



Федеральное агентство научных организаций
Российская академия наук

ИНСТИТУТ ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ И
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БИОФИЗИКИ

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ
ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ БИОФИЗИКА

7–9 февраля 2018 года

Том I

**ИССЛЕДОВАНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ БИОСИСТЕМ
РАЗЛИЧНЫХ ИЕРАРХИЧЕСКИХ УРОВНЕЙ
(ОТ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДО ЦЕЛОСТНЫХ ОРГАНИЗМОВ
И ИХ СООБЩЕСТВ),
НАРУШАЕМОЙ КАК ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ВНЕШНИХ
ФИЗИЧЕСКИХ И ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ,
ТАК И СТАРЕНИЯ БИОСИСТЕМ**



ПУЩИНО
2018

Федеральное агентство научных организаций

Российская академия наук

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт теоретической и экспериментальной биофизики

Российской академии наук

**МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ
ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ
БИОФИЗИКА**

7–9 февраля 2018

Том I

Исследование устойчивости биосистем различных иерархических уровней (от молекулярного до целостных организмов и их сообществ), нарушаемой как под воздействием внешних физических и химических факторов, так и старения биосистем

**Издательство Синхробук (Synchrobook™)
Пушино 2018**

Теоретическая и экспериментальная биофизика. Материалы конференции «Теоретическая и экспериментальная биофизика». Том I «Исследование устойчивости биосистем различных иерархических уровней (от молекулярного до целостных организмов и их сообществ), нарушаемой как под воздействием внешних физических и химических факторов, так и старения биосистем». – Пушино: Синхробук (Synchrobook TM), 2018. – 32 с. ISBN 978-5-91874-037-8

Под ред. чл.-корр. РАН Иваницкого Г.Р.

Настоящий сборник составлен по материалам, отражающим наиболее значимые результаты научных исследований, представленных сотрудниками ИТЭБ РАН в 2018 г. на ежегодной отчетной конференции в направлении «Исследование устойчивости биосистем различных иерархических уровней (от молекулярного до целостных организмов и их сообществ), нарушаемой как под воздействием внешних физических и химических факторов, так и старения биосистем». Сборник содержит работы в области изучения нелинейных процессов в биосистемах, исследований структурно-функциональных свойств различных биомолекул, математического моделирования, а также разных разделов нейробиологии.

СОДЕРЖАНИЕ

НЕЛИНЕЙНЫЕ ПРОЦЕССЫ В БИОСИСТЕМАХ: САМООРГАНИЗУЮЩАЯСЯ УСТОЙЧИВОСТЬ. Иваницкий Г.Р., Деев А.А., Крамарова Л.И., Семенова Г.А., Тараховский Ю.С., Хижняк Е.П., Хижняк Л.Н., Хусаинова Р.С., Цыганов М.А.	5
МОДЕЛИРОВАНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ ДОЛГОЖИВУЩИХ АКТИВНЫХ ФОРМ БЕЛКОВ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИХ ГЕНЕРАЦИЮ ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА, ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ТЕПЛООВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И ГЕЛИЙ-НЕОНОВОГО ЛАЗЕРА. Емельяненко В.И., Брусков В.И., Иванов В.Е., Усачева А.М., Черников А.В.	7
ИССЛЕДОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНО-ОРИЕНТИРОВАННЫХ МЕХАНИЗМОВ СОСУЩЕСТВОВАНИЯ 2, 3 И 4 ВИДОВ, КОНКУРИРУЮЩИХ ЗА ОДИН ОГРАНИЧЕННЫЙ РЕСУРС . Калмыков Л.В., Калмыков А.В., Калмыков В.Л.	8
ОТ КЛЕТочно-АВТОМАТНЫХ ИГР ДРЕВНЕГО МИРА К БУДУЩЕМУ WHITE-BOX МОДЕЛИРОВАНИЮ СЛОЖНЫХ СИСТЕМ. Калмыков Л.В., Калмыков В.Л.	9
МОДЕЛЬ УНИВЕРСАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ УТРАИВАЮЩИХСЯ ПЕРИОДОВ. Коломбет В.А.	10
ПРЕЛОМЛЕНИЕ АВТОВОЛН В БИОЛОГИЧЕСКИХ ВОЗБУДИМЫХ СРЕДАХ В СРАВНЕНИИ С ПРЕЛОМЛЕНИЕМ СВЕТА: ОТЛИЧИЯ И АНАЛОГИ. Морнев О.А.	13
ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕКТРА ПЕРИОДОВ ВО ВРЕМЕННЫХ РЯДАХ ХЕМОЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ ПЛАНАРИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛОКАЛЬНОГО ФРАКТАЛЬНОГО АНАЛИЗА МЕТОДОМ ВСЕХ СОЧЕТАНИЙ. Панчелюга В.А., Панчелюга М.С., Тирас Х.П., Новиков К.Н.	14
СТРУКТУРИРУЮЩАЯ РОЛЬ ФЛАВОНОИДОВ И ИХ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ В ОРГАНИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН И БЕЛКОВ. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Гайдин С. Г., Кузнецова С.М.	15
ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ И ДИНАМИКИ ЭНДОЛИЗИНА T5 И ЕГО МУТАНТОВ. Кутышенко В.П., Микулинская Г.В., Егоров А.Е., Прохоров Д.А., Паскевич С.И.	17
ГЛОБАЛЬНЫЕ КОНФОРМАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В НИКАЗЕ Bsp D6I, ИНДУЦИРОВАННЫЕ УДАЛЕНИЕМ КАРБОКСИЛЬНОЙ ГРУППЫ D456 В КАТАЛИТИЧЕСКОМ ДОМЕНЕ: СТРУКТУРНЫЙ И ЭЛЕКТРОСТАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ. Качалова Г.С., Юнусова А.К., Артюх Р.И., Перевязова Т.А., Железная Л.А., Атанасов Б.П.	18

РЕНТГЕНДИФРАКЦИОННЫЕ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НАНОСТРУКТУРНОГО МЕХАНИЗМА МОДИФИКАЦИОННОЙ АДАПТАЦИИ. Вазина А.А., Васильева А.А., Васильченко В.А., Забелин А.В., Кваша М.С., Корнеев В.Н., Кулипанов Г.Н., Ланина Н.Ф., Подпрятков С.Е., Подпрятков С.С., Шелестов В.М., Патон Б.Е.	19
СИНХРОНИЗАЦИЯ ВАРИАЦИЙ РИТМА СЕРДЦА ЧЕЛОВЕКА И ВЕКТОРА ГМП В МИЛЛИГЕРЦОВОМ ДИАПАЗОНЕ НА РАЗНЫХ ФАЗАХ МАГНИТНОЙ БУРИ. Зенченко Т.А., Станкевич А.А.	21
НЕУНИЧТОЖИМЫЙ РАЗБРОС РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗМЕРЕНИЙ ПРОЦЕССОВ ЛЮБОЙ ПРИРОДЫ, КАК ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ МЕТРИКИ ПРОСТРАНСТВА-ВРЕМЕНИ. Шноль С.Э.	22
ГЛАДКОМЫШЕЧНЫЙ ТИТИН ФОРМИРУЕТ IN VITRO РАЗЛИЧНЫЕ ТИПЫ АМИЛОИДНЫХ АГРЕГАТОВ. Якупова Э.И., Шумейко С.А., Бобылёва Л.Г., Слядовский Д.А., Вихлянцев И.М., Бобылёв А.Г.	23
ПОВЫШЕННЫЙ АУТОЛИЗ μ-КАЛЬПАИНА В СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦАХ ХРОНИЧЕСКИ-АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС. Грицына Ю.В., Уланова А.Д., Салмов Н.Н., Бобылев А.Г., Вихлянцев И.М.	24
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ И ФОТОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БАКТЕРИОРОДОПСИН-СОДЕРЖАЩИХ СИСТЕМ. Дружко А.Б., Дюкова Т.В., Пирутин С.К.	25
ПАМЯТЬ И СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ. Асланиди К.Б.	26
МОРФОЛОГИЯ ДЕНДРИТОВ МАУТНЕРОВСКИХ НЕЙРОНОВ ЗОЛОТОЙ РЫБКИ В УСЛОВИЯХ МОНОКУЛЯРНОЙ ДЕПРИВАЦИИ: ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДА TSKY. Михайлова Г.З., Штанчаев Р.Ш., Безгина Е.Н., Крамарова Л.И.	27
КАК И ДЛЯ ЧЕГО ГЕНЕРИРУЕТСЯ ТЕТА-РИТМ В ГИППОКАМПЕ? СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ И НОВАЯ МОДЕЛЬ ФОРМИРОВАНИЯ ТЕТА-РИТМА. Мысин И. Е., Кичигина В.Ф. ...	28
ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРНЫХ ПЕРЕСТРОЕК В НЕРВНЫХ КЛЕТКАХ ЖИВОТНЫХ ВО ВРЕМЯ ЗИМОВКИ НА МОДЕЛИ МАУТНЕРОВСКИХ НЕЙРОНОВ РЫБ. Санталова И.М., Михеева И.Б., Пенькова Н.А.	29
ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ НА ПРОЦЕССЫ ПАМЯТИ. Архипов В.И., Першина Е.В., Савина Т.А., Левин С.Г.	31

НЕЛИНЕЙНЫЕ ПРОЦЕССЫ В БИОСИСТЕМАХ: САМООРГАНИЗУЮЩАЯСЯ УСТОЙЧИВОСТЬ

Иваницкий Г.Р., Деев А.А., Крамарова Л.И., Семенова Г.А., Тараховский Ю.С., Хижняк Е.П.,
Хижняк Л.Н., Хусаинова Р.С., Цыганов М.А.

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия.
E-mail: ivanitsky@iteb.ru

Показано, что в биосистемах для повышения их устойчивости задействована как структура, так и динамика пространственно – временной подвижности на всех девяти иерархических уровнях организации живых систем. Задача исследований состоит в том, чтобы выбрать математический язык и создать общую теорию устойчивости биосистем, которой пока не существует. Исследования в 2017 году были направлены на решение двух подзадач. Первая: изучить на разных биообъектах устойчивость биосистемы, а, следовательно, и функциональную активность, определяемую структурой элементов, из которых она собрана. На структуру можно влиять эндогенными и экзогенными способами. [1] Чтобы влиять, нужно знать локальные мишени, реагирующие на воздействия с минимальной интенсивностью. На примере диацилфосфатидилхолина методами термодинамики были исследованы фазовые переходы в двухслойных системах из низкотемпературной фазы геля в высокотемпературную. Проведено сравнение этих переходов при изотемпературных режимах и изобарометрических. Были определены обменные операции при фазовых переходах, вызываемых изменением температуры, и при фазовых переходах, вызываемых изменением давления. Показано, что при одновременном изменении температуры и давления кинетики переходов сильно зависит от длины цепочек [2]. На растительных клетках были изучены изменения структуры под действием тяжелых металлов (свинец, селен и их комбинации) [3]. Изучено влияние белковых амилоидов на механизмы памяти и её изменение при введении фуллеренов C₆₀ [4]. Рассмотрена роль флавоноидов и их металлокомплексов в организации биологических мембран и белков [5]. На примере ранней диагностики ревматоидного артрита показано, что современные матричные инфракрасные приборы позволяют эффективно определять кинетику изменения структуры на ранних стадиях процесса [6]. Помимо структуры для динамического восстановления устойчивости биосистем необходимо изучить динамику восстановления устойчивости при взаимодействии разных систем иерархических уровней. Нужно создать полную классификацию динамических фазовых портретов восстановления устойчивости биосистем. Такая классификация позволит в перспективе создать общую теорию устойчивости. Первые попытки такой классификации были предприняты в нашей лаборатории в 2012 году. На примере различных форм ГТФ-фазы было показано, что существуют, по крайней мере, 64 топологии возможных кинетических взаимодействий [7, 8]. По-видимому, в основе поиска устойчивости биосистемой лежит дуализм: либо повышение шумовой компоненты динамики с целью найти устойчивость и уложиться в характеристическое время, либо перейти в режим метаморфозы, т.е. радикального изменения поведения. Если устойчивость не будет найдена, то система погибнет [9].

Список литературы:

1. Ananjeva N.B., Uteshev V.K., Orlov N.L., Ryabov S.A, Gakhova E.N., Kaurova S.A., Kramarova L.I., Shishova N.V, and Browne R.K. et all. Russian Journal of Herpetology, 24(4) 1–17 (2017)
2. S. Potekhin, R. Khusainova Biophysical Chemistry 227, 29–33 (2017)
3. Galina A. Semenova, Irina R. Fomina et all. Journal of Plant Physiology 219 37–44 (2017)

4. Rita Gordon, Igor Podolski, Ekaterina Makarova, Alexander Deev et all. *J. Alzheimer's Disease*, 58, 711–724 (2017)
5. Kim Y.A., Tarahovsky Y.S et all. *Int J Biol Macromol*, 104(Pt A), 631–637 (2017)
6. Л.Н. Хижняк, О.А. Борисова, Е.П. Хижняк, Г.Р. Иваницкий, А.А. Хадарцев *Вестник новых медицинских технологий*, 4, 137–143 (2017)
7. Nikonova E., Tsyganov M.A., Kolch W., Fey D. and Kholodenko B.N. *Molecular BioSystems*, 9(10), 2454-2462 (2013)
8. Zemskov E.P., Tsyganov M.A., Horsthemke W. *Physical Review E*, 95, 012203-(1–9) (2017)
9. Иваницкий Г.Р. // *Успехи физических наук*, 187(7) 757–784 (2017)

МОДЕЛИРОВАНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ ДОЛГОЖИВУЩИХ АКТИВНЫХ ФОРМ БЕЛКОВ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИХ ГЕНЕРАЦИЮ ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА, ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ТЕПЛООВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И ГЕЛИЙ-НЕОНОВОГО ЛАЗЕРА

Емельяненко В.И.^{1,2}, Брусков В.И.^{1,3}, Иванов В.Е.¹, Усачева А.М.¹, Черников А.В.¹

¹Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия;

²Институт биологического приборостроения РАН, Пущино, Россия;

³Пущинский государственный естественно-научный институт, Пущино, Россия.

E-mail: bruskov_vi@rambler.ru

Ранее в наших работах было показано, что при умеренном тепловом воздействии и резонансном низкоинтенсивном излучении гелий-неонового лазера при 632,8 нм в растворах белков крови – сывороточного альбумина и гамма-глобулина – в присутствии кислорода образуются как активные формы кислорода (АФК – синглетный кислород, гидроксильные и гидроперекисные радикалы), так и долгоживущие активные формы белков (ДАФБ) с временем полужизни около четырех часов. Было установлено, что эти процессы приводят к образованию пероксида водорода в зависимости от концентрации кислорода и белка в водном растворе в результате возбуждения кислорода с переходом его в синглетное состояние. Экспериментальные зависимости наблюдаемой концентрации пероксида водорода в присутствии белка после воздействия тепла и лазера описаны математической моделью на основе схемы последовательного изменения состояний ДАФБ. Получено хорошее соответствие экспериментальных данных и математической модели. Определены кажущиеся эффективные константы равновесия и рассчитаны концентрационные зависимости промежуточных состояний ДАФБ, ведущие к длительной генерации пероксида водорода. Получены значения констант скоростей и концентрационные зависимости разных состояний ДАФБ от времени после окончания электромагнитного воздействия. Рассмотрены молекулярные механизмы участия белков в генерации АФК в результате синглет-кислородного эффекта воздействия теплового и лазерного излучений на растворы белков. Анализ отдельных вкладов как теплового излучения, так и гелий-неонового лазера позволяет считать, что фундаментальные механизмы реакций, ведущих к образованию H_2O_2 в них, одинаковы.

В настоящее время в медицинской практике широко используются тепловые воздействия и излучение гелий-неонового лазера при физиотерапевтических лечебных процедурах. Однако, молекулярные механизмы их лечебного действия остаются невыясненными. Наши результаты позволяют предполагать, что это может быть обусловлено сигнально-регуляторной ролью образования ДАФБ и пероксида водорода, вызывающего стимуляцию защитных и репаративных систем в клетках организма. Однако, это возможно только при низкоинтенсивных и непродолжительных воздействиях. Поскольку при этом образуются высокореакционные радикальные продукты, как и при воздействии ионизирующего излучения, их высокие дозы будут приводить к повреждающим последствиям, аналогичным радиационному облучению. В результате возникает новая медико-биологическая проблема выработки научно обоснованных норм безопасности таких воздействий для людей, аналогичных Нормам радиационной безопасности. Эта проблема требует продолжения исследований действия этих излучений на биологические системы и процессы уже на клеточном, тканевом и организменном уровнях в связи с необходимостью обеспечения биобезопасности человека.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНО-ОРИЕНТИРОВАННЫХ МЕХАНИЗМОВ
СОСУЩЕСТВОВАНИЯ 2, 3 И 4 ВИДОВ, КОНКУРИРУЮЩИХ ЗА ОДИН
ОГРАНИЧЕННЫЙ РЕСУРС**

Калмыков Л.В.¹, Калмыков А.В.², Калмыков В.Л.³

¹Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия

²Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

³Институт биофизики клетки РАН, Пущино, Россия

e-mail: lev.kalmykov@gmail.com

Для исследования индивидуально-ориентированных механизмов сосуществования мы использовали нашу клеточно-автоматную модель с двумя видами, конкурирующими за один ограниченный ресурс при постоянных условиях среды, без трейдофов и коопераций, что позволило проверить принцип конкурентного исключения в идеальных условиях, то есть влияние внешних факторов на систему было исключено и виды имели нескомпенсированное отличие по приспособленности. В данной работе было показано, что два полных конкурента могут сосуществовать в этих условиях как при умеренном размножении, так и при агрессивном. Агрессивное размножение моделировалось гексагональной окрестностью клеточного автомата, то есть когда потомки одного индивида претендуют на все окружающие ресурсы. Умеренное размножение моделировалось триподной окрестностью. При такой окрестности потомки одного индивида претендуют только на половину окружающих ресурсов. В обоих случаях размножение конкурирующих видов происходит на гексагональном поле, что задает предельно плотную упаковку ячеек в пространстве. Влияние начального расположения индивидов на поле было исследовано методом Монте-Карло. Модель с двумя видами была последовательно расширена до трех и четырех конкурирующих видов в местообитаниях следующих размеров: 5x5, 10x10 и 50x50 ячеек. Было исследовано влияние стохастических флуктуаций на результат конкуренции в малых экосистемах. Для этого мы исследовали популяционную динамику, когда виды имели одинаковые характеристики в том числе и по приспособленности. В экосистеме размером 5x5 ячеек агрессивно размножающиеся виды сосуществовать не могли и происходило конкурентное исключение, а при 50x50 они сосуществовали и мало отличались по численности индивидов. На решетке 5x5 можно было наблюдать явление нейтрального генетического дрейфа из-за стохастических флуктуаций. Было исследовано влияние умеренного и агрессивного размножения на величину максимального различия по приспособленности, когда виды могли сосуществовать. Полученные результаты демонстрируют новые условия сосуществования полных конкурентов, которые ранее считались невозможными и дополнительно подтверждают новые формулировки принципа конкурентного сосуществования, предложенные нами ранее. Данные результаты актуальны для решения теоретических и практических проблем экологии, экономики и моделирования сложных динамических систем.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 16-31-00516 мол_а).

ОТ КЛЕТОЧНО-АВТОМАТНЫХ ИГР ДРЕВНЕГО МИРА К БУДУЩЕМУ WHITE-BOX МОДЕЛИРОВАНИЮ СЛОЖНЫХ СИСТЕМ

Калмыков Л.В.¹, Калмыков В.Л.²

¹Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия

²Институт биофизики клетки РАН, Пущино, Россия

e-mail: lev.kalmykov@gmail.com

Проблемой математического моделирования многоуровневых систем является тотальное преобладание непрозрачных моделей, затрудняющих понимание подлежащих механизмов. Ранее нами была продемонстрирована возможность создания прозрачных (white-box) моделей сложных систем с помощью клеточных автоматов. Считается, что идея клеточных автоматов появилась в середине прошлого века как основа создания универсальных вычислительных машин. Однако, использование клеточно-автоматного подхода для моделирования конкуренции было реализовано еще в древних настольных стратегических играх. Настольные игры моделируют реальные жизненные ситуации – военные действия, соревнования в скорости, конкуренцию за ресурсы. Самыми древними из известных в настоящее время стратегических игр на клеточном поле являются Сенет и Королевская игра Ур. Игра Сенет была изобретена в Древнем Египте более 5000 лет назад. Королевская игра Ур была изобретена в Шумере как минимум 4400 тысяч лет. В Древней Греции играли в петтейю на досках 6х6, 7х7, 8х8. До нас дошло множество образцов вазописи с изображением сцены, где Ахилл и Аякс играют в настольную игру, предположительно петтейю. В Древнем Риме была популярна игра латрункули (лат. «игра в солдатики») у которой было множество вариаций в правилах и размерах игрового поля. Первое упоминание об этой игре оставил древнеримский автор Варрон (116-27 до н. э.). В Скандинавии играли в хнефатафл на досках с нечетным количеством клеток размером от 7×7 до 19×19, а первые упоминания об этой игре относятся к третьему веку н. э. Шахматы были изобретены в Индии в 5-6 веке н. э. Перечисленные выше игры, шахматы, шашки, Го допустимо рассматривать как клеточные автоматы, так как у них есть поле из клеток, каждая клетка может находиться в конечном числе известных состояний, реализуются различные окрестности, есть начальный паттерн и на каждой итерации реализуется функция переходов между состояниями клеток по логическим правилам, которые могут включать вероятностный элемент. Обилие стратегических игр говорит о том, что человечество уже тысячи лет использует индивидуально-ориентированное (механистическое) моделирование при игровом моделировании поля военных действий. Перед создателями будущих систем искусственного интеллекта стоит задача формализации таких клеточно-автоматных правил моделирования реальных жизненных ситуаций, которые позволят передать компьютерам решение самых сложных практических задач.

Работа частично выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 16-31-00516 мол_а).

МОДЕЛЬ УНИВЕРСАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ УТРАИВАЮЩИХСЯ ПЕРИОДОВ

Коломбет В.А.

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия.

e-mail: v.kolombet@rambler.ru

УСУП – универсальная система утраивающихся периодов $T_{k,m}$ (рис. 1). Она простирается от планковского масштаба времени до космологического. Значения $T_{k,m}$ с большой точностью описаны эмпирической формулой Петца (S.J. Puetz): $T_{k,m}/T_0 = 3^k/2^m$.

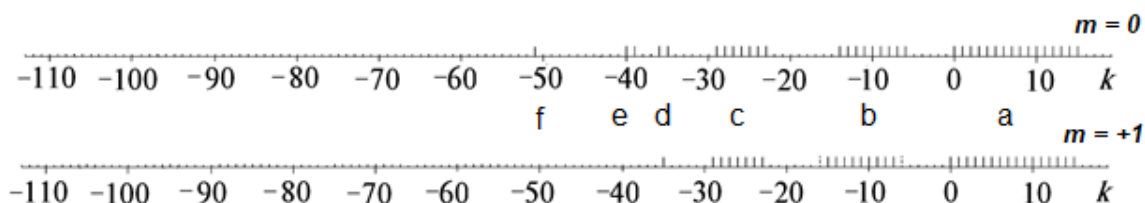


Рис. 1. Периоды $T_{k,m}$, найденные S.J.Puetz et al (a), А.Т. Бондарем в ИБФ (b) и нами в ИТЭБ РАН (c ÷ f).

Мы нашли особенность значений периодов при $k=2^s$ при $s=1 \div 7$. Эти удвоения в УСУП связывают между собой узловые этапы процессов, происходящих во всем диапазоне масштабов периодов. Точно такая же регулярность удвоений и утроений есть в структуре треугольника Серпинского (ТС), широко известного фрактала (рис. 2), поэтому мы выбрали ТС в качестве пробной модели УСУП (см. рис. 3 и 4).

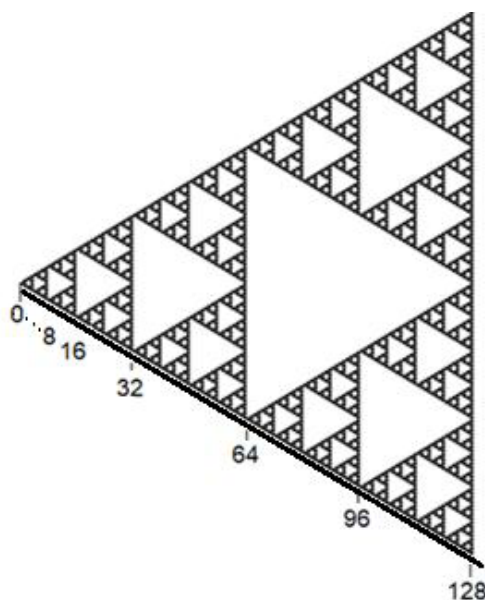


Рис. 2. Треугольник Серпинского и ось числа утроений периода УСУП. Топологическая размерность ТС равна единице, то есть, ТС – это такой же одномерный объект, как время (как длительность периода). Размерность Хаусдорфа-Безиковича у ТС равна 1.585.

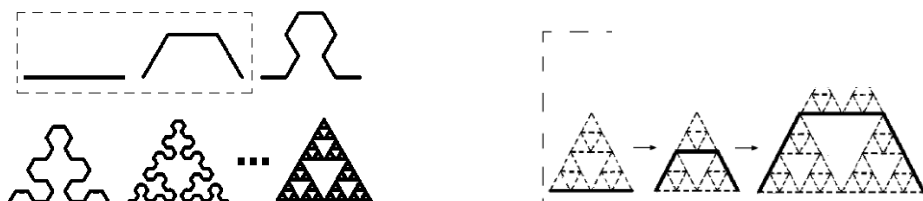


Рис. 3. Слева - формирование ТС. Итерации удлиняют линию как $\sim(3/2)^k$. Габариты ТС ограничены.

Справа - цикл работы гипотетического триплетора, действующего в планковском масштабе и, в конце концов, приводящего к наблюдаемой УСУП. Заключительным этапом цикла работы триплетора оказался этап удвоения размеров. Периоды в этом случае увеличиваются как 3^k , т.е. по закону Петца.

Здесь же возникает объяснение филологического смысла второго параметра формулы Петца: $|m|$ – это количество мутаций, ошибок в работе триплетора (рис. 4).

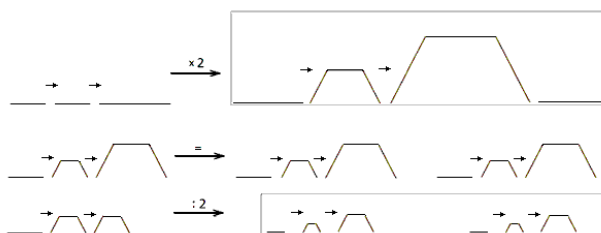


Рис. 4. Два варианта ошибок в цикле работы триплетора: пропуск этапа утроения (верхний ряд, $m < 0$) и пропуск этапа удвоения (нижний ряд, $m > 0$).

При исследовании проявлений УСУП в механизме зрения человека мы обнаружили даже 11-ю серию УСУП (см. рис. 5), т.е. существуют, в частности, серии, в истории которых уже произошло 11 мутаций, каждая из которых вдвое укоротила процесс утробения периода УСУП. Зрение птиц подчиняется тем же закономерностям (рис. 6).

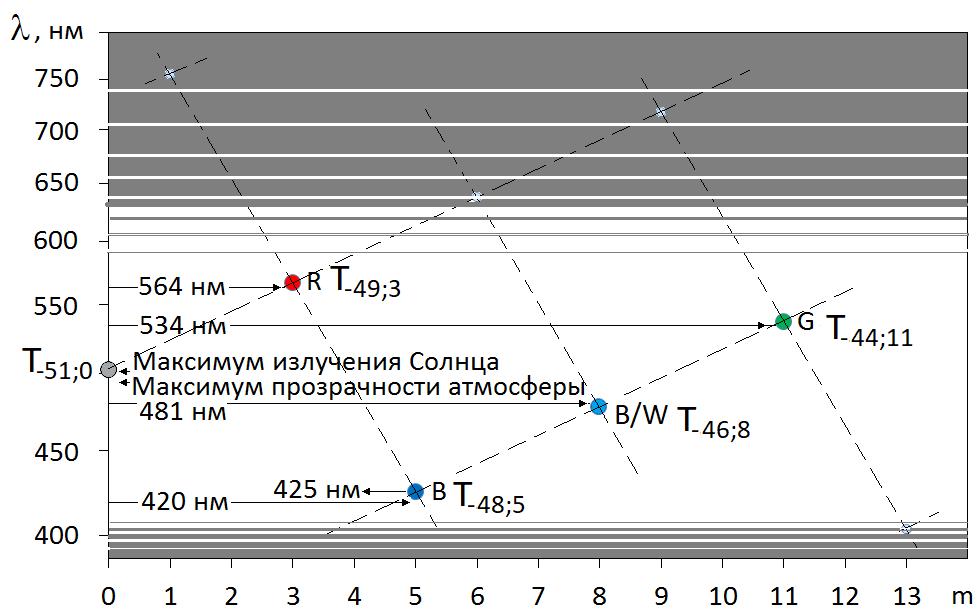


Рис. 5. Соответствие узлам сети Петца максимумов спектров всех фотопигментов глаза человека. Значению при $m = 0$ отвечает родопсин палочек и сумеречное зрение, значениям $m = 3, 5$ и 11 – красный, синий и зеленый иодопсины колбочек и трихроматическое зрение, а значению $m = 8$ отвечает меланопсин фоточувствительных нервных клеток сетчатки, позволяющий отличать свет от тьмы; (он отвечает за биоритм смены сна и бодрствования).

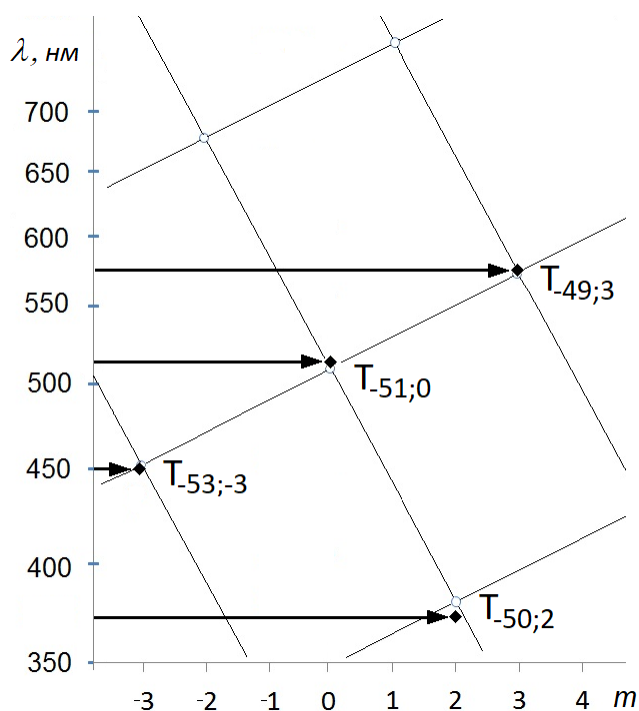


Рис. 6. Соответствие максимумов фоточувствительности всех четырех фотопигментов тетрахромного зрения птиц узлам сети Петца. Обращает на себя внимание узел, расположенный в отрицательной области параметра m (при $m = -3$). Он соответствует опережающей серии утраивающихся периодов УСУП, т.е. трем

Теоретическая и экспериментальная биофизика' 18

мутациям пропуска утробия в циклах работы триплекатора. Палочковому зрению птиц отвечает точка при $m = 0$, $\lambda = 504$ нм. Информации о длине волны для фоточувствительных нервных клетках глаз птиц пока ещё нет, наше предсказание: $\lambda = 450$ нм.

ПРЕЛОМЛЕНИЕ АВТОВОЛН В БИОЛОГИЧЕСКИХ ВОЗБУДИМЫХ СРЕДАХ В СРАВНЕНИИ С ПРЕЛОМЛЕНИЕМ СВЕТА: ОТЛИЧИЯ И АНАЛОГИ

Морнев О.А.

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия.

e-mail: mornev@mail.ru

Обсуждаются закономерности преломления автоволн возбуждения на границах раздела однородных областей кусочно-однородной возбудимой среды с различными значениями удельной внутриклеточной проводимости.

Как правило, автоволны возбуждения, сталкивающиеся друг с другом и непроводящими препятствиями, гаснут (аннигилируют); отражение отсутствует также и при преломлении автоволн на проницаемых для электродиффузионных потоков границах, разделяющих однородные области возбудимой среды. Последний факт, а также физика электродиффузии определяют вид закона преломления автоволн, который, как показано автором, даётся не общеизвестным «правилом синусов», управляющим преломлением света, а «правилом тангенсов» $\operatorname{tg} \Psi_1 / \operatorname{tg} \Psi_2 = c_1^2 / c_2^2$, где Ψ_1 и Ψ_2 – углы падения и преломления, c_1 и c_2 – константы, являющиеся значениями стационарных скоростей автоволн в однородных областях среды. «Правило тангенсов» является универсальным: оно выполняется как при нестационарной эволюции преломляющейся автоволны возбуждения, так и в стационарном режиме, когда падающая и преломленная компоненты автоволны движутся с постоянными скоростями, сохраняя свою геометрию и постоянные значения углов падения/преломления. Простейший случай стационарного режима соответствует преломлению кусочно-плоской автоволны возбуждения, плоские компоненты которой – падающая и преломленная – движутся с различными стационарными скоростями в двух полубесконечных однородных областях возбудимой среды, примыкающих друг к другу по плоской/прямолинейной границе раздела. Анализ показывает, что в этом случае углы падения и преломления, удовлетворяя «правилу тангенсов», устанавливаются на значениях $\Psi_1 = \operatorname{arctg}(c_1/c_2)$, $\Psi_2 = \operatorname{arctg}(c_2/c_1)$. Отметим, что две последних формулы совпадают с выражениями, описывающими в световой оптике эффект Брюстера – эффект отсутствия отражения при преломлении луча света, который падает на границу раздела двух прозрачных сред, будучи поляризован в плоскости падения; в этом случае c_1 и c_2 в формулах суть скорости света, а Ψ_1 определяет угол падения луча (угол Брюстера), при котором наблюдается эффект. Из сделанного замечания следует, что безотражательное преломление стационарно движущейся кусочно-плоской автоволны может трактоваться как автоволновой аналог оптического эффекта Брюстера.

**ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕКТРА ПЕРИОДОВ ВО ВРЕМЕННЫХ РЯДАХ
ХЕМОЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ ПЛАНАРИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛОКАЛЬНОГО
ФРАКТАЛЬНОГО АНАЛИЗА МЕТОДОМ ВСЕХ СОЧЕТАНИЙ**

Панчелюга В.А.¹, Панчелюга М.С.¹, Тирас Х.П.¹, Новиков К.Н.²

¹Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия;

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

e-mail: panvic333@yahoo.com

В работе [1] нами был разработан локальный фрактальный анализ шумоподобных временных рядов методом всех сочетаний (МВС-метод). Данный метод характеризуется рядом следующих свойств: 1) локальность; 2) инвариантность относительно линейных преобразований (сдвиги, растяжения, зеркальные отражения); 3) инвариантность относительно перестановок внутри отрезка временного ряда на основе которого вычисляется фрактальная размерность. Последнее свойство является отличительной особенностью МВС-метода, придающей ему ряд уникальных свойств, основным из которых является возможность вычисления фрактальной размерности на основе коротких (30-60 точек) отрезков временных рядов с высокой точностью.

Применение МВС-метода для анализа большого массива временных рядов флуктуаций скорости α -распада позволило найти спектр периодов в диапазоне 1-115 мин, которые с хорошей точностью совпадают с периодами собственных колебаний Земли (классическими и т.н. сейсмогравитационными или длинноволновыми). Также была показана универсальность найденного спектра: периоды, найденные во временных рядах флуктуаций в системах различной природы (физических, химических, биологических) всегда совпадали с соответствующей частью найденного нами спектра [2].

В настоящей работе было выполнено МВС-анализ временных рядов хемолюминесценции планарий *Dugesia (Girardia) tigrina*. Для измерения люминесценции использовали хемилюминометр Биотокс-7А 2М (АНО «Инженерный центр – экология», Россия), оснащенный фотоумножителем 9750QB/1 (9750QB/1, EMI Electronics LTD, Middlesex, UK) с областью спектральной чувствительности в диапазоне 380–710 нм. Найденный в результате МВС-анализа спектр периодов сравнивался со спектром, описанным в работе [2]. Проведенное сравнение показало хорошее совпадение соответствующих периодов обоих спектров. Полученный результат дает дополнительное подтверждение вывода об универсальности спектра периодов впервые описанного в работе [2]

Работа выполнялась при финансовой поддержке осуществляемой в рамках договоров №08/14, № 4/2016 и № 09/17.

ЛИТЕРАТУРА

1. Панчелюга В.А., Панчелюга М.С. Фрактальная размерность и гистограммный метод: методика и некоторые предварительные результаты анализа шумоподобных временных рядов // *Биофизика*, том. 58, вып. 2, 2013, с. 377-384.
2. Панчелюга В.А., Панчелюга М.С. Локальный фрактальный анализ шумоподобных временных рядов методом всех сочетаний в диапазоне периодов 1-115 мин // *Биофизика*, том. 60, вып. 2, 2015, 395-410.

СТРУКТУРИРУЮЩАЯ РОЛЬ ФЛАВОНОИДОВ И ИХ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ В ОРГАНИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН И БЕЛКОВ

Тараховский Ю.С.¹, Ким Ю.А.², Гайдин С. Г.², Кузнецова С.М.¹

¹Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия;

²Институт биофизики клетки РАН, Пущино, Россия.

e-mail: tarahov@rambler.ru

Флавоноиды – это природные полифенольные соединения, присутствующие в овощах и фруктах, входящих в ежедневный рацион человека. Присутствие флавоноидов в организме важно для поддержания здоровья, поскольку флавоноиды проявляют противовоспалительные, антибактериальные, противовирусные свойства, могут служить для профилактики канцерогенных, нейродегенеративных и сердечнососудистых заболеваний[1]. Ранее нами было показано, что флавоноиды способны влиять на формирование фибрилл коллагена из мономерных единиц этого белка [2]. Далее мы исследовали влияние флавоноидов, отличающихся числом гидроксильных групп в В-кольце на формирование фибрилл коллагена. Была обнаружена корреляция между числом гидроксильных групп, липофильностью молекул и их способностью влиять на формирование фибрилл. Молекулы с меньшим числом гидроксильных групп (флаван и кемпферол) были более липофильны и ускоряли формирование фибрилл, тогда как молекулы с большим числом гидроксильных групп (кверцетин и мирицетин) были более гидрофильны и препятствовали формированию фибрилл. Молекулярное моделирование позволило предположить важную роль липофильности В-кольца в способности исследованных флавоноидов ускорять формирование фибрилл коллагена [3].

Далее мы исследовали влияние ряда различных фенольных соединений, имеющих структуру В-кольца флавоноидов и содержащих различное количество гидроксильных групп в молекуле (фенол, резорцин, пирогаллол), на кинетику процесса образования фибрилл коллагена. Ускоряющая способность фенолов по отношению к процессу образования фибрилл усиливалась в ряду фенол<пирокатехин<пирогаллол и была пропорциональна количеству гидроксильных групп в молекуле. Феномен ускорения процесса образования фибрилл может объясняться способностью фенолов формировать водородные связи с аминокислотными остатками полипептидных цепей коллагена, облегчая их взаимодействие между собой [4].

Было обнаружено, что флавоноиды кверцетин, тексифолин, катехин и морин при взаимодействии с катионами двухвалентного железа способны вызывать агрегацию липосом из фосфатидилхолина. В присутствии катионов кальция процесс агрегации усиливается, происходит слияние малых липосом и образуются гигантские липосомы. Мы предполагаем, что металлокомплексы флавоноидов способны образовывать мостики между бислоями фосфолипидов, а катионы кальция способствуют процессам слияния липосом. Аналогичные мостики могут образовываться также между молекулами белков, способствуя образованию белковых комплексов и фибриллярных белковых структур.

1. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С., Музафаров Е.Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Пущино, Изд. «Sinchrobook», 2013. Монография: 308 стр.
2. Тараховский Ю.С., Селезнева И.И., Васильева Н.А., Егорочкин М.А., Ким Ю.А. Ускорение фибриллообразования и температурная стабилизация коллагена в присутствии таксифолина (дигидрокверцетина). Бюлл. Эксперим. Биол. Мед., Т.44, № 12, С. 640-643, 2007.

3. Kim Y. A., Tarahovsky Y. S., Gaidin S.G., Yagolnik E. A., Muzafarov E. N. Flavonoids determine the rate of fibrillogenesis and structure of collagen type I fibrils in vitro. *Int.J.Biol.Macromol.* 2017, 104, 631-637.
4. Ким Ю.А., Гайдин С.Г., Тараховский Ю.С. Биофизика, 2018 (в печати).
Тараховский Ю.С, Ким Ю.А, Гайдин С. Г. Структурирующая роль флавоноидов в организации биологических мембран и белков. Лаборатория механизмов организации биоструктур

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ И ДИНАМИКИ ЭНДОЛИЗИНА T5 И ЕГО МУТАНТОВ

Кутышенко В.П.¹, Микулинская Г.В.², Егоров А.Е.¹, Прохоров Д.А.¹, Паскевич С.И.¹

¹ Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия;

² Филиал Института биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Пущино, Россия.

e-mail: kutyshenko@rambler.ru

Эндолизины – группа белков, кодируемых бактериофагами и разрушающие пептидогликан клеточной стенки грамотрицательной бактерии на конечной стадии литического цикла развития фага. Как правило, имеют пару доменов: один связывающий, для специфического связывания с клеточной стенкой, дугой – каталитический, обеспечивает гидролиз пептидогликана. Эндолизин T5 (EndoT5) – небольшой (15кД), однодоменный белок выполняет обе эти функции: связывается с субстратом и разрушает его, что приводит к гибели бактерий.

Актуальность: 1. Новый белок, выделенный нами, должен быть всесторонне охарактеризован. 2. Исследование молекулярных предпосылок для проектирования прототипов лекарственных препаратов против грамотрицательных патогенов.

Цели и задачи: 1. Как можно полнее исследовать свойства нового белка и его мутантов инструментально-аналитическими методами. 2. Разобраться в механизме работы молекулы фермента.

Калориметрические исследования позволили определить концентрации белка (>2мг/мл), при которых (EndoT5) плавиться как идеальный мономер, хотя в области физиологических температур могут быть использованы и более высокие концентрации. Третичная структура, полученная нами, позволила выявить аминокислоты, которые находятся вблизи активного центра фермента, состоящего из окружения 2-х ионов цинка и 1-ого иона кальция. Анализ позволил выделить ключевых соседей, по каждому из которых получили точечных мутантов (всего 7 образцов) и измерили их удельные активности. Наиболее активным является Endo T5 (исходный), все остальные мутации лишь ухудшают удельную активность, а мутация D130A – приводит к полной ее потере. Кроме того, были получены наборы 1H-ЯМР спектров для каждого мутанта при различных концентрациях в растворе ионов кальция или цинка при определенных значениях pH. Это позволило определить константы образования комплексов фермента с указанными ионами. С ионом кальция для EndoT5 константа составляет: при pH 4,1 – $0,969 \pm 0,0249$ мМ⁻¹, при pH 5,1 – $10,05 \pm 1,292$ мМ⁻¹, при pH 6,2 – $2,468 \pm 0,181$ мМ⁻¹. Для мутанта N115D, при pH 5,1 константа составила $2,12 \pm 0,082$ мМ⁻¹. Для mut-D130A: $0,4469 \pm 0,0106$ мМ⁻¹ при pH 4.1 и $1,3284 \pm 0,0596$ мМ⁻¹, при pH 5,1. Для mut-D130A была измерена константа образования комплекса с ионами цинка при pH 4.1, она оказалась равной 69 мМ⁻¹, что на два порядка больше, чем для кальция. При pH 5,1 константа образования уменьшается в двое и становится равной 35 мМ⁻¹. Получены также оценочные данные для константы образования с ионами цинка для EndoT5, которая оказалась более 250 мМ⁻¹. В спектрах ЯМР для других мутантов не наблюдалось изменений при повышении концентрации ионов кальция, поэтому удельные активности на уровне 200-300 единиц связаны исключительно с присутствием ионов цинка в молекуле EndoT5. Выводы: 1. Для высокой активности фермента необходимо присутствие ионов кальция, а вблизи активного центра аминокислот, обеспечивающих наличие заряженной группы, которую несет ее боковая цепь. 2. Мутант D130A обладает всем перечисленным, но активность отсутствует. Это может быть только в одном случае – остаток D130 является нуклеофильным центром.

**ГЛОБАЛЬНЫЕ КОНФОРМАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В НИКАЗЕ Bsp D6I,
ИНДУЦИРОВАННЫЕ УДАЛЕНИЕМ КАРБОКСИЛЬНОЙ ГРУППЫ D456 В
КАТАЛИТИЧЕСКОМ ДОМЕНЕ: СТРУКТУРНЫЙ
И ЭЛЕКТРОСТАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ.**

Качалова Г.С.^{2,3}, Юнусова А.К.¹, Артюх Р.И.¹, Перевязова Т.А.¹, Железная Л.А.¹, Атанасов Б.П.⁴

¹ Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия;

² Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, Россия;

³ Институт биохимии ФИЦ Биотехнологии РАН, Москва, Россия;

⁴ Институт органической химии с Центром фитохимии БАН, София, Болгария.

e-mail:

Никующие эндонуклеазы (далее, никазы) узнают в ДНК короткую последовательность нуклеотидов (сайт) и вносят разрыв (англ. nick) только в одну из цепей ДНК. Один из таких ферментов - никаза BspD6I - был найден нами в бациллярном штамме *Bacillus species D6*. Никазы представляют собой перспективные ферменты для целей генной терапии. В связи с этим важной задачей становится выяснение степени влияния различных аминокислотных остатков, входящих в каталитический центр никазы, на ее активность. Для этого была поставлена задача получения мутантных форм никазы и их изучение. Нами была определена пространственная структура одной из мутантных форм никазы (D456A) с разрешением 0.24 nm (PDB ID 5LHC). Установлено, что замена D456 на A456 является триггером структурных изменений в каталитическом C-концевом домене. В результате смещение E482 и поворот H449 на 110° в сторону N-концевого домена индуцируют конформационные изменения в N-концевом узнающем D1-субдомене, при этом центры тяжести C - и N - концевых доменов сближаются. Электростатические расчеты показали, что изменение электростатических взаимодействий для мутантной никазы наблюдается, предпочтительно, в N-домене и не затухают радиально от точки мутации, а имеют выделенное направление в сторону N-домена.

РЕНТГЕНДИФРАКЦИОННЫЕ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НАНОСТРУКТУРНОГО МЕХАНИЗМА МОДИФИКАЦИОННОЙ АДАПТАЦИИ

Вазина А.А.¹, Васильева А.А.¹, Васильченко В.А.², Забелин А.В.³, Кваша М.С.⁴, Корнеев В.Н.⁵, Кулипанов Г.Н.⁶, Ланина Н.Ф.¹, Подпрятков С.Е.³, Подпрятков С.С.³, Шелестов В.М.¹, Патон Б.Е.²

¹Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия;

²Институт электросварки им. Е.О. Патона НАН Украины, Киев;

³НИЦ «Курчатовский институт», Москва;

⁴Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины, Киев;

⁵Институт биофизики клетки РАН, Пущино, Россия;

⁶Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН, Новосибирск, Россия.

e-mail: vazina@mail.ru

В докладе представлен обзор рентгендифракционных и флуоресцентных исследований на основе использования синхротронного излучения накопителей ВЭПП-3 (Новосибирск), «Сибирь-2» (Москва) и ESRF (Гренобль). В качестве объектов исследования использованы муцины ЖКТ и покровные ткани животных и человека. Ранее нами на образцах высококонцентрированного геля дуоденального сока собаки в малоугловой области от 10 до 0.4 нм зарегистрировано около 10 четких тонких дифракционных колец с основным периодом 4.65 нм; дифракционные рефлексы атрибутированы нами к высокой наноструктурной упорядоченности протеогликановых компонентов и обусловлены спиральной упаковкой олигосахаридных цепей, ковалентно присоединенных к белковому кору в процессе посттрансляционной модификации в аппарате Гольджи.

Экспериментально обнаружено, что период 4.65 (± 0.15) нм является наноструктурным инвариантом протеогликанов в широком эволюционном ряду – от млекопитающих до беспозвоночных, насекомых и бактериальных систем. Выявлена корреляция между интегральной интенсивностью дифракционных линий и элементарным содержанием в ткани. Показано, что наноструктурная упорядоченность может быть обратимо трансформирована катионами металлов и хелатирующими агентами. Эти исследования открыли широкую перспективу сравнительных дифференциальных исследований наноструктурной динамики ткани в различных физиологических состояниях, включая онкологическую патологию. Обратимость взаимодействия протеогликанов с катионами является наноструктурным фактором, обеспечивающим модификационную адаптацию – мгновенный отклик живого организма на изменение внешней среды, в отличие от генетической адаптации, которая отражает эволюционную изменчивость в ответ на селективное давление окружающей среды.

Для моделирования воздействий среды использована методика тканесохраняющей высокочастотной электрохирургической сварки мягких живых тканей, успешно используемая в клинической медицине. Выявлен уникальный феномен «рождения» наноструктурной упорядоченности в биологических тканях под влиянием ВЧ-сварки: рентгенограммы сварных швов ткани буквально «набиты» острыми рефлексами с периодичностью, характерной для межклеточного матрикса. Изменения дифракционных картин интерпретированы на основе анализа физических явлений, сопровождающих процесс перестройки в протеогликановом каркасе ткани под синергическим воздействием различных параметров сварки: происходит увеличение концентрации рассеивающих компонентов за счет холодного парообразования при акустическом возбуждении участка ткани между электродами.

Функциональный механизм наноструктурной динамики протеогликанового каркаса следует рассматривать в рамках статистической физики сетчатых полимеров,

термодинамические свойства которых гораздо более чувствительны к числу сшивок, чем к их химической природе; особенно чувствительна к количеству сшивок температура плавления.

СИНХРОНИЗАЦИЯ ВАРИАЦИЙ РИТМА СЕРДЦА ЧЕЛОВЕКА И ВЕКТОРА ГМП В МИЛЛИГЕРЦОВОМ ДИАПАЗОНЕ НА РАЗНЫХ ФАЗАХ МАГНИТНОЙ БУРИ

Зенченко Т.А., Станкевич А.А.

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия.
e-mail: zench@mail.ru

Ранее нами было обнаружено, что в спектрах вариаций сердечного ритма здоровых людей и компонент вектора геомагнитного поля в частотном диапазоне 0.5-5 мГц (от 3 до 30 минут) [1] не только наблюдаются близкие по величине периоды, но и приблизительно совпадают моменты их возникновения и исчезновения, т.е. наблюдается эффект биогеофизической синхронизации, или, другими словами, эффект тонкой динамической подстройки физиологического ритма к близким по величине частотам, присутствующим в данный момент в вариациях вектора геомагнитного поля. Подавляющее число наблюдений было проведено в геомагнитно-спокойные периоды, которые характеризуются определенным устойчивым спектром колебаний, имеющих планетарный характер (геомагнитные пульсации Pulsation Continuous, Pc-5).

Целью данной работы было исследовать степень синхронизации биологического и геофизического ритма в зависимости от состояния окружающей среды, в частности, на различных фазах магнитных бурь. Мы проанализировали результаты 24-х серий наблюдений, произведенных в разные фазы трех планетарных магнитных бурь с внезапным началом. Было обнаружено, что в период внезапного начала бури, а также на фазе восстановления наблюдается очень хорошее совпадение спектральных компонент, представленных в вейвлет-спектрах геофизического и биологического временных рядов (4 из 4х и 8 из 10 случаев соответственно).

В то же время серии наблюдений, произведенные в периоды главной фазы магнитной бури, показали, что представленные в двух рядах периоды колебаний различаются (не обнаружено совпадений ни в одном из 4 случаев наблюдений). В периоды, непосредственно предшествующие внезапному началу бури степень синхронизации оказалась близка к полученной нами ранее в геомагнитно-спокойных условиях (совпадающие периоды наблюдали в 3х из пяти серий наблюдений).

В данном исследовании впервые было выполнено разделение степени выраженности эффекта биогеофизической синхронизации не по общему уровню геомагнитной активности в период проведения измерений (геомагнитно-спокойные или возмущенные периоды), а по фазам магнитной бури (при этом в различные фазы бури величина Кр-индекса геомагнитной активности может быть одинаковой). Полученные результаты впервые объясняют известное в гелиобиологии явление увеличения числа сердечно-сосудистых катастроф в течение двух-трех дней после момента начала магнитной бури [2,3], когда и наблюдается наибольшая выраженность эффекта биогеофизической синхронизации.

1. Т.А. Zenchenko, А.А. Medvedeva, N.I. Khorseva, Т.К. Breus. Synchronization of Human Heart Rate Indicators and Geomagnetic Field Variations in the Frequency Range of 0.5–3.0 MHz. *Izvestiya, Atmospheric and Oceanic Physics*, 2014, Vol. 50, No. 7, pp. 736–744.
 2. Бреус Т.К., Рапопорт С.И., Магнитные бури – медико-биологические и геофизические аспекты. – Из-во «Советский спорт», 2003 г. – 192 с.
- Бреус Т.К., Баевский Р.М., Фунтова И.И., Никулина Г.А., Алексеев Е.В., Черникова А.Г.
Влияние возмущений геомагнитного поля на реакцию адаптивного стресса у космонавтов. // *Космические исследования*, 2008. Т. 46, № 4, С. 378-383

НЕУНИЧТОЖИМЫЙ РАЗБРОС РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗМЕРЕНИЙ ПРОЦЕССОВ ЛЮБОЙ ПРИРОДЫ, КАК ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ МЕТРИКИ ПРОСТРАНСТВА-ВРЕМЕНИ.

Шноль С.Э.

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия.

После трудов Галилея и Ф.Бекона, при достижении все более высокого методического совершенства измерений, препятствием научного прогресса становится «неуничтожимый «разброс результатов измерений», полагаемый «случайным». Для преодоления этого препятствия Паскалем, Ферма, ДеМуавром, Гюйгенсом, Бернулли, ... Гауссом.... Колмогоровым... и др. была создана Теория Вероятностей и впоследствии разработаны «статистические» методы обработки результатов измерений (Пирсон, ...), основанные на «вероятностном усреднении» и нивелировке случайных отклонений при *оптимально большом числе* измерений. Однако эта обработка сопровождается с потерей детальных знаний об изучаемых предметах.

В наших работах, разработанным нами «гистограммным методом, показано, что неуничтожимый разброс результатов измерений не случаен, а является закономерным следствием суточного и орбитального вращения Земли и других небесных тел, движения в анизотропном и неоднородном пространстве, заполненном «сгущениями» и «разрежениями» гравитационного поля. (см. также работы Ю.В.Баркина, Ю.Н.Авсюка) ... – Эти «сгущения» и «разрежения» определяют форму гистограмм, построенных *по «оптимально малым» числам* результатов измерений. В формах гистограмм содержится космофизическая информация о взаиморасположении и движении небесных тел. Формы гистограмм – «лики времени» – зависят только от природы времени и не зависят от природы измеряемого процесса – (они одинаковы при измерениях альфа-распада и броуновского движения, флуктуаций интенсивности света, шумов в электронных схемах, скоростей химических и биологических процессов, при реализации компьютерных программ «Генераторы случайных чисел»). Гравитационное поле не экранируется – формы гистограмм могут быть ориентирами в задачах навигации в космических экспедициях.

1. Шноль С.Э. «Космофизические факторы в случайных процессах». Изд. Svenska Fisikarkivet, Stockholm, 2009. 388 стр. Ред. Д.Д.Рабунский http://www.ptep-online.com/index_files/books.html <http://sfa.ptep-online.com/>
2. Shnoll S.E., I.A.Rubinstein S.N. Shapovalov, A.A.Tolokonnikova, V.A.Shlektaryov, V.A. Kolombet, M.N. Kondrashova On the similarity of ^{239}Pu α -activity histograms when the angular velocities of the Earth diurnal rotation, orbital movement and rotation of collimators are equalized 232.
3. Шлекарев. В.А., Шноль С.Э., патент на полезную модель № 175037. «Установка для имитации в наземной лаборатории движения и ориентации в пространстве искусственных спутников Земли».

ГЛАДКОМЫШЕЧНЫЙ ТИТИН ФОРМИРУЕТ IN VITRO РАЗЛИЧНЫЕ ТИПЫ АМИЛОИДНЫХ АГРЕГАТОВ

Якупова Э.И.¹, Шумейко С.А.¹, Бобылёва Л.Г.¹, Слядовский Д.А.^{1,2}, Вихлянцев И.М.^{1,2}, Бобылёв А.Г.^{1,2}

¹Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пушкино, Россия;

²Пушкинский государственный естественно-научный институт, Россия.

e-mail: yakupova.mira@mail.ru

С помощью электронной микроскопии показано, что гладкомышечный титин формирует аморфные агрегаты в следующих растворах: 0,15 М глицина, рН 7,0-7,5 (ГМТ(Гли)-агрегаты) и 200 мМ КСl, 10 мМ имидазола, рН 7,2-7,4 (ГМТ(КСl)-агрегаты), амилоидная природа которых подтверждена методом рентгеновской дифракции. По данным атомно-силовой микроскопии наблюдались различия в морфологии агрегатов титина: ГМТ(Гли)-агрегаты представляли собой ветвящиеся нити, состоящие из сферических агрегатов диаметром ~300-500 нм и высотой до 35 нм; ГМТ(КСl)-агрегаты формировали структуру, напоминающую губку, состоящую из белковых нитей высотой 8-10 нм. Методом динамического светорассеяния (ДЛС) не обнаружено различий в скорости образования обоих типов агрегатов титина. Различия наблюдались лишь в способности к дезагрегации, которые, по данным ДЛС, выявлены только у ГМТ(КСl)-агрегатов. Оба типа агрегатов имели отличия в способности связывать краситель тиофлавин Т. Показано, что уровень флуоресценции тиофлавина Т был значительно выше (в ~3 раза) в присутствии ГМТ(Гли)-агрегатов по сравнению с таковым у ГМТ(КСl)-агрегатов. Причина морфологических отличий, а также разной способности двух типов агрегатов титина связываться с тиофлавином Т, может заключаться в структурных различиях. Такое заключение сделано на основании данных, полученных при помощи рентгеновской дифракции: ГМТ(КСl)-агрегаты имели более диффузный рефлекс (8,19-12,69 Å) по сравнению с ГМТ(Гли)-агрегатами (8,24-11,68 Å). Данный рефлекс показывает расстояние между β-листами, в связи с чем можно предположить, что ГМТ(Гли)-агрегаты являются более упорядоченными [1].

Процессы агрегации/деагрегации молекул титина, наблюдаемые нами in vitro в случае ГМТ(КСl)-агрегатов, могут иметь функциональное значение in vivo. Нельзя исключить, что агрегация доменов в мышечных клетках может играть защитную роль, которая заключается в противодействии растяжению саркомеров сверх значений длин, при которых могут быть неблагоприятные последствия для мышцы. Амилоидные агрегаты титина устойчивые к дезагрегации, напротив, могут играть негативную роль, заключающуюся в их цитотоксическом действии [2].

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты 18-04-00125 и 18-015-00268) с использованием оборудования коллективного пользования ИТЭБ РАН и ИБК РАН.

Список литературы:

1) Yakupova E.I., et al. (2017) Different amyloid aggregation of smooth muscles titin in vitro. *J Biomol Struct Dyn*, 1-12.

2) Bobylev, A.G., et al. (2016) Smooth muscle titin forms in vitro amyloid aggregates, *Biosci. Rep.*, 36(3), e00334.

ПОВЫШЕННЫЙ АУТОЛИЗИЗ μ -КАЛЬПАИНА В СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦАХ ХРОНИЧЕСКИ-АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС

Грицына Ю.В.¹, Уланова А.Д.^{1,2}, Салмов Н.Н.¹, Бобылев А.Г.^{1,2}, Вихлянцев И.М.^{1,2}

¹Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия;

²Пущинский государственный естественно-научный институт, Россия.

e-mail: gri23.86@mail.ru

Проведены исследования содержания основной кальций-активируемой протеазы μ -кальпаина (80 кДа), аутолизированных фрагментов μ -кальпаина (76 кДа, 78 кДа), кальпастатина (ингибитора кальпаинов), титина и небулина (субстратов кальпаинов), а также уровня фосфорилирования титина в сердечной (миокард левого желудочка) и скелетных (*m. soleus*, *m. gastrocnemius*, *m. longissimus dorsi*) мышцах крыс, хронически алкоголизированных в течение 6-ти месяцев по методу [Lang et al., *Am. J. Physiol.*, 1999]. Не зарегистрировано статистически значимых изменений параметра «масса сердца/масса тела животного», указывающего на развитие гипертрофических (при увеличении отношения) или атрофических (при уменьшении отношения) изменений в сердце хронически-алкоголизированных крыс. Статистически значимое уменьшение этого параметра, указывающее на развитие атрофии, зарегистрировано для *m. gastrocnemius* (на 5.3%, $p \leq 0.05$, U-критерий Манна–Уитни, $n=5$) и *m. soleus* (на 10.3%, $p \leq 0.05$, $n=5$) хронически-алкоголизированных крыс. Методом вестерн-блот анализа обнаружено повышенное содержание аутолизированных фрагментов μ -кальпаина, что свидетельствует об увеличении активности этой протеазы, в атрофированных скелетных мышцах (в *m. gastrocnemius* в 3,5 раза, $p \leq 0.01$; в *m. soleus* в 1,5 раза, $p \leq 0.01$). Эти изменения сопровождались снижением на 10-12% ($p \leq 0.01$) содержания гигантских белков саркомерного цитоскелета титина (м.м. 3000-3700 кДа) и небулина (м.м. ~700 кДа), что показано методом ДСН-гель-электрофореза, разработанным нами для исследования белков с огромной молекулярной массой [Vikhlyantsev, Podlubnaya, *Biophys. Rev.*, 2017]. Снижение содержания титина и небулина – полифункциональных белков, участвующих в регуляции мышечного сокращения и процессов внутриклеточной сигнализации, – негативное последствие хронической алкогольной интоксикации, которое будет приводить к нарушению высокоупорядоченной с саркомерной структуры и ухудшению сократительной способности мышц. Полученные результаты свидетельствуют о роли μ -кальпаина в развитии алкоголь-индуцируемых нарушений в скелетных мышцах (*m. gastrocnemius*, *m. soleus*) крысы.

С использованием флуоресцентного красителя фосфатных групп белков Pro-Q Diamond обнаружено увеличение уровня фосфорилирования титина в *m. gastrocnemius* (на 21,3%, $p \leq 0.01$) и в *m. soleus* (на 13,8%, $p \leq 0.01$) хронически-алкоголизированных крыс. Сделано предположение, что гиперфосфорилированный титин более чувствителен к протеолизу кальпаинами.

В миокарде и *m. longissimus dorsi* хронически-алкоголизированных крыс не выявлено статистически значимых изменений уровня фосфорилирования титина, содержания μ -кальпаина, его аутолизированных фрагментов, титина, небулина, а также содержания кальпастатина. Аналогичные данные по содержанию кальпастатина получены для *m. gastrocnemius* и *m. soleus* крыс. Полученные результаты свидетельствуют об устойчивости исследованных белков миокарда и скелетной мышцы *m. longissimus dorsi* крысы к хронической алкогольной интоксикации.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты 14-04-00112 и 17-04-00326) с использованием оборудования коллективного пользования ИТЭБ РАН и ИБК РАН.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ
НА ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ И ФОТОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
БАКТЕРИОРОДОПСИН-СОДЕРЖАЩИХ СИСТЕМ**

Дружко А.Б., Дюкова Т.В., Пирутин С.К.

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия.

e-mail: druzhko@iteb.ru

Бактериородопсин (БР) – фоточувствительный белок из клеток галобактерий *Halobacterium salinarum* с фотоциклом, включающим несколько короткоживущих интермедиатов. Наиболее долгоживущий из них коротковолновый интермедиат фотоцикла M412 является ключевым в функционировании БР и считается наиболее подходящим для использования в качестве активного элемента в биоэлектронике.

Ранее были опробованы различные методы изменения фотоцикла (замена хромофора или отдельных аминокислот, использование различных химических добавок и т.д.), приведшие, в конечном счете, к возможности замедления фотоцикла или увеличения полу-времени жизни M412 вплоть до 0,5 часа. Однако, в некоторых случаях требуются образцы на основе БР или его производных со временем жизни M412 т.е. временем хранения оптической информации - дни, месяцы и даже годы. Нами было предложено использование реакции фотоиндуцированного гидроксиламинолиза (ФГА) для решения проблемы получения долговременной памяти в полимерных средах на основе БР.

Проведено исследование влияния некоторых физико-химических факторов на свойства реакции фотоиндуцированного гидроксиламинолиза (ФГА) в различных видах БР-содержащих систем. Показано, что применение такого физического фактора как предварительная ультразвуковая обработка приводит к увеличению скорости реакции ФГА, а значит и скорости обесцвечивания БР. Показано, что предварительное озвучивание ведет также к повышению скорости реакции и степени реконструкции апомембран с ретиналем. К увеличению скорости ФГА приводит и использование модифицированных гидроксиламинов (ГА) в желатиновом геле на основе О-(2,3,4,5,6-пентафлуоробензил) гидроксиламин гидрохлорид -модифицированного D96N БР по сравнению с таковой для ГА-модифицированного БР в желатиновой пленке. Эти результаты принципиально могут быть использованы для оптимизации функционирования БР-содержащих сред как возможных матриц для записи и хранения оптической информации.

ПАМЯТЬ И СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

Асланиди К.Б.

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия.

e-mail: kbaslanidi@gmail.com

В самом общем понимании этого термина, память - это способность объекта сохранять информацию о перенесённых воздействиях. В этих представлениях память свойственна как живым, так и неживым объектам.

Память живых существ существует в виде генетической памяти, ответственной за хранение и использование генетической информации, иммунной памяти, ответственной за накопление, хранение и использование информации о вредоносных воздействиях, и нейронной памяти, ответственной за накопление, хранение и использование знаний и навыков. Древние греки понимали важность феномена памяти и особо почитали богиню памяти Мнемозину как мать девяти муз, покровительниц всех известных в то время искусств и наук.

В неживой природе память существует в виде способности объектов сохранять последствия от перенесённых воздействий (например, в виде звучащей струны или в виде сохранения формы у пластилина или медного провода).

На основании собственных и литературных данных в работе проведён сравнительный анализ проявления феномена памяти у пресноводных планарий и высших животных, включая человека.

Показано, что функционирование как генетической, так и иммунной или нейронной памяти, на уровне организма является системным процессом, включающим согласованные действия многих типов клеток.

На основании анализа экспериментальных результатов показана важная роль стволовых клеток в процессах получения, хранения и использования информации, как на уровне генома, так и на уровне иммунной системы или на уровне нейронной памяти. Проанализированы экспериментальные результаты о взаимодействии генома с нервной и иммунной системами. Выявлено сходство механизмов переработки информации у планарий и у человека.

Более того, представлены экспериментальные результаты, свидетельствующие о том, что на молекулярном уровне память живых систем не отличается от памяти, свойственной объектам неживой природы.

МОРФОЛОГИЯ ДЕНДРИТОВ МАУТНЕРОВСКИХ НЕЙРОНОВ ЗОЛОТОЙ РЫБКИ В УСЛОВИЯХ МОНОКУЛЯРНОЙ ДЕПРИВАЦИИ: ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДА TSKY

Михайлова Г.З., Штанчаев Р.Ш., Безгина Е.Н., Крамарова Л.И.

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия.

e-mail:

Известно, что монокулярная депривация влияет на механизмы нейронной пластичности, лежащие в основе зрительно - двигательных реакций и приводит к частичной потере зрения у животных и человека. Целью данной работы является поиск новых подходов приводящих к восстановлению морфологии дендритов командных нейронов, принимающих зрительную информацию и преобразующих ее в двигательные акты. Было показано, что инкубация ганглия моллюска прудовика *Lymnaea stagnalis* в присутствии различных концентраций тетрапептида Thr-Ser-Lys-Tyr (TSKY), выделенного из мозга сусликов *Spermophilus undulatus* в состоянии спячки, достоверно увеличивала общее количество живых нейронов в культуре. Для определения эффекта данного пептида на восстановление структуры и функции нейронов, было исследовано его влияние на морфологию дендритов парных мautнеровских нейронов (МН) рыб *Carassius auratus*.

Нами использован метод монокулярной депривации, суть которого заключается в обратимом закрывании одного глаза рыб непрозрачной и неинвазивной клеевой маской на срок 1-3 недели, достаточный для проявления структурных повреждений. На основе анализа нейронов, реконструированных по гистологическим срезам, было установлено, что размерные характеристики и цитоархитектоника дендритных деревьев депривированного МН значительно меняются. Исследование моторного поведения рыб показало, что функциональная активность нейрона, являющегося мишенью депривации, значительно нарастает, а активность его парного, контрольного нейрона снижается. Хронические внутримозговые инъекции TSKY в зону расположения депривированного МН, проводившиеся после отклеивания глазной маски, обеспечивают достоверное увеличение частоты активации контрольного нейрона. Пептид TSKY при его аппликации в мозг оперированной рыбки способен стабилизировать структуру обоих нейронов, укорачивая стволовые части дендритов и сохраняя их дистальные отделы. Мы полагаем, что аппликация пептида TSKY на продолговатый мозг рыб приводит к стабилизации уровня структурной пластичности дендритов депривированного МН.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 16-04-01759а).

КАК И ДЛЯ ЧЕГО В ГЕНЕРИРУЕТСЯ ТЕТА-РИТМ В ГИППОКАМПЕ? СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ И НОВАЯ МОДЕЛЬ ФОРМИРОВАНИЯ ТЕТА-РИТМА

Мысин И. Е., Кичигина В.Ф.

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия.
e-mail: imysin@mail.ru

Тета-ритм – это высокоамплитудные колебания полевого потенциала с частотой 8-12 Гц, наиболее выраженные в гиппокампе. Возникновение тета-ритма в гиппокампе сильно коррелирует с процессами пространственной, эпизодической памяти, при обнаружении новизны и стадии быстрого сна. С самого открытия тета-ритма ученых занимало два главных вопроса. Тета-ритм – это эпифеномен или нет? Как тета-ритм участвует в когнитивных функциях гиппокампа? Было показано, что медиальная септальная область – ядро, имеющее тесные связи с гиппокампом, выполняет функцию пейсмекера тета-ритма. Нейроны этой области разряжаются синхронными ритмическими разрядами на тета-частоте и синхронизируют гиппокампальную нейронную сеть. В дальнейшем было показано, что пейсмекерная функция медиальной септум регулируется внешними входами от других структур мозга. Таким образом, на первый вопрос можно ответить однозначно. Тета-ритм – это не эпифеномен, а важный физиологический процесс, имеющий анатомические структуры, обеспечивающие его, и физиологические механизмы регуляции. Второй вопрос более сложный и не имеет однозначного ответа, однако современное состояние исследований позволяет выдвигать обоснованные теории. Наиболее распространенная теория, объясняющая информационные процессы в гиппокампе, постулирует наличие «аттракторов», т.е. состояний, в которых нейронная активность остается постоянной в течение некоторого времени. Данная теория учитывает и объясняет другие экспериментальные явления, связанные с когнитивными процессами в гиппокампе, а именно характер синаптической пластичности и явление «клеток места». Пластичность глутаматергических синапсов в гиппокампе определяется последовательностью возникновения потенциалов действия на пресинаптическом и постсинаптическом нейроне. В случае, если импульс на пресинаптическом нейроне предшествовал импульсу на постсинаптическом, то происходит потенциация синапса, в противоположном случае депрессия. Таким образом, нейроны, активируемые одновременно, усиливают связи между собой. В аттракторной теории этот факт используется для объяснения эффектов «клеток места» – нейронов, которые дают импульсы, когда животное находится в определенном месте пространства. Тета-ритм при этом рассматривают как фактор усиливающий пластичность за счет синхронизации нейронов, поскольку для обеспечения пластичности временная задержка между импульсами должна составлять не более 40 мс. В случае асинхронной работы нейронов совпадение импульсов на двух нейронах редкое событие. Сам эффект клеток места аттракторная модель объясняет тем, что клетки соседних мест связываются между собой с большей силой, чем клетки далеких мест. При этом одно место кодирует множество нейронов, при нахождении животного в определенном месте, клетки этого места поддерживают активность друг друга за счет возбуждающих связей. Однако идея об участии тета-ритма в пластичности за счет синхронизации требует конкретных исследований механизмов формирования тета-волны, в том числе и в вычислительных моделях. В нашей модели мы показали, что тета-ритм в CA1 может создаваться ритмическим входом из поля CA3, это позволяет очень просто объяснить динамику разрядов пирамидных клеток и интронеуронов в ходе тета-цикла.

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРНЫХ ПЕРЕСТРОЕК В НЕРВНЫХ КЛЕТКАХ ЖИВОТНЫХ ВО ВРЕМЯ ЗИМОВКИ НА МОДЕЛИ МАУТНЕРОВСКИХ НЕЙРОНОВ РЫБ

Санталова И.М., Михеева И.Б., Пенькова Н.А.

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия.

e-mail: cima@rambler.ru

Изучение механизмов адаптации живых организмов к экстремальным условиям (холод, голод, гипоксия) является актуальным направлением в биологии. Рыбы, способные адаптироваться к разным условиям обитания, представляют собой интересный научный объект (Мошков Д.А., 1985). Они обладают уникальными нейронами, названными в честь их первооткрывателя маутнеровскими (МН). Это парные гигантские клетки продолговатого мозга. МН является своеобразным командным центром, управляющим специфическим поведением животных. Установлена определенная закономерность между уровнем двигательной активности рыб и морфологическими характеристиками их МН. Поэтому они являются удобной моделью для изучения взаимосвязи структуры и функции нейронов при различных состояниях. Цель работы заключалась в изучении структурных изменений в МН рыб *Perccottus glehni* в разные сезонные периоды: летом, в начале зимовки, в конце зимовки с использованием методов трехмерной реконструкции и электронной микроскопии.

Анализ данных, полученных при объемной реконструкции МН летних рыб, показал, что суммарный объем всех компонентов нейрона - сомы, вентрального (ВД) и латерального (ЛД) дендритов составлял $231,3 \pm 53,1 \times 10^3 \text{ мкм}^3$. В начале зимовки выявлено уменьшение суммарных объемов МН до $157 \pm 58,1 \times 10^3 \text{ мкм}^3$ ($p \geq 0,05$) за счет трансформации дендритов, они истончались и укорачивались, их объемы снижались до 50%, объем сомы не менялся. В конце зимовки суммарный объем нейронов уменьшался до $95,6 \pm 15$ ($p \geq 0,001$). В соме и ЛД объем уменьшался до 50% ($p \geq 0,05$), в вентральных дендритах до 80% ($p \geq 0,001$). Снижение объемов нейронов является одним из механизмов адаптации рыб к неблагоприятным условиям и связано с экономией энергетических ресурсов. Однако почему разные локусы в МН изменяются в разной степени?

Известно, что МН получают афферентные входы от разных анализаторов и эти входы на клетки морфологически строго сегрегированы. Слуховой вход покрывает в виде смешанных синапсов дистальную часть ЛД, вестибулярный в виде химических синапсов – всю поверхность этого же ЛД и сомы. Зрительный вход располагается на поверхности ВД. Очевидно, что в зимний период функция зрения и слуха рыб становится не актуальной и потоки афферентной информации сильно снижаются. В этих условиях, по-видимому, отсутствует необходимость поддерживать в активном состоянии весь объем дендритов, поэтому их размеры сильно редуцируются. Ранее работами с искусственно вызванной деафферентацией МН было показано, что экспериментальная энкулеация приводит к значительному уменьшению объема их ВД (Grigorieva E.E., 2012), а повреждение рецепторной выстилки внутреннего уха, т.е. разрушение слухового входа, соответственно приводит к сокращению объемов ЛД (Moshkov D.A., 2009). Примечательно, что объем ЛД к окончанию зимовки трансформируются в меньшей степени. Вероятно, это связано с активно работающим и в этот период вестибулярным анализатором, поскольку сохранение нормального положения тела рыб в воде важно в любое время года. Поэтому размеры ЛД снижаются в меньшей степени, чем ВД. Морфологический анализ выявил существенные изменения в ультраструктуре дендритов и синаптических окончаниях МН зимующих рыб, свидетельствующие о пониженной функциональной активности МН, причем в ВД это было выражено в большей мере. Предполагается, что уменьшение интегрального объема нейронов

связано с наличием состояния гипометаболизма, вызванного холодом, отсутствием пищи, низкой оксифильностью, обусловленных зимовкой. Свой вклад в этот процесс также вносит снижение потоков афферентной информации, поступающей к МН от слухового и зрительного анализаторов.

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ НА ПРОЦЕССЫ ПАМЯТИ

Архипов В.И.¹, Першина Е.В.^{1,1}, Савина Т.А.^{1,1}, Левин С.Г.^{1,1}

¹Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия;

²Пушинский государственный естественно-научный институт, Пущино, Россия.

В регуляции нейро-иммуно-эндокринных процессов цитокины играют важнейшую роль, наиболее изученную при патологических явлениях. Они активируются, прежде всего, на разных этапах воспалительных процессов, оказывая как про-, так и противовоспалительное действие. Однако многие цитокины вовлечены в реализацию и других функций мозга, участвуя например, в когнитивной деятельности.

В работе на крысах Вистар изучали влияние на память противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 и ТФР-бета с применением нескольких поведенческих тестов. В первой серии экспериментов изучали влияние цитокинов на память животных при обучении с пищевым подкреплением. Результаты показали, что введенные в желудочек мозга как ИЛ-10, так и ТФР-бета не влияют на выполнение поведенческих тестов, примененных в работе. Кроме того, экзогенное повышение уровня этих цитокинов не повлияло также на скополаминовую амнезию навыка с пищевым подкреплением. Во второй серии экспериментов изучали влияние ингибитора ТФР-бета-сигнального пути SB431542 на обучение крыс реакции пассивного избегания. Было показано, что у крыс реакция успешно формируется и воспроизводится при экзогенном повышении ТФР-бета, но при ингибировании рецепторов этого цитокина память животных была нарушена. Причем, введение ТФР-бета снимало амнезирующее действие SB431542, что указывает на существенную роль ТФР-сигнального пути в механизмах формирования навыков с отрицательным подкреплением. В третьей части работы были проведены эксперименты по количественному определению содержания ИЛ-10 и ТФР-бета 1 в неокортексе и гиппокампе животных в процессе выработки гиппокамп-зависимого навыка. Для решения поставленной задачи был выбран поведенческий навык с положительным (пищевым) подкреплением, при котором животные подвергаются стрессовым воздействиям в меньшей степени, чем при тестах избегания. Для количественного определения цитокинов применяли метод иммуноферментного анализа. Содержание ИЛ-10 и ТФР-бета в мозге определяли до выработки навыка, в период обучения, сразу после обучения, а также через один и три дня после выработки навыка. Полученные результаты показали, что в гиппокампе и префронтальной коре уровень ИЛ-10 при формировании памяти не изменялся, но уровень ТФР-бета 1 закономерно менялся в зависимости от обучения. В гиппокампе при общей тенденции к снижению содержания ТФР-бета 1, его уровень в правом и левом гиппокампе был различен. Однако, динамика изменений цитокина в гиппокампе показывает, что с обучением обнаруженные изменения связаны опосредованно, и возможно, они отражают механизмы мотивации, подкрепления и стресса. В противоположность этому, изменение уровня ТФР-бета 1 в префронтальной коре коррелирует с процессом обучения. Повышение содержания цитокина в этой области мозга произошло при первом сеансе выработки навыка, и в дальнейшем оставалось повышенным, возвращаясь к нормальному уровню через трое суток после обучения. Принимая во внимание данные о действии ингибитора рецепторов ТФР-бета на выработку реакции пассивного избегания, полученные результаты позволяют сделать вывод, что для формирования следов памяти необходим нормальный уровень эндогенного ТФР-бета. Причем, такая закономерность проявляется в разных экспериментальных ситуациях обучения – как с положительным, так и отрицательным подкреплением.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 16-15-10356).

ISBN 978-5-91874-037-8

