависимый сигнальный путь и на дыхательную цепь митохондрий для эффективного лечения рака поджелудочной железы.

И.М.Мохосоев

Эффективная нейтрализация ВИЧ-1-человеческими антителами к гликопротеидам gp41–gp120 оболочки вируса

Broad and potent HIV-1 neutralization by a human antibody that binds the gp41–gp120 interface. Jinghe Huang, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7525. P. 138–142.

Основной проблемой вакцинации от ВИЧ-инфекции является высокая варибельность и высокие темпы эволюции антигенного состава гликопротеидной оболочки вируса ВИЧ-1. Тем не менее, в крови значительной части ВИЧ-инфицированных пациентов обнаруживаются антитела, для которых узнаваемым участком антигена является тример, образуемый гетеродимерами гликопротеидов gp120 и gp41 белка Env гликопротеидной оболочки вируса. Оставалось неясным, определяет ли этот тример специфичность сайта связывания антител, нейтрализующих вирус ВИЧ-1, или же специфичность их связывания варьирует в зависимости от окружения данного сайта в различных штаммах вируса. В данной работе описываются выделенные из надосадочной жидкости культуры В-лимфоцитов новые моноклональные антитела, названные 35022. Они связываются с новым, впервые описанным эпитопом антигена, единым консервативным участком кодируемым геном Env последовательности аминокислот гликопротеидной оболочки вируса, идущей от гликопротеина gp41 до гликопротеина gp120. Моноклональные антитела 35022 нейтрализовывали 62% из 181 испытанных образцов псевдовируса (отличающихся от вируса дикого типа по ряду мутаций гена Env). При усреднении, константа нейтрализации разновидностей ВИЧ-1 вируса (равная половине концентрации антител, при которой достигается максимальная нейтрализация вируса) составила 0,033 мг/мл. Таким образом, была достигнута наибольшая, из всех когда-либо описанных, эффективность нейтрализации вируса антителами. По данным кристаллографического и рентгеноструктурного анализа антигенсвязывающего участка антител 35022, три легкие цепи иммуноглобулина связываются с высококонсервативным тримером гликопротеидной оболочки, состоящим из гетеродимеров и расположенным прямо под оболочкой вируса. Общая для всех разновидностей вируса ВИЧ-1 специфичность связывания с антителами 35022 объясняется их связыванием не с мономерами гликопротеидной оболочки, а только с тримером BG505 SOSIP.664 гликопротеидов gp120 и gp41. Открытие нового сайта связывания с антителами создает новые возможности для лечения ВИЧ-инфекции. Распознаваемый эпитоп антигена является новой и, по видимому, основной потенциальной зоной уязвимости вируса к действию вакцин. Наличие антител 35022 у носителей ВИЧ-1 и предполагаемая идентичность тримера BG505 SOSIP.664 естественному тримеру белка Env подсказывает возможность индукции аналогичных антител при вакцинации.

В.Г.Черданцев

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ · Клиническая медицина

Возможное объяснение на основе антигенных свойств атипичной предрасположенности к гриппу H1N1 лиц среднего возраста во время сезонной эпидемии 2013–2014 годов

Potential antigenic explanation for atypical H1N1 infections among middle-aged adults during the 2013–2014 influenza season. Susanne L. Linderman, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15798–15803.

В 2013–2014 гг. сезонный грипп в большей степени поражал население среднего возраста. Недавно у вируса гриппа H1N1 возникли мутации гемагглютинина. В данной работе было показано, что одна из этих мутаций расположена в участке гемагглютинина, распознаваемом антителами у людей среднего возраста. Для определения способности антител человека связывать гемагглютинин с мутацией K166Q использовали реакцию торможения гемагглютинации в сыворотке здоровых людей, отобранной во время сезонной эпидемии 2013–2014 гг. в США и Мексике. Примечательно, что у 27% людей 1940–1984 и у 42% людей 1965–1979 гг. рождения были обнаружены антитела, распознающие эпитоп, включающий K166. При этом у поколения 1985–1997 гг. рождения эти антитела выявить не удалось. Мутантный гемагглютинин связывался антителами значительно менее эффективно, чем нормальный. На основании этого анализа авторы предположили, что ответы с участием K166-специфичных антител были инициированы до 1985 г. вирусом сезонного гриппа и затем стимулированы

вирусом пандемического гриппа в 2009 г. На участке, содержащем K166, гемагглютинины этих двух вирусов высокомолекулярны. С 1957 по 1976 гг. не было зафиксировано случаев заражения сезонным H1N1, поэтому многие рожденные в этот период, вероятно, впервые заразились гриппом именно сезонной формы. В 1986 г. в гемагглютинине вирусов сезонного гриппа возникла мутация в 129-м аминокислотном остатке: образовался новый сайт гликозилирования, вероятно, служащий для защиты K166-содержащего эпитопа. Возможно, именно этим обусловлено отсутствие K166-специфичных антител у испытуемых, родившихся после 1985 г. Сниженное количество этих антител в сыворотке рожденных в 1950-х годах, предположительно, также связано с наличием сайтов гликозилирования, затрудняющих распознавание антигена. Были получены штаммы пандемического H1N1 с сайтами гликозилирования сезонного H1N1 1977–1985 гг. или 1986–2008 гг. Вестерн-блоттинг выявил у этих вирусов гликозилирование остатков 129 и 131, но не 163. При этом пониженный титр наблюдался только при гликозилировании остатка 129, что согласуется с гипотезой о защите эпитопа сайтами гликозилирования на участке 129–163, возникшими в 1986–2008 гг. Для изучения действия используемого для вакцинации с 2009 г. штамма пандемического H1N1 была использована сыворотка испытуемых, рожденных до 1984 г. и вакцинированных в 2009 г. До вакцинации у 16 человек из 17 не было выявлено титра антител к пандемическому H1N1, однако после нее у 5 человек наблюдались K166-специфичные антитела против нормального гемагглютинина и против мутанта K166Q (в 40 раз ниже).

А.Л. Братцева

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Электротехника, электронная техника, информационные технологии

Высокоэффективные светодиоды на основе квантовых точек, полученные выращиванием в полимерном растворе

Solution-processed, high-performance light-emitting diodes based on quantum dots. Xingliang Dai, Zhenxing Zhang, Yizheng Jin, Yuan Niu, Hujia Cao, Xiaoyong Liang, Liwei Chen, Jianpu Wang, and Xiaogang Peng. Nature. 2014. Vol. 515. No 7525. P. 96–100.

Технология изготовления оптоэлектронных и электронных приборов с большой эффективной излучающей площадью в полимерном растворе привлекательна благодаря низкой стоимости производства и совместимости с легкими пластиковыми подложками. Светоизлучающие диоды (СД), изготовленные по этой технологии с использованием сопряженных полимеров или квантовых точек в качестве эмиттеров, вызывают большой интерес в течение последних двух десятилетий. Однако общие характеристики СД этого вида, включая эффективность (особенно с учетом ее уменьшения при увеличении плотности тока), напряжение срабатывания и долговечность функционирования в заданном режиме пока не достигли показателей лучших СД, полученных при вакуумном осаждении органики.

В работе сообщается о получении базирующихся на квантовых точках многослойных СД в растворе с превосходными характеристиками и отличной воспроизводимостью. Изготовленные СД генерируют насыщенное темно-красное излучение, характеризуются напряжением включения подбарьерной зоны 1,7 В, высокой квантовой эффективностью в 20,5% с небольшим (до 15,1%) падением эффективности при плотности тока 100 мА/см² и длительным временем стабильной работы (более 100 000 часов при освещенности 100 кд/см²). Полученные СД являются наилучшими из тех, что удавалось получить до сих пор по технологии выращивания в растворе, и сопоставимы по качеству с органическими СД, изготовленными по вакуумной технологии. Высокие оптоэлектронные характеристики достигаются за счет ввода изолирующего слоя между слоем квантовых точек и оксидным слоем с электронной проводимостью для оптимизации зарядового баланса устройства и сохранения высоких эмиссионных свойств квантовых точек. Многослойная конструкция СД включает (среди прочего) индий-титановую оксидную подложку, тройной композитный полимерный слой с дырочной проводимостью (с общей толщиной 70 нм), слой квантовых точек с нанокристаллами CdSe–CdS (с толщиной 40 нм), слой полиметилметакрилата (6 нм), слой наночастиц ZnO (150 нм) и слой серебра или золота (100 нм). Нанокристаллы CdSe–CdS состоят из ядра (CdSe) и оболочки (CdS). Квантовый выход фотолюминесценции превышает 90%. Длина волны пика электролюминесценции СД составляет 640 нм, а ширина пика на половине интенсивности составляет 28 нм. Плотность тока и яркость резко возрастают, как только напряжение достигает величины 1,7 В. Максимальная яркость 42 000 кд/м² достигается при напряжении 8 В. По мнению авторов, разработанная технология изготовления СД идеально подходит для применения в новых поколениях дисплеев и в осветительных приборах.

Г.В. Дедков

Влияние неоднородности и социально-экономических факторов на индивидуальное поведение в децентрализованных экосистемах обмена

Impact of heterogeneity and socioeconomic factors on individual behavior in decentralized sharing ecosystems. Arnau Gavalda-Miralles et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15322–15327.

Каждый месяц около 150 млн пользователей по всему миру обмениваются файлами через интернет, используя BitTorrent — широко используемый протокол децентрализованной связи P2P (peer-to-peer — «одноранговый»). Спустя 11 лет после своего создания он стал одним из трех крупнейших участников общего интернет-трафика, что составляет 9–27% от общего трафика, в зависимости от континента. Несмотря на растущее социальное, экономическое и технологическое значение BitTorrent, пока сложно понять, как пользователи ведут себя в этой сложной техносоциальной экосистеме. Из-за децентрализованной структуры P2P непросто собрать данные о взаимодействии поведенческих паттернов пользователей без их согласия, в отличие от других форм онлайн-обмена информацией, где вся информация хранится в центральной системе, будь то публично доступные данные как в Википедии, либо частично доступные через публичный интерфейс, как в Twitter или Google. Из-за трудностей в сборе информации уровня больших и репрезентативных выборок, исследования поведения пользователей в сетях P2P до сих пор основаны на небольших наборах совокупных данных, полученных от «трекеров» или от отдельных поставщиков услуг интернет. Авторы исследуют модели деятельности совокупности пользователей BitTorrent. Полученные данные были собраны анонимно в период с марта 2009 по октябрь 2013 гг. с более чем 1,4 млн пользователей плагина «Оно» (англ. Оно), которые дали согласие на использование информации их профиля для исследовательских целей. Чтобы защитить конфиденциальность пользователей, авторы ограничили сбор данных страной пользователя, временем начала совместного использования файлов и размером общего файла. Имена файлов и тип контента не фиксировались. Хотя пользователи плагина «Оно» составляют лишь около 1% расчетных пользователей BitTorrent, было обнаружено, что они являются репрезентативной выборкой экосистемы BitTorrent как с точки зрения представленных стран, так и размеров передаваемых файлов. Для каждого месяца определялись активные пользователи, выгружались их полные лог-файлы, размер которых до сжатия составлял около 100 ГБ. В данном исследовании была собрана информация обо всех взаимоотношениях пользователей за 11 мес. Ученые сообщают результаты для 9783 активных пользователей в марте 2009 г., которые передавали 217982 различных файлов, что составило в общей сложности 10976607 загрузок. Результаты всех остальных месяцев также были рассмотрены. Было выяснено, что совместное использование P2P является весьма неоднородным, у пользователей прослеживаются четкие спецификации, что приводит к определению стандартных пользовательских профилей, и обилие таких профилей в стране в значительной мере связано с социально-экономическими факторами. Полученные данные открывают дорогу к исследованиям динамики децентрализованных экосистем обмена и впоследствии могут использоваться для понимания и проектирования экономических и политических алгоритмов.

А.В. Моисеев

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ - Электротехника, электронная техника, информационные технологии

Обучение регуляторных программ на основе трехпороговой SDV-регрессии

Learning regulatory programs by threshold SVD regression. Xin Ma, Luo Xino, Wing Hung Wong. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15675–15680.

Развитие компьютерных технологий обработки микромассивов позволяет достаточно быстро проводить количественный анализ генома, но приводит к росту размерности данных. В связи с увеличением размерности данных в геномном анализе исследование отношений регуляции между многомерными независимыми переменными (predictors) и откликами на них стало важной задачей. В настоящей работе предложена статистическая модель на основе кратных регуляторных программ и регрессионного метода трехпорогового сингулярного разложения матрицы регрессии (T-SVD-метод). Авторы утверждают, что алгоритм этого метода дает новый статистический подход к задаче, что приводит как к увеличению скорости обучения, так и улучшению статистических оценок. Посредством симуляции на основе данных, имитирующих разреженные и комбинаторные признаки сложных биологических систем, в работе продемонстрированы преимущества T-SVD-метода с рядом уже существующих методов. Основные результаты работы состоят в следующем: во-первых, построена модель T-SVD-регрессии вместе с итерационным алгоритмом преобразования матрицы коэффициентов регрессии, сохраняющим свойство разреженности

вместе со специальной схемой сохранения промежуточных данных и новый байесовский критерий выбора порогового параметра; во-вторых, разработана методика симуляции развитого алгоритма и тестирование нового байесовского критерия на ней; и наконец, применен новый регрессионный T-SVD-алгоритм к обработке признаков в реальной базе данных раковых геномов. В заключении работы ясно изложены нужные математические факты и приведен псевдокод T-SVD-алгоритма. Стоит отметить, что, несмотря на наличие большего числа работ, использующих разреженное сингулярное разложение в статистическом моделировании, применениям разреженных SVD-моделей для анализа отношений регрессии посвящено мало работ. Данная работа является интересным шагом в направлении построения статистических моделей этого типа, опирающимся на стандартную модель однослойной нейронной сети и биологически оправданные предположения о том, что лишь малое подмножество регуляторов входит в каждую программу и каждая программа регулирует только небольшое число откликов. Обширные компьютерные симуляции, проведенные авторами, показывают, что предложенный ими алгоритм предоставляет высокочувствительный метод, учитывающий специфичность данных по сравнению с алгоритмами других статистических моделей обучения программ. Общее значение работы состоит в том, что предложенная модель позволяет эффективно извлекать отношения регрессии между многими независимыми переменными и откликами высокой размерности, даже если размеры образца достаточно малы.

М.В. Мещеряков

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Медицинские технологии

Фазовая пластинка с потенциалом Вольта для сфокусированной фазово-контрастной просвечивающей электронной микроскопии

Volta potential phase plate for in-focus phase contrast transmission electron microscopy. Radostin Danev, Bart Buijsse, Maryam Khoshouei, Jürgen M. Plitzko, and Wolfgang Baumeister. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15635–15640.

В криомикроскопии биологических объектов экспозиция пучка ограничена радиационной чувствительностью исследуемых образцов, что в свою очередь ограничивает контраст изображения и ухудшает отношение сигнала к шуму. Фазовые пластины позволяют увеличивать фазовый контраст в фокусе, однако существующие пластины, включая пластины Цернике, обладают рядом существенных недостатков, среди которых короткое время жизни (порядка недели), наличие краевых артефактов, проблемы центровки пластины в микроскопе. Идеальная фазовая пластинка должна иметь центральную область фазового сдвига, точно совпадающую по размеру и положению с центральным дифракционным пучком в микроскопе. Одним из возможных решений является использования самого пучка электронов для индуцирования области фазового сдвига в пластине. В работе исследовались пленки нагретого аморфного углерода, демонстрирующие необычное поведение, а именно возникновение отрицательного потенциала Вольта в месте облучения пластины пучком электронов, который приводит к фазовому сдвигу. Это же явление ответственно за деградацию свойств пластин Цернике, однако здесь его удалось использовать в конструктивном ключе. Через неделю после установки в микроскоп исследуемые пластины Вольта показывали устойчивое возникновение фазового сдвига. Для работы необходим подогрев углеродной пленки до температуры выше 100 °С для предотвращения загрязнения и роста заряда, приводящего к смене знака фазового сдвига и деформации функции передачи контраста. Функция передачи контраста для пластинки Вольта показывает прекрасное согласие с теоретической моделью, в частности подтверждая то, что наблюдаемый потенциал Вольта не связан с электризацией пленки электронным лучом. Пятна фазового сдвига, созданные на пластинке в процессе использования, исчезают через несколько дней, поэтому такие участки можно использовать повторно. Фазовые пластинки Вольта имеют очень длительный срок службы. В эксперименте они использовались более шести месяцев без заметных изменений в свойствах. Ожидается, что замена будет необходима только при случайном физическом повреждении, или при загрязнении в период сервисного обслуживания колонны микроскопа. Физические и химические причины возникновения отрицательного потенциала Вольта пока неизвестны. Экспериментальные данные позволяют предположить, что эффект связан с модификацией поверхности вызванной облучением вместе с установлением химического равновесия между поверхностью углеродной пленки и остаточными газами в вакуумной камере. Другая проблема, требующая исследования — большие, чем предсказано, потери сигнала в пластинке. Предложенная фазовая пластинка Вольта может быть удобным и не требующим обслуживания решением для сфокусированной фазово-контрастной просвечивающей электронной микроскопии.

А. В. Якименко

Изучение работы потенциалзависимых каналов в живых нейронах с помощью яда тарантула

Chemoselective tarantula toxins report voltage activation of wild-type ion channels in live cells. Drew C. Tilley, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. E. 4789–4796.

Возбудимые клетки, особенно нейроны, отличаются огромным разнообразием механизмов вызова потенциала действия, связанным прежде всего с множественностью типов ионных каналов. С другой стороны, специфичность к отдельным типам ионных каналов часто проявляют яды-нейротоксины. Группа калифорнийских биологов решила использовать эту специфичность токсинов как инструмент исследования функций каналов. Их заинтересовал яд паука тарантула, пептид из 36 аминокислот под названием гуаньситоксин (guanxitoxin, GxTX); его эффект заключается в блокировании потенциалзависимых калиевых каналов типа Kv2. Как и у многих нейротоксинов пауков, его пространственная структура, позволяющая связываться с рецептором, стабилизируется дисульфидными связями между остатками цистеина. Исследование поведения молекул гуаньситоксина, меченых радиоактивными изотопами, подтвердило сделанное при анализе структуры этого вещества предположение: гуаньситоксин гораздо слабее связывается с калиевыми каналами, активированными током, чем с находящимися в состоянии покоя. Возникла идея, что если прикрепить к молекулам гуаньситоксина флуоресцентную метку, то получится оптический сигнал, информирующий о состоянии калиевых каналов типа Kv2 и только их: с другими каналами гуаньситоксин практически не взаимодействует. Для проведения такого опыта гуаньситоксин был химически модифицирован: в синтезированном веществе некоторые аминокислоты заменили на их производные с дополнительными функциональными группами, чтобы облегчить ковалентное связывание флуоресцентной метки. Средой для эксперимента служила культура пирамидных нейронов гиппокампа. Было показано, что молекулы GxTX-флуорофора в клетках колокализуются с калиевыми каналами типа Kv2, то есть связываются с ними; а как только каналы активируются изменением напряжения на мембране, эта колокализация исчезает. Эти эффекты можно непосредственно наблюдать под микроскопом, тем самым визуально контролируя работу ионных каналов. Калиевые каналы Kv2 равномерно распределены по телам нейронов практически всего мозга; они играют нейропротекторную роль, препятствуя перевозбуждению нейронов и блокируя судорожную активность. В то же время известно, что при патологических условиях (например, при ишемии) чрезмерная активность этих каналов может приводить к апоптозу нейронов. Такое сочетание регуляторных и деструктивных возможностей этих каналов делает контроль за их поведением очень важной задачей. В перспективе возможно создание целой «библиотеки» флуоресцентных связывающих факторов, каждый из которых будет специфичен для одного строго определенного типа ионных каналов.

С.А. Ястребов

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Нанотехнологии

Влияние подложки на перестановки поверхностных биметаллических наночастиц в реальных катализаторах

Influence of the support on surface rearrangements of bimetallic nanoparticles in real catalysts. Núria J. Divins, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6209. P. 620–623.

Структура гетерогенных катализаторов является динамической и зависит от состава окружающей среды. Чтобы адаптировать электронные свойства и геометрию катализаторов к новым условиям газообразной среды, состав и поверхностная структура катализаторов могут быть изменены. Некоторые структуры и активные фазы существуют только при реакционных условиях и могут отличаться от тех, которые получены в сверхвысоком вакууме. Таким образом, для изучения каталитических систем в реальных условиях необходимо идентифицировать активные точки, потому что реструктуризация может вызвать существенные изменения как в свойствах, так и в поведении катализатора. Появление новых методов исследования поверхностной чувствительности позволило фиксировать поверхностные характеристики в управляемой атмосфере, близкой к нормальным условиям работы таких систем. Новые методы, чувствительные к поверхности *in situ*, позволили охарактеризовать поверхность в условиях контролируемой атмосферы и приблизиться к рабочим условиям такой системы. Авторы оперировали методами фотоэлектронной спектроскопии с использованием жесткого рентгеновского излучения от источника синхротронного типа (AP-XPS — synchrotron-based ambient-pressure x-ray photoelectron spectroscopy), чтобы одновременно контролировать реструктуризацию поверхности и химическое состояние двух систем: 1) наночастиц $Rh_{0,5}Pd_{0,5}$ без носителя; 2) наночастиц $Rh_{0,5}Pd_{0,5}$ на порошке SeO_2 (реальный катализатор). Обе системы были подвергнуты паровому риформингу этанола — каталитической конверсии углеводородов в присутствии водяного пара. Для анализа ядерной оболочки ученые получили спектральные профили обеих систем, используя 3 различные энергии фотонов (670, 875, и 1150 эВ). Ранее подобные исследования проводились для наночастиц $Rh_{0,5}Pd_{0,5}$ без подложек. В них показано, что поверхностные перестановки в биметаллических системах происходят в различных средах. В ходе данной работы выяснено, что применение SeO_2 как носителя для активации H_2O , в отличие от наночастиц без подложек, определяет степени окисления благородных металлов при одинаковых условиях реакции. Кроме того, взаимодействие между подложкой SeO_2 и металлическими наночастицами предотвращает реорганизацию атомов Rh и Pd. Таким образом, авторы продемонстрировали ключевую роль взаимодействия металл — подложка в реорганизации атомов биметаллических катализаторов на носителе в эксплуатационных условиях и показали, что этот эффект имеет сильное влияние на каталитические свойства. Следует отметить, что AP-XPS и другие исследования, проведенные на модельных системах без носителя, не могут обеспечить надежность информации о реальных катализаторах. Поэтому очень важно принимать во внимание влияние подложек, несмотря на часто встречающиеся экспериментальные трудности.

Е.В. Ветрова

Магнитное упорядочение на зигзагообразных краях узких графеновых нанолент при комнатной температуре

Room-temperature magnetic order on zigzag edges of narrow graphene nanoribbons. Gábor Zsolt Magda, et al. Nature. 2014. Vol. 514. No 7524. P. 608–610.

Внутренний магнетизм графита имеет долгую и противоречивую историю. Возникновение измеряемого магнитного сигнала, как правило, связано со структурными дефектами атомарных масштабов, локально нарушающими баланс гексагональной решетки. Тем не менее, ученым не удалось добиться однозначной идентификации структурных источников магнитного сигнала, поскольку они находились внутри объема материала. Изоляция отдельных слоев графена открыла новые перспективы в данном направлении, поскольку их атомарная структура полностью доступна для получения изображений и контролируемой модификации. Особое влияние типа кристаллографической ориентации краевых атомов графена было предсказано задолго до его получения. Авторы предполагают, что проектирование края графеновых нанолент на атомарном масштабе, включающем атомы только одной подрешетки двухсторонней графеновой решетки (тип «зигзаг»), позволит получить стабильное магнитное упорядочение. Ученые использовали технику нанопроизводства на основе сканирующей туннельной микроскопии (СТМ) для определения размеров графеновых нанолент и получения определенной кристаллографической краевой ориентации. Изучение показало, что структуры с зигзагообразными краями обладают запрещенными зонами меньшей ширины, чем образцы близкие к типу «кресло» (для «зигзага» шириной менее 7 нм около 0,2–0,3 эВ). Однако в отличие от подхода *ab initio*, для зигзагообразных нанолент шириной более 8 нм измеренная энергетическая щель внезапно обращается в ноль. Авторы связывают это с тем, что теоретические расчеты выполнялись для нулевой температуры и без легирования, а экспериментальные данные были получены при комнатной температуре и конечном легировании. В экспериментах при увеличении ширины ленты наблюдался переход из полупроводникового состояния в металлическое. Авторами разработана расширенная теоретическая модель, воспроизводящая переход полупроводник — металл. Его количественное описание осуществляется величиной запрещенной зоны и критической шириной наноленты, при которой происходит переход. В качестве неизвестного параметра используется локальная сила отталкивания. Путем расчета распределения спиновой плотности для полупроводниковых (<7 нм в ширину) и металлических (>8 нм в ширину) лент, наблюдаемый переход полупроводник — металл можно идентифицировать как переход от антиферромагнитного состояния, при котором магнитные моменты на противоположных краях ленты выровнены антипараллельно, к ферромагнитному состоянию с параллельным выстраиванием спинов на противоположных краях. В работе показано, что магнитное упорядочение на краях графеновых нанолент с управляемой ориентацией типа «зигзаг» может быть устойчивым даже при комнатной температуре. Таким образом, управление кристаллографической ориентацией краев графеновых наноструктур позволит обрести беспрецедентный контроль над их электронными и магнитными свойствами. Это открывает путь к реализации электронных и спинтронных устройств, основанных на устойчивых квантово-механических эффектах и способных работать при комнатной температуре.

А.В. Моисеев

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Нанотехнологии

Искусственный биомиметический материал воссоздает эффект обращенной дифракции видимого света, характерный для крыльев бабочки *Pierella luna*

Bioinspired micrograting arrays mimicking the reverse color diffraction elements evolved by the butterfly *Pierella luna*. Grant England, Mathias Kolle, Philseok Kim, Mughees Khan, Philip Muñoz, Eric Mazur, Joanna Aizenberg. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15630–15634.

В ходе эволюции многие организмы выработали уникальные способы манипуляций светом, многие из которых основаны на оптических эффектах, обусловленных изоцированной многомасштабной иерархической структурой материала. Так, в 2010 г. международная команда исследователей открыла любопытное свойство крыльев бабочек вида *Pierella luna*. Чешуйки, из которых состоят крылья, отражают белый видимый свет и, подобно дифракционной решетке, раскладывают его на спектральные составляющие, благодаря чему на крыльях представителей этого вида можно наблюдать небольшое «радужное» пятно. При дифракции от обычной решетки, чем длиннее световая волна, тем больше угол дифракционного максимума для этой волны. Особенность *Pierella luna* в том, что при наблюдении дифракции от крыльев этих бабочек порядок, в котором цвета спектра сменяют друг друга, оказывается обращенным: красный цвет соответствует меньшему дифракционному углу, чем фиолетовый. Авторы представленной статьи воссоздали это свойство «обращенной» дифракции света в искусственном материале, имитирующем чешуйчатую структуру крыльев бабочки *Pierella luna*. В основе свойств созданного материала лежит его иерархичность: он состоит из периодического двумерного массива вертикальных микроскопических пластинок (2 мкм в толщину, 10 мкм в длину и 18 мкм в высоту), каждая из которых является обычной дифракционной решеткой отражательного типа благодаря особому волнообразному рельефу поверхности с периодом 500 нм. Пластины расположены в ряды на расстоянии 10 мкм друг от друга с интервалом 5 мкм между рядами. Благодаря этой периодичности микро-пластинки ведут себя в совокупности как иерархическая двойная дифракционная решетка. Именно вследствие наличия нано-рельефа на микро-пластинках разработанный авторами статьи метаматериал демонстрирует «обращенную» дифракционную картину. В работе экспериментально продемонстрировано, что интенсивность дифракционных максимумов, полученных от дифракции на нано-масштабе, модулируется дифракцией, вызванной периодичностью расположения микро-пластин. Любопытно, что изменение угла наклона микропластин относительно поверхности позволяет управлять дифракционной картиной независимо от угла падения света. Материал изготовлен из УФ-отверждаемой эпоксидной смолы методом двойного литья; формы для литья — негативные реплики мастер-шаблона — были отлиты из полидиметилсилоксана (ПДМС). Мастер-шаблон был изготовлен из силикона методом глубокого реактивного ионного травления, также известного как процесс Bosch и широко распространенного в производстве микроэлектроники. В этом многостадийном процессе последовательные шаги плазменного травления и пассивации позволили создать волнообразный рельеф на поверхности микро-пластинок. Представленные результаты демонстрируют универсальность биомиметического подхода к созданию новых систем для фотоники. Предложенная авторами технология может в перспективе стать платформой для целого ряда приложений: от фотоэлементов до защиты документов и купюр от подделки.

А.В. Беляев

Прямые наблюдения *in situ* катализируемых одиночными атомами Fe процессов и аномальная диффузия на краях графеновых слоев

Direct *in situ* observations of single Fe atom catalytic processes and anomalous diffusion at graphene edges. Jiong Zhao, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15641–15646.

Применение одиночных атомов в качестве катализаторов представляет большой интерес, так как эффективность таких систем очень высока. Атомы металлов предложено использовать в качестве катализатора для получения углеродных нанотрубок, но этот процесс на сегодняшний день мало изучен. Пример использования атомов переходных металлов при химическом осаждении углерода в sp^2 -гибридном состоянии может способствовать более глубокому пониманию механизма образования графена и углеродных нанотрубок. Полученные результаты важны для успешного преодоления различных экспериментальных трудностей, возникающих при получении этих материалов. В данной работе методом просвечивающей электронной микроскопии с атомарным разрешением изучено поведение отдельных атомов железа на краях графенового слоя. Определены атомные конфигурации атома железа на краях графенового слоя, а также зафиксирована динамика перемещения отдельных атомов железа. Авторы наблюдали переход пентагональной структуры в гексагональную с участием атома металла. Полученные результаты находятся в хорошем соответствии с расчетным методом молекулярной динамики, а также с предложенной ранее моделью каталитического роста углеродных нанотрубок. Изучены кинетические закономерности диффузии атомов железа на краях графена. Найденные аномалии диффузии также согласуются с существующими теоретическими расчетами. В работе показано, что диффузия отдельных атомов железа на границе графенового слоя определяется типом границы и различается для границы типа «зигзаг» (супердиффузия) и границы типа «кресло» (субдиффузия). Теоретические расчеты свидетельствуют о том, что эти различия определяются разными диффузионными барьерами. Прямые наблюдения *in situ* позволяют также наблюдать каталитическое отщепление и присоединение углерода в sp^2 -конфигурации, катализируемое атомами железа под действием электронного облучения. Можно ожидать, что аномальная диффузия оказывает влияние на процесс образования наноматериала под действием металлического катализатора. Полученные в работе теоретические и экспериментальные результаты важны для понимания механизмов образования таких образований, как графен и углеродные нанотрубки под действием металлических катализаторов.

Т.В. Панова

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Нанотехнологии

Динамика переключений бактериального жгутикового мотора с малой внешней нагрузкой

Switching dynamics of the bacterial flagellar motor near zero load. Fangbin Wang, Junhua Yuan, Howard C. Berg. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15752–15755.

Бактериальные жгутиковые моторы позволяют бактериям передвигаться в вязкой среде и играют основную роль в процессе хемотаксиса — направленного движения к аттрактантам и от репеллентов. У бактериальных клеток филамент (нить) жгутика представляет собой пассивную поверхностную структуру толщиной 10–20 нм и длиной 3–15 мкм. Он вращается расположенным в мембране мотором — базальным телом. Когда все жгутиковые моторы осуществляют вращение против часовой стрелки, нити жгутиков сворачиваются в спиральное формирование и клетка плавно плывет (бежит). Когда же один или несколько моторов изменяют направление вращения на обратное (по часовой стрелке), связка распадается и клетка изменяет направление движения (кувыркается). Для изучения переключения между динамическими режимами жгутиковых моторов бактерий кишечной палочки в предыдущих работах жгутики прикрепляли к стеклянному основанию и наблюдали за вращением клетки, или же прикрепляли специальные маркеры микрометрового размера к жгутикам и наблюдали за их вращением. Недавнее моделирование показало, что в наблюдаемую динамику могут давать вклад конформационные трансформации жгутиков, которые могут соответствовать предполагаемым «скрытым шагам», предшествующим циклу переключения. Чтобы исключить это осложнение в наблюдениях, авторы представленной работы при-

соединяли сферические наночастицы золота к жгутиковым крючкам — своеобразным приводным валам, соединяющим филамент жгутика с клеткой (точнее, с базальным телом в мембране клетки) и приводящим его в движение. Диаметр наночастиц составлял 150 нм. Наночастицы прикреплялись к крючкам клеток *JY33* с помощью специальных антител. Вращение наночастиц регистрировалось с помощью лазерной темнопольной микроскопии. Записывалось движение 67 бактериальных моторов на различных клетках, при этом каждый мотор наблюдали в течение приблизительно 5 мин. Данные представленной работы говорят в пользу простого перехода между двумя состояниями с вращением по часовой стрелке и против часовой стрелки, который происходит в случайные моменты времени. Полученные результаты согласуются с недавними измерениями, в которых использовались сферы диаметром 0,5 мкм. Особенность предложенной в статье методики состоит в том, что на наночастицы действует значительно меньшая сила вязкости, что позволяет наблюдать движения жгутикового мотора практически без внешней нагрузки, то есть почти в естественном состоянии. В экспериментах наблюдались экспоненциально распределенные интервалы вращения по часовой стрелке и против часовой стрелки, а так же Лоренцевские спектры мощности последовательностей времен переключений, соответствующие моделям, которые рассматривают переключения мотора как равновесный процесс Пуассона с двумя состояниями. Результаты представленной работы уточняют существующие представления о работе жгутиковых моторов. Как ожидается, они позволят создать модели их работы, что в будущем может быть использовано для разработки микроэлектромеханических систем, предназначенных для функционирования в вязкой среде.

А.В. Беляев

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Промышленные биотехнологии

Инженерия эпоксидных гидролаз как эффективный способ работы с объемными фармацевтическими субстратами

Engineering of an epoxide hydrolase for efficient bioresolution of bulky pharmaceutical substrates. Xu-Dong Kong, et al. PNAS. 2014 Vol. 111. No 44. P. 15717–15722.

Оптически чистые эпоксиды являются важнейшими хиральными предшественниками для продукции (S)-пропранолола, (S)-альпренолола и ряда других блокаторов β -адренергических рецепторов. Однако ферментативный синтез эпоксидов существенно затруднен в лабораторных условиях из-за сложной объемной конформации данных молекул. Важным этапом синтеза является степень асимметричного эпоксидирования и гидроксилирования олефиновых субстратов. Из-за стереоспецифичности реакций, катализаторами являются хиральные селеновые комплексы кобальта, монооксигеназы и эпоксидные гидролазы. При этом последние являются наиболее удобными в применении, поскольку для проявления их каталитической активности не нужны кофакторы. У эпоксидных гидролаз есть существенные минусы, среди которых узкая сфера субстратов, с которыми они могут реагировать, а также ингибирование их действия образующимися продуктами реакции, вследствие чего происходит быстрое прекращение их работы при избытке субстрата. В настоящей работе представлен метод, который позволяет значительно увеличить активность эпоксидной гидролазы VmEH, экстрагированной из *Bacillus megaterium*. Данная гидролаза может реагировать с альфа-наптилглицидиновым эфиром, в результате чего отщепляется молекула (S)-пропранолола. С помощью методов рентгенокристаллографии, масс-спектрометрии, а также вычисления динамических характеристик объемных молекул, была показана локализация области, на которую воздействует гидролаза. Данная область была названа активационным туннелем вследствие того, что молекула субстрата имеет сложную трехмерную структуру: чтобы фермент добрался до места реакции, ему необходимо пройти сквозь своеобразный «туннель» в молекуле. Из данной области также идет высвобождение продукта реакции. Для молекулы VmEH такой областью стал независимый сайт, который не активирует другие эпоксидные гидролазы. С помощью сканирования последовательностей аланина были обнаружены две мутантные гидролазы F128A и M145A, активность которых была выше в 42 и 25 раз соответственно, по сравнению с ферментами дикого типа. Предполагается, что это связано с увеличением их энантиоселективности, благодаря чему оптический выход энантиомеров получается выше. Данные результаты имеют большое значение в фармацевтике, поскольку до сих пор стоит вопрос эффективного синтеза хиральных молекул лекарств. Поскольку у обнаруженных мутантов повышена энантиоселективность, то они катализируют образование преимущественно одной оптической формы соединений, которая и является основной при производстве ряда препаратов.

А.Ю. Ольховик

Белок, нарушающий гидролиз триацилглицеролов 7 (СНТ7), действует в качестве репрессора состояния покоя в клетках *Chlamydomonas*

The protein Compromised Hydrolysis of Triacylglycerols 7 (CHT7) acts as a repressor of cellular quiescence in *Chlamydomonas*. Chia-Hong Tsai, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15833–15838.

Микроводоросли — высокопродуктивные фотосинтезирующие организмы, которые возможно использовать для устойчивого и эффективного производства ценного химического сырья. Несмотря на это, промышленность, основанная на переработке биомассы микроводорослей, до сих пор сталкивается с проблемами. Микроводоросли имеют тенденцию к накоплению ценных соединений, таких как триацилглицерины, только в стрессовых условиях, которые ограничивают их рост. Недостаток или полное отсутствие питательных веществ, которые обычно используются для накопления триацилглицеринов в микроводорослях (в особенности азотное голодание) вызывают переход клетки в состояние покоя, одно из возможных состояний клеточного цикла. Состояние покоя характеризуется обратимым после возобновления поступления питательных веществ прекращением роста. В этот период деление клеток временно прекращается и клетки перепрограммируются так, чтобы настроить обмен веществ на выживание в неблагоприятных условиях. В клетках *Chlamydomonas reinhardtii*, находящихся в состоянии покоя, вызванного азотным голоданием, метаболические изменения включают частичную деградацию и реорганизацию фотосинтетического аппарата и аппарата синтеза белка, индукцию генов липазы и аутофагии, а также накопление запасящих углерод соединений. Азотное голодание также вызывает гаметогенез. Это позволяет клеткам противоположных полов соединяться и создавать толстостенные зигоспоры, которые могут пережить временные суровые условия. Для исследования фундаментальных механизмов регулирующих обратную зависимость между производством биомассы и сохранением накопленных соединений, авторы статьи применили комбинацию методов клеточной биологии и генетических подходов. Для выявления факторов, которые регулируют переход клетки в состояние покоя, авторы провели обширный скрининг и отобрали мутанты модельной водоросли *C. reinhardtii* которые, в отличие от клеток дикого типа, помещенные в условия азотного голодания, не смогли деградировать триацилглицерины после возобновления азотного питания. Один из мутантов (cht7) описан в статье подробно. У него нарушен процесс гидролиза триацилглицеринов и значительно ухудшен процесс возобновления роста после устранения условий, вызывающих переход клетки в состояние покоя. Этот мутант несет делецию, затрагивающую четыре гена, только один из которых восстанавливал фенотип с клетками в состояние покоя после обратного введения этого гена. Этот ген кодирует некий белок, аналогичный ДНК-связывающим белкам млекопитающих и растений. Сравнение транскриптомов указало на частичную дерепрессию транскрипционных программ, связанных с состоянием покоя, в мутанте в условиях, благоприятных для роста. Авторы предполагают, что СНТ7, вероятно, является репрессором состояния покоя клеток.

С.К. Жармухамедов

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Промышленные биотехнологии

Геномный и транскриптомный анализ лечебного гриба *Antrodia cinnamomea*

Genomic and transcriptomic analyses of the medicinal fungus *Antrodia cinnamomea* for its metabolite biosynthesis and sexual development . Mei-Yeh Jade Lu, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. E4743–E4752.

Растущий на Тайване гриб-трутовик *Antrodia cinnamomea* издавна считался лекарством от рака, повышенного артериального давления, болей в животе, гепатита и похмелья. Этот вид является эндемиком Тайваня; он привязан к растущему здесь виду коричневого дерева, тоже эндемичному. Годовой оборот этого гриба на Тайване оценивается в 100 млн долларов США. Тайваньские ученые решили провести генетическое исследование *Antrodia cinnamomea*, чтобы попытаться понять, чем же он так ценен. Они получили черновую геномную последовательность размером 32,15 млн пар оснований, включающую 9254 гена. Были выявлены гены, кодирующие ферменты биосинтеза многих органических соединений, включая сесквитерпеноиды, тритерпеноиды, эргостаны, антрокамфин; это биологически активные вещества, среди которых есть обладающие протовоспалительным и даже противоопухолевым действием. В ходе работы был исследован не только геном, но и транскриптом, причем отдельно для дикариотического мицелия и для плодового тела, содержащего базидии. При этом обнаружен

набор генов, характеризующихся дифференциальной экспрессией, как у типичных многоклеточных организмов: существуют гены, которые на определенных стадиях развития экспрессируются или только в мицелии, или только в плодовом теле. Это прямо связано с биохимией: например, тритерпеноиды синтезируются во всем теле гриба, а эргостаны — почти исключительно в базидиях. Описаны гены, функции которых связаны с половым размножением: их продукты — гомеодоменсодержащие белки и рецепторы феромонов, ответственные за регуляцию мейоза и за определение типа спаривания. Гены, обеспечивающие собственно клеточную машину мейоза, у *Antrodia cinnamomea* оказались в основном сходными с аналогичными генами других грибов, например дрожжей. Найдены и подробно описаны гены дыхательной цепи; активность некоторых из них, по-видимому, связана со способностью *Antrodia cinnamomea* гасить окислительный стресс, в частности в клетках печени. Но самым большим здесь оказалось разнообразие генов, продукты которых связаны с синтезом всевозможных вторичных метаболитов. Получив список этих генов, исследователи даже смогли составить для *Antrodia cinnamomea* достаточно подробную метаболическую карту, где особенно разветвленной и занимающей центральное положение выглядит система биосинтеза разнообразных терпеноидов. Возможно, накопленные таким образом данные позволят в дальнейшем усиливать синтез грибом самых ценных веществ с помощью биоинженерных методов.

С.А. Ястребов

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Технологии материалов

Микроскопические механизмы равновесного плавления твердого тела

Microscopic mechanisms of equilibrium melting of a solid. Amit Samanta, et al. Science. 2014. Vol. 346. No 6210. P. 729–731.

Теоретические работы по плавлению твердых веществ восходят к Линдемману, который в 1910 г. представил плавление как колебательную неустойчивость. В 1939 г. Борн постулирует макроскопические критерии неустойчивости твердого вещества с точки зрения упругих постоянных. Большинство других теоретических моделей сосредоточены вокруг роли дефектов: точечных — вакансии и междоузлий и линейных — дислокаций, которые разрастаются в твердом, близком к температуре плавления состоянии. Вопреки этим теориям, классические понятия однородного плавления предполагают формирование первоначального зародыша жидкой фазы при помощи тепловых флуктуаций, без каких-либо предпочтительных зародышевых состояний. В рамках классической теории зародышеобразования (CNT — classical nucleation theory, далее КТЗ), радиус r жидкого зародыша служит в качестве координаты реакции, а свободная энергия Гиббса $\Delta G(r)$ представляет собой баланс между свободной энергией, полученной при формировании зародыша жидкой фазы объемом $4\pi r^3/3$ и работой необходимой для создания интерфейса между твердым веществом и этим зародышем:

$$\Delta G(r) = \frac{4}{3}\pi r^3 \rho \Delta\mu + 4\pi r^2 \gamma_s$$

где, $\Delta\mu = \mu_1 - \mu_2 < 0$ разность химических потенциалов жидкой и твердой фаз; ρ — плотность жидкости, $4\pi r^2$ — площадь поверхности

зародыша; γ_s — поверхностное натяжение. Критический размер ядра максимально увеличивает свободную энергию Гиббса и позволяет определить расстояние, за которым рост кластера становится выгодным. КТЗ включает многочисленные упрощения и не учитывает важной роли дефектов, дислокаций и многочисленных потенциальных барьеров вдоль путей плавления. Следовательно, теоретический анализ механизмов плавления с использованием стандартных методов атомистического моделирования не представляется возможным. Однако современные методы отбора сделали возможным численное исследование равновесия плавления и извлечение доминирующих путей. Авторы работы отмечают, что при плавлении твердого вещества, как и при других фазовых переходах первого рода, время, затраченное системой на метастабильные состояния на порядки больше, чем во время перехода между состояниями. Используя методы отбора редких событий (rare-event sampling techniques), ученые выяснили, что плавление представительно в работе меди и алюминия происходит многочисленными, конкурирующими путями, связанными с формированием и миграцией точечных дефектов или дислокаций. При переходе из метастабильного состояния в жидко-твердую фазу происходили множественные пробития потенциальных барьеров. А при температурах, близких к температурам плавления, остается только единственный процесс перехода потенциального барьера, и только на предельных температурах вступает в работу механизм колебательной неустойчивости. Авторы настоящей работы показывают важность нелокальности и предлагают пересмотреть КТЗ с другой точки зрения, т. к. плавление твердого вещества следует изучать в качестве «мультимасштабного» комплекса.

Е.В. Ветрова

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Химические технологии

Асимметрический фотохимический окислительно-восстановительный катализ на основе переходных металлов, активируемый видимым светом

Asymmetric photoredox transition-metal catalysis activated by visible light. Haohua Huo, et al. Nature. 2014. Vol. 515. No 7525. P. 100–103.

Развитие асимметрического катализа рассматривается как одна из наиболее экономичных стратегий удовлетворения растущего спроса на энантиомерно чистые молекулы в промышленности тонких химических и фармацевтических технологий. Видимый — безопасная и устойчивая форма энергии для запуска химических трансформаций и каталитических химических процессов. По этим причинам в настоящее время каталитическая асимметрическая химия, управляемая видимым светом, представляет огромный интерес. Эффективные каталитические фотохимические процессы, осуществляемые при контроле за стереометрией и обеспечивающие хиральность молекул, могут быть осуществлены с применением тандема катализаторов для одного химического превращения. Одиночные катализаторы в комбинации с ультрафиолетовым светом уже использовались ранее для запуска энантиоселективного катализа и энантиоселективного циклоприсоединения, индуцированного видимым светом, но не включающих в себя фотоиндуцированный перенос электронов. Поэтому столь важным является решение задачи взаимодействия химии окислительно-восстановительных реакций, индуцированных видимым светом, и асимметричного катализа с использованием одиночного катализатора. Потенциально, это может дать новые возможности для проектирования реакций путем более строгого контроля всего пути реакции, в том числе стереоспецифичности. Фотохимический окислительно-восстановительный катализ позволяет генерировать высокореакционные ион-радикалы при мягких условиях реакции. В таких системах фотоактивированные сенсibilизаторы инициируют одноэлектронный перенос из (или в) органической молекулы с замкнутой оболочкой для получения катион-радикалов или анион-радикалов, чья реакционная способность может быть использована для дальнейших химических превращений. Используемые в настоящее время фотосенсibilизаторы видимого света, как правило, выполняют на основе комплексов переходных металлов; при этом хиральные комплексы переходных металлов представляют собой сложившийся класс катализаторов асимметрических превращений. Авторам удалось совместить эти особенности в одиночном асимметрическом фотохимическом окислительно-восстановительном катализаторе на основе переходных металлов. Получен высокоэффективный асимметрический катализатор, использующий видимый свет для необходимой молекулярной активации, тем самым, объединяя асимметрический катализ и фотокатализ. Показано, что хиральный иридиевый комплекс может выступать в роли сенсibilизатора для фотохимического окислительно-восстановительного катализа и в тоже время обеспечивать крайне эффективную асимметрическую индукцию энантиоселективного алкилирования 2-ацилимидазолов. Полученный асимметрический фотохимический окислительно-восстановительный катализатор, в котором металлоцентр одновременно выступает в роли единственного источника хиральности, каталитически активного центра кислоты Льюиса и фотохимического окислительно-восстановительного центра, открывает новые возможности для синтеза в зеленой части спектра нерацемических хиральных молекул.

Р.П. Сидоров

Роль «протонных переключателей» и сопряженного переноса протонов и электронов в реакциях получения водорода, катализируемых порфиринами никеля

Role of pendant proton relays and proton-coupled electron transfer on the hydrogen evolution reaction by nickel hangman porphyrins. D. Kwabena Bediako, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 42. P. 15001–15006.

Превращение солнечной энергии в топливо является важным шагом на пути к освоению этого перспективного возобновляемого энергоресурса. Сопряженный перенос электронов и протонов является одной из составляющих такого превращения. Из-за различий в масштабе длин переноса для электрона и протона, эффективный катализатор должен связывать протонные переходы с окислительно-восстановительными процессами. В работе представлен синтез и исследование класса молекул металлопорфиринов, прикрепленных к ксантеновому остову, имеющему функциональную группу карбоновой кислоты. Авторы разработали оптимальную каталитическую структуру, в которой размещение «висящей» кислотно-щелочной группы фронтально по отношению к макроциклу обеспечивает необходимую пространственную связь электрона с протоном. Наличие «протонного переключателя» в порфириновом комплексе никеля облегчает протон-сопряженный перенос электронов (PCET) в реакции получения водорода. В статье приведены доказательства более высокой активности порфириновых комплексов никеля по сравнению с комплексами кобальта в подобных реакциях. Данные вольтамперометрии, спектроскопии ЯМР ^1H , а также вычислений с привлечением теории функционала плотности подтверждают изменение механизма PCET для кобальтовых и никелевых порфиринов. В отличие от комплекса кобальта, порфиринат никеля не требует восстановления до формального металла (0 степени окисления) перед протонированием разбавленными кислотами в ацетонитриле. Авторы пришли к выводу, что протонирование, вероятнее всего, происходит с участием одновалентного никеля с последующим восстановлением в поэтапном протонном процессе переноса электрона. Электрохимическая спектроскопия и соответствующие вычислительные исследования показывают, что при восстановлении металлического никеля до двухвалентной формы (Ni^{2+}), один электрон переходит на атомную орбиталь самого металла, в то время как второй электрон — на молекулярную орбиталь порфиринового кольца. Также была экспериментально подтверждена более высокая эффективность никелевого катализатора с «протонным реле» по сравнению с системой без наличия такового. Подобные исследования могут помочь более подробно изучить механизм реакции получения газообразного H_2 через стадию сопряженного протонно-электронного переноса.

К. С. Дотолева

ТЕХНИКА И ТЕХНОЛОГИИ · Экологические технологии

Ограничения количества и скорости растворения CO₂ в месторождении природного газа Браво Доме

Constraints on the magnitude and rate of CO₂ dissolution at Bravo Dome natural gas field. Kiran J. Sathaye, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 43. P. 15332–15337.

Диоксид углерода является основным фактором, вызывающим парниковый эффект на планете, поэтому актуальной проблемой является снижение объемов его производства, а также поиск эффективных методов утилизации. Захоронение в глубоких соляных водоносных пластах может значительно сократить выбросы углекислого газа, образующегося в результате сжигания ископаемых видов топлива. Однако утечка CO₂ из хранилища в пригодные для питья водоносные слои или обратно в атмосферу является неотъемлемым риском такого крупномасштабного геологического хранения. Повышение безопасности хранения в долгосрочной перспективе усиливается различными физическими и химическими процессами, которые позволяют задержать CO₂ в недрах в течение долгого времени. Вопрос, касающийся определения скорости растворения CO₂, является важным аспектом геологического хранения и был в центре внимания интенсивных исследований в течение последнего десятилетия. Растворение CO₂ в морской воде является

механизмом захвата, который помогает обеспечить долгосрочное безопасное геологическое хранение. Авторы используют термохронологию, чтобы оценить сроки захвата газа на глубине 700 м в Браво Доме — большом месторождении природного CO₂ в Нью-Мексико. В статье впервые описываются величины, механизмы, и темпы растворения CO₂ в тысячелетнем масштабе. Интеграция геофизических и геохимических данных позволяет сделать вывод, что около 1,3×10⁹ т CO₂ в настоящее время покоится в районе Браво Доме, но только 22% от этого количества растворилось в течение 1,2 млн лет. Около 40% растворилось во время накопления. Результаты показывают, что это количество CO₂ благополучно сохранялось в Браво Доме в течение более 1 млн лет без протечек на поверхность. Эти факты подтверждают возможность организации безопасного хранения очень больших скоплений углекислого газа в подходящих геологических структурах. В отличие от многих исследований, которые прогнозировали временные сроки менее 10 тыс. лет для полного растворения газа (типичный срок для подобных мест захоронения), показано, что в течение 1 млн лет растворится только 20% захороненного CO₂. Авторы показывают, что требуются значительные объемы дополнительного растворения, в частности, в северо-восточном сегменте Браво Доме, чтобы объяснить все геохимические наблюдения. Таким образом, Браво Доме может выступать в качестве эффективного хранилища с низкой проницаемостью, имеющего множество аналогов на территории США.

К.С. Дотолева

СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ · Психологические науки

Нарушение мультисистемных реакций на стресс при сахарном диабете 2 типа: исследование динамики аллостатической нагрузки

Disruption of multisystem responses to stress in type 2 diabetes: Investigating the dynamics of allostatic load. Andrew Steptoe, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15693–15698.

Связанные со стрессом психологические процессы считаются вносящими вклад в развитие и прогрессирование сахарного диабета (СД) 2 типа. В ходе исследования сравнили 140 мужчин и женщин в возрасте 50–75 лет с СД 2 типа, и 280 нестрадавших СД лиц, подобранных по возрасту, полу и уровню доходов. Пациенты группы СД были более образованы, с меньшей вероятностью состояли в браке, с большей вероятностью курили, а большая их часть принимала сахароснижающие и антигипертензивные препараты. Как и ожидалось у них отмечался более высокий уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии. Из особенностей контрольной группы можно отметить небольшую долю лиц, принимавших статины. При изучении физиологических реакций на психологический стресс у диабетиков было установлено, что субъективное восприятие стресса было выраженным, при выполнении стрессовых задач повышались систолическое и диастолическое артериальное давление и частота сердечных сокращений. Пациенты, страдающие сахарным диабетом, демонстрировали сердечно-сосудистую реакцию характерную для высокой аллостатической нагрузки. В целом отмечалась сниженная реактивность и ухудшение показателей периода восстановления. Исходно в группе СД наблюдалась сниженная исходная концентрация кортизола и значительное снижение в течение периода выполнения задания. В частности концентрация кортизола в слюне была на 36% выше в группе СД по сравнению с контрольной группой. Характер изменения уровня холестерина отражал высокую аллостатическую нагрузку. При изучении связанных со стрессом психологических факторов пациенты, страдающие СД, демонстрировали отрицательную эмоциональную реакцию и чаще сообщали об испытанном стрессе. Они предъявляли больше жалоб на депрессивное состояние, враждебность, большую обеспокоенность финансовыми вопросам, сниженную социальную адаптацию в месте проживания, менее выраженное ощущение контроля собственной жизни и меньший оптимизм. Также диабетики с большей вероятностью расстались со своим партнером или партнершей, были разведены или овдовели по сравнению с контрольной группой. При изучении корреляции между реакциями разных систем было установлено, что сердечно-сосудистые реакции на выполнение задачи отрицательно коррелировали с уровнем кортизола в течение дня и исходной концентрацией ИЛ-6, и положительно коррелировали с реакцией кортизола и холестерина на выполнение задачи. Также отмечалась связь между физиологическими и психологическими реакциями, например, реактивность систолического артериального давления отрицательно коррелировала с симптомами депрессии. Проведенное исследование подтвердило нарушение регуляции физиологических реакций на аллостатическую нагрузку у пациентов с СД 2 типа.

В.П. Пожарский

Реактивация памяти в периоды спокойного бодрствования способствует последующему обучению новым знаниям, аналогичным уже известной информации

Memory reactivation during rest supports upcoming learning of related content. Margaret L. Schlichting, Alison R. Preston. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15845–15850.

Существует предположение, что элементы опыта реактивируются во время периодов сна и периодов спокойного бодрствования, и что такая реактивация осуществляется посредством взаимодействий между гиппокампом и неокортексом. Считается, что такая реактивация (или «проигрывание в уме») приводит к усилению памяти, а также к переносу следов памяти из гиппокампальных областей в неокортикальные для долговременного хранения — процесс, называемый «консолидацией». Однако известно также, что то, как наш мозг усваивает и хранит новую информацию, в большой степени зависит от того, что мы уже знаем. В то время как предыдущие исследования показали, что существующая память спонтанно реактивируется и усиливается в мозге во время пассивных периодов отдыха или спокойного бодрствования, возможные преимущества спонтанной реактивации в режиме офлайн для будущего обучения остаются неисследованными. В данной работе используется функциональная магнитно-резонансная томография для выяснения того, как реактивация и межрегиональное функциональное связывание в мозге дают основание возможности обучения чему-то сходному в будущих ситуациях. Авторы предположили, что степень выраженности процессов памяти в режиме офлайн будет влиять на то, будет ли предварительное знание интерферировать с последующим или, наоборот, будет способствовать запоминанию новой информации. Для проверки этого предположения использовалась классическая парадигма интерференции. Участники исследования должны были выучить ассоциации определенных лиц с определенными объектами, а затем запоминать новые частично перекрывающиеся пары. После приобретения и стабилизации первой памяти, мозг испытуемых сканировался во время периодов спокойного бодрствования, а затем и во время кодирования новых пар объектов, как связанных, так и не связанных с первой памятью. Спонтанные реактивации консолидированной памяти и увеличенная функциональная связанность между гиппокампом и неокортексом во время периода спокойного бодрствования, как оказалось, приводили к более успешному последующему обучению, особенно если это было сходное по содержанию обучение. Более того, степень функционального связывания регионов мозга во время периода спокойного бодрствования предсказывала активность нейронного субстрата во время приобретения последующего нового опыта. Полученные результаты позволяют предположить, что посредством реактивации и взаимодействий гиппокампа и неокортекса во время отдыха существующие элементы опыта способствуют кодированию последующих связанных эпизодов. Полученные результаты дают механистическое объяснение тому факту, что предварительное знание может способствовать обучению новым аналогам, поскольку это знание является основанием, на которое наслаивается новое содержание.

О.Е. Сварник

СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ · Политологические науки

Асимметрия приписывания мотивов для любви и ненависти приводит к неразрешимым конфликтам

Motive attribution asymmetry for love vs. hate drives intractable conflict. Adam Waytza, Liane L. Youngb, and Jeremy Ginges. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15687–15692.

Большинство человеческих конфликтов очень трудно разрешить, даже если сторонние наблюдатели видят рациональные решения. Идеологические противники рискуют экономиками своих стран и благополучием планеты только потому, что они не способны прийти к политическому компромиссу. Так почему же вокруг так много неразрешенных конфликтов, в то время как обе враждующие стороны могли бы выиграть, придя к взаимовыгодному решению? При проведении 5 межкультурных исследований на выборках 661 американских демократов и республиканцев, 995 израильтян и 1266 палестинцев было обнаружено ранее не найденное явление фундаментальной предвзятости, названное авторами «асимметрия приписывания мотивов», приводящее к, казалось бы, неразрешимым человеческим конфликтам. Исследование показывает, что в политических и этно-религиозных межгрупповых конфликтах противники склонны объяснять свою внешнюю агрессию проявлением внутригрупповой любви охотнее, чем направленной вовне своей же ненавистью; а внешнюю агрессию противника объяснять его направленной вовне ненавистью чаще, чем его внутригрупповым проявлением любви. Это показано в первом исследовании на демократах и республиканцах, и во втором и третьем на израильтянах

и палестинцах. Четвертое исследование показывает, что подобные предубеждения у израильского населения усиливают убеждения и намерения, связанные с неразрешимостью конфликта с палестинцами. Пятое исследование, в контексте американского политического противостояния, показало, что финансовые стимулы, предлагаемые для повышения точности оценок противоположной партии, могут смягчить эту предвзятость и ее последствия. Они увеличивают готовность прийти к взаимному политическому соглашению, увеличивают степень приписывания любви противнику и уменьшают степень приписывания ненависти, не влияя при этом на готовность вести переговоры и не увеличивая ожидание принятия беспроигрышного решения. Авторы предлагают два объяснения механизмов предвзятости: 1) любовь более заметна среди членов своей группы, чем среди членов чужой, особенно в условиях межгруппового конфликта; 2) люди расценивают поведение своей группы как «любящее», а поведение чужой — как «ненавидящее», что сходно с фундаментальной ошибкой приписывания, когда все позитивное приписывается внутренним причинам, а все негативное — внешним в своей группе, и наоборот — в чужой. Так же, как переоценка групповых различий приводит к эскалации конфликта, невозможность распознать любовь как общий мотив между своей собственной и чужой группой, скорее всего, усугубляет конфликт. Хотя людям трудно объяснить действия своих противников в терминах любви и принадлежности, и эту трудность также сложно выявить, авторы предполагают, что распознавание этой предвзятости приписывания и разработка методов ее уменьшения могут помочь сократить человеческие конфликты в глобальном масштабе.

Н.В. Лупачева

СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫЕ НАУКИ ·

Сельское хозяйство, лесное хозяйство, рыбное хозяйство

Отбор в сторону расхождения экологических ниш в растительных сообществах увеличивает эффект биоразнообразия

Selection for niche differentiation in plant communities increases biodiversity effects. Debra Zupping-Dingley, et al. Nature. 2014. Vol. 515. P. 108–110.

В экспериментальных растительных сообществах установлены крепнущие со временем связи между биоразнообразием и успешностью функционирования экосистемы. Этот факт часто связывают с более полным использованием ресурсов комплементарными видами в противоположность отрицательным обратным связям между растениями в монокультуре вследствие обострения внутривидовой конкуренции и повышенного прессинга видоспецифичных патогенов. В настоящей работе проверяется следующая гипотеза: сообщества, состоящие из потомков растений, выросших в условиях разнотравья (РТ), проявят более высокую комплементарность, чем потомки растений, выросших в монокультуре (МТ). В анализ включены 12 видов растений из 4 функциональных групп: травы (*Festuca pratensis*, *Festuca rubra*, *Poa pratensis*), низкорослые растения (*Plantago lanceolata*, *Prunella vulgaris*, *Veronica chamaedrys*), высокие растения (*Crepis biennis*, *Galium mollugo*, *Geranium pratense*), бобовые (*Lathyrus pratensis*, *Onobrychis viciifolia*, *Trifolium repens*). Растения отбирались на опытных участках в районе Йены (Германия), где в течение 8 лет проводится полевой эксперимент по изучению влияния биоразнообразия. Каждое из этих растений выращивалось в условиях разнотравья и как монокультура. Эффект биоразнообразия оценивался по соотношению надземной биомассы растений из разнотравья и монокультур. В условиях теплицы у отобранных растений были получены семена, которые затем выращивались в различных сочетаниях групп растений. В конце эксперимента оценивалась высота выращенных растений, количество листьев и общая площадь листовых пластин. Установлено, что потомки РТ, выращиваемые в условиях видовой смеси, имели более высокую биомассу, чем потомки МТ, выращиваемые в таких же условиях, а эффект биоразнообразия у них был выражен ярче. Все виды РТ, выращиваемые в смеси, продемонстрировали более высокую межвидовую изменчивость высоты растения и площади листовых пластин. Эти межвидовые различия демонстрируют направленный отбор на повышение пластичности отдельных видов, входящих в смешанное растительное сообщество. Спектральный анализ выявил значимые различия в метаболизме РТ и МТ особей у 8 видов из 12, включенных в анализ. Данное исследование продемонстрировало новый механизм усиления эффекта биоразнообразия — предварительный отбор на расхождение экологических ниш, снижающий межвидовую конкуренцию. Подобно тому, как в естественных экосистемах такой отбор стабилизирует их функционирование и повышает способность видов к сосуществованию, он может повысить урожайность сельскохозяйственных и лесных культур, семенной материал для которых был получен в условиях смешанных растительных сообществ. Однако отсутствие биоразнообразия и длительная селекция вида в условиях монокультуры может понизить этот потенциал для долгосрочной работы.

О.В. Герасимова

Длительное взаимодействие применения пестицидов, подвижности и эрозии почв в зонах водосбора виноградников

Long-term relationships among pesticide applications, mobility, and soil erosion in a vineyard watershed. Pierre Sabatier, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15647–15652.

За последние несколько лет во всем мире возросла частота использования пестицидов. Преобразования, перенос и накопление пестицидов в изменяющейся среде изучены недостаточно. Производство многих пестицидов было запрещено. Особый интерес представляет изучение их переноса в результате глобальных изменений среды. В данном исследовании представлен метод реконструкции, основанный на поиске микрополлютантов в озерных осадках с целью оценки диффузного переноса гербицидов, фунгицидов и инсектицидов виноградников Франции. Анализ цвета, объема и структуры осадков позволяет реконструировать историю применения органических и неорганических пестицидов в местных виноградниках. Верхний слой исследованных осадков (41 см) состоит из серой глины. Размеры частиц распределены равномерно. Средние показатели составляют 0,3 мкм для карбонатной фракции и 14 мкм для органической. Метод рентгеновской флуоресценции выявил четыре группы основных содержащихся в образцах элементов: алюминий, кремний, калий, железо, титан, рубидий, барий и цирконий из терригенной составляющей; кальций и стронций, связанные с выработкой карбонатов в озерах; сера и марганец, связанные с окислительными процессами; медь — вероятно, ее обнаружение связано с использованием фунгицидных средств. Оценка содержания короткоживущих радионуклидов позволила рассчитать скорости накопления изотопов в почве: для ^{210}Pb — $2,9 \pm 0,2$ мм/год на глубине 41–26,5 см; $5,2 \pm 0,6$ мм/год на 26,5–17 см и $8,7 \pm 1,3$ мм/год в верхних 17 см. Пики накопления ^{137}Cs наблюдались на глубине $29,5 \pm 1$ см и $20,5 \pm 0,5$ см, что соответствует периодам накопления цезия в атмосфере и периоду аварии на Чернобыльской АЭС. Было обнаружено 3 гербицида (или их метаболита) — метаболит послевсходового гербицида глифосата АМРА, деихоприлатразин и предвсходовый гербицид дифлюфеникан. Также были выявлены фунгициды (каптан, диметоморф, медь из бордоской жидкости, цинк из манкозеба) и инсектициды (дикофол, бромпропилат, бифентрин, ДДТ и его метаболиты). Данный анализ позволил выявить изменения в скорости образования осадков. Скорость поступления терригенной составляющей возросла с $0,9$ г/см² в год до $1,7$ г/см² в год и затем до $3,4$ г/см² в год. Однако после 2005 г. приток резко снизился, что отражает изменения в интенсивности эрозии почвы. Они коррелируют с изменениями в использовании тяжелой техники и указанных пестицидов, вносящих вклад в этот процесс. Кроме того, усиление эрозии почвы коррелирует появлением в ней запрещенных пестицидов, например, ДДТ, и их метаболитов. Таким образом, использование гербицидов послевсходового периода, способствующих эрозии почвы, приводит к высвобождению ранее накопленных пестицидов. Распознавание накопленных пестицидов необходимо для регулирования экотоксикологического риска при изменениях условий среды.

А.Л. Братцева

СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫЕ НАУКИ ·

Сельское хозяйство, лесное хозяйство, рыбное хозяйство

Белок-транспортер OsABCC1 из семейства АТФ-связывающих кассетных транспортеров, выявленный в рисе, уменьшает накопление мышьяка в рисовых зернах

A rice ABC transporter, OsABCC1, reduces arsenic accumulation in the grain. Won-Yong Songa, et al. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15699–15704.

Загрязнение питьевой воды и почвы от антропогенных и геогенных источников, а также продуктов питания мышьяком представляет угрозу для миллионов людей во всем мире. Особенно остро эта проблема стоит в странах Южной и Юго-Восточной Азии, где грунтовые воды, которые используются как в качестве питьевой воды, так и для орошения плантаций риса, содержат высокие концентрации мышьяка. Рис (*Oryza sativa* L.) — основной продукт питания половины населения планеты. Рис одновременно является одним из основных источников мышьяка, попадающего в организм человека с пищей. Растения риса накапливают мышьяк как в побегах, так и в зернах намного эффективнее, чем другие зерновые культуры, такие как пшеница и ячмень. Это обусловлено повышенной биодоступностью мышьяка в условиях затопления (например, на рисовых полях), а также эффективной системой поглощения мышьяка, существующей в растениях риса. В анаэробных условиях на рисовом поле мышьяк находится, главным образом, в виде арсенита (соли мышьяковой кислоты), который поглощается двумя транспортерами кремния, отвечающим за поступление кремния Lsi1 и отвечающим за отток Lsi2. Уменьшение накопления мышьяка в рисовом зерне и, тем самым, уменьшение количества мышьяка, который попадает в пищевую цепь человека, имеет большое значение. В статье авторы сообщают о том, что обнаружили в растениях риса *Oryza sativa*, белок транспортер OsABCC1. OsABCC1 — член семейства С-типа АТФ-связывающих кассетных транспортеров (OsABCC). Авторы показали, что OsABCC1 экспрессируется во многих органах растений риса, в том числе в корнях, листьях, узлах, плодоножке и стебле. При этом экспрессия белка транспортера OsABCC1 повышается в растениях, которые выращиваются в присутствии высоких концентраций мышьяка. Показано, что в обоих базальных и верхних узлах, которые соединены с метелкой, OsABCC1 локализован в области сосудистых пучков флоэмы. OsABCC1 повышает устойчивость растений к действию мышьяка. Рост корней и побегов у растений с нокаутированным OsABCC1 по сравнению с растениями дикого типа существенно снижается в присутствии 10 мкмоль мышьяка и полностью ингибируется в присутствии 50 мкмоль. На стадии репродуктивного роста, содержание мышьяка выше в узлах и в других тканях растений риса дикого типа, чем в мутантных растениях с нокаутированным OsABCC1, но значительно ниже в зернах. Авторы показали, что OsABCC1 устраняет токсическое действие мышьяка тем, что снижает его количество в рисовых зернах. OsABCC1 в верхних узлах рисовых растений ограничивает попадание мышьяка в зерна за счет депонирования его в вакуолях клеток-спутников флоэмы диффузных сосудистых пучков, непосредственно связанных с зернами. Данные могут стать основой методики, ограничивающей накопление мышьяка в рисовых зернах.

С.К. Жармухамедов

Бакуловирусная устойчивость яблоневой плодовой гнили зависит от изолята вируса и является следствием мутации вирусного гена *pe38*

Baculovirus resistance in codling moth is virus isolate-dependent and the consequence of a mutation in viral gene *pe38*. Manuela M. Gebhardt, et al. PNAS. 2014 Vol. 111. No 44. P. 15711–15716.

Для контроля численности яблоневой плодовой гнили (*Cydia pomonella* L.) используется ряд химических и биологических агентов, самым эффективным из которых является грануловироз *Cydia pomonella* (CpGV), относящийся к семейству вирусов Baculoviridae. Различные по местонахождению штаммы CpGV классифицируют на основе однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в высоко консервативных генах на 4 геномных типа. CpGV имеет очень узкий круг хозяев, ограничивающийся яблонной плодовой гнилью и некоторыми листовёртками. Около 2005 г. впервые была зафиксирована устойчивость к CpGV-M на плантациях в Германии и Франции, после чего она распространилась на остальную Европу. Из устойчивой популяции возникла новая линия плодовой гнили CpR, из которой выделили генетически гомогенный штамм CpRR1. У всех них тип наследования был полностью доминантный, моногенный и сцепленный с половой Z-хромосомой. Сделали предположение, что генетическая адаптация плодовой гнили к CpGV-M является следствием его интенсивного использования. Насекомые показывают различные стратегии сопротивления патогенам, но при этом у них отсутствует адаптивная иммунная система. Их защита от вирусных инфекций включает специфические клеточные и гуморальные реакции, а так же неспецифические факторы, такие как физический барьер перитрофической мембраны, не пропускающей частицы больше 30 нм, ферментативный ответ, увеличение выброса клеток средней кишки на личиночной стадии, а так же изменения в пищевом поведении. Кроме того, насекомые могут избавляться от клеток, зараженных вирусом, с помощью их программируемой смерти. Бакуловирусы могут блокировать апоптоз с помощью различных вирусных антиапоптотических белков (IAPs). В случае множественного нуклеополихедровируса *Autographa californica* (AcMNPV) эти белки, обозначенные как P35 и P49, являются ингибиторы каспаз насекомых. Для яблонной плодовой гнили все традиционные способы защиты в случае CpGV исключены. На всех пяти стадиях ее развития авторами были показаны отсутствие репликации ДНК и наличие системной устойчивости. В то же время было замечено, что некоторые штаммы CpGV естественного происхождения с различных территорий, такие как I12 или NPP-R1/R4, были способны заражать личинку устойчивой линии. Авторы работы сравнили множество штаммов CpGV, представляющее все известные генотипы этого вируса, в контексте их вреда по отношению к восприимчивым (CpS) и устойчивым линиям. Оказалось, что все штаммы кроме CpGV-M могут преодолеть сопротивление личинок CpRR1. Полногеномное секвенирование таких штаммов показало одну общую особенность, локализованную в ORF24 (*pe38*). Таким образом, продемонстрирована важность использования в полевых условиях нескольких штаммов CpGV одновременно для избегания образования устойчивости.

А.И. Ташкеев

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Прямое численное моделирование эоловой песчаной ряби

Direct numerical simulations of aeolian sand ripples. Orencio Durán, Philippe Claudin, and Bruno Andreotti. PNAS. 2014. Vol. 111. No 44. P. 15665–15668.

Эоловые песчаники несут на себе регулярный волнообразный рисунок типа ряби, созданный во взаимодействии рельефа местности и транспорта наносов. Характеристики этой ряби до сих пор связывались с репационным транспортом, вызываемым столкновениями с песчаным основанием захваченных ветром сальтирующих зерен песка и выбиванием зерен при этом столкновении, а также эффектами геометрического экранирования. В то же время, данные полевых исследований противоречат этой интерпретации, показывая значительно большее расстояние между гребнями (длину волны), чем предсказывает такая модель. Также противоречит этой модели наблюдаемая масштабная зависимость длины волны от скорости ветра. В работе было проведено прямое численное моделирование песчаника под воздействием горизонтального турбулентного потока воздуха. Моделирование проводилось на массиве в 45000 зерен. Учитывались контактные взаимодействия между зернами, сила тяжести, архимедова сила. Аэродинамические силы моделировались с помощью осредненных по Рейнольдсу уравнений Навье-Стокса. Была введена двусторонняя связь между дискретными вычислениями для частиц и гидродинамическим осредненным по Рейнольдсу описанием воздушного потока. В качестве

начальных условий выбиралась ровная поверхность со случайными возмущениями в расположении зерен или синусоидально модулированная поверхность с небольшой амплитудой. Показано, что зерна выбиваются из впадин и накапливаются на гребнях из-за модуляции репационного потока, максимального на наветренной и минимального на подветренной стороне гребня. Сальтационный поток тоже сильно модулирован, при этом он выше на наветренной стороне не только по причине влияния телесного угла, но и из-за стохастической фокусировки траекторий. Модулирован и темп, с которым зерна выбиваются из основания: если больше зерен падают на наветренном склоне, то больше зерен и выбивается, покидая его. Статистически это одни и те же зерна: модуляция транспорта наносов в основном происходит из-за зерен, выбитых из точки перегиба и приземляющихся в следующей точке перегиба далее по ветру. При этом наблюдается пограничный слой, отделяющий зону сальтации от поверхности статического слоя основания. Таким образом, модуляция репационного потока вызвана резонансными траекториями с длиной сальтационного скачка сравнимой с длиной волны песчаной ряби. Полученные с помощью моделирования значения потока наносов, скорости движения ряби и длины ее волны соответствуют результатам полевых измерений на Земле и данным для Марса. Рассчитанные масштабные зависимости длины волны и потока от скорости ветра также соответствуют наблюдаемым значениям. На сделанных расчетах может основываться использование движения ряби на песке для измерения транспорта наносов.

А. В. Якименко

Еженедельный журнал Российской ассоциации содействия науке

НАУКА В мире

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