

**Саратовский государственный технический
университет имени Гагарина Ю.А.**

**Кафедра «Биотехнические и медицинские аппараты
и системы»**

«Инновации – путь к прогрессу»

техноинновационный дайджест

№ 6, январь 2015

**Специальный выпуск
«Нобелевские премии – 2014»**



Саратов 2015

Содержание

Нобелевские премии – 2014	3
Физиология и медицина: Мозг и пространство.....	3
Физика: Вся сила в светодиодах	8
Химия: Микроскопия без берегов.....	12

Нобелевские премии – 2014

Три естественнонаучных премии 2014 года получили американско-британский нейробиолог Джон О'Киф и его коллеги из Норвегии Мэй-Бритт Мозер и Эдвард Мозер — «за открытие клеток навигационной системы мозга», японские физики Исаму Акасаки, Хироси Амано и Сюдзи Накамура — «за изобретение эффективных голубых светоизлучающих диодов, позволившее создать яркие и экономичные источники белого света», а также американцы Уильям Мёрнер и Эрик Бетциг и немец Штефан Хелль — «за разработку флуоресцентной микроскопии сверхвысокого разрешения».

Как всегда, в первый понедельник октября из Стокгольма начали поступать сообщения о присуждении Нобелевских премий 2014 года. Первыми стали известны лауреаты в номинации «физиология и медицина», на следующий день — по физике, и еще днем позже — по химии.

Физиология и медицина: Мозг и пространство

В соответствии с завещанием Альфреда Нобеля, премии в первой номинации присуждала Нобелевская ассамблея Каролинского института — одного из крупнейших медицинских университетов Европы, основанного указом шведского короля Карла XIII в 1810 году. В ней пятьдесят профессоров, которые голосуют на основе рекомендаций Нобелевского комитета, включающего только пять ученых. 6 октября его секретарь Горан Ханссон назвал имена троих

нейрофизиологов, награжденных «за открытие клеток навигационной системы мозга».

Половину денежной премии в 8 миллионов крон получил 75-летний профессор лондонского Университетского колледжа Джон О'Киф, который родился в США, учился в Канаде и сделал научную карьеру в Англии. Вторую половину разделили профессора Норвежского университета науки и технологии в Тронхейме Мэй-Бритт Мозер и Эдвард Мозер, которые также совместно возглавляют входящий в состав университета Институт системной неврологии Кавли. Они оказались четвертой супружеской парой, когда-либо удостоенной Нобелевской премии, и второй — в своей номинации. Эти трое исследователей дополнили список из 204 ученых, отмеченных в 1901–2013 годах в ходе 105 присуждений Нобелевской премии по физиологии или медицине. Мэй-Бритт — одиннадцатая женщина, награжденная в этой номинации.



Лауреаты Нобелевской премии по физиологии и медицине 2014 года
(слева направо: Джон О'Киф, Мэй-Бритт Мозер, Эдвард Мозер)

Имена награжденных не оказались неожиданными. Их результаты давно признаны крупнейшим вкладом в современную нейрофизиологию. В 2013 году супругов Мозер удостоили премии Луизы Гросс Хорвиц с 1967 года ежегодно присуждаемой Колумбийским университетом за исследования по биологии и биохимии. Эту награду считают надежным предиктором визита в Стокгольм. На сегодняшний день почти половина ее лауреатов — 47 человек из 95 — впоследствии получили и Нобелевские премии.

Открытия новых лауреатов позволили понять, какие структуры мозга млекопитающих распознают положение тела в пространстве и ориентацию во время движения. В их основу легли многолетние эксперименты на крысах и мышах, начатые О'Кифом в Лондоне в конце 1960-х годов. Тогда считали, что животные действуют под прямым влиянием сигналов, получаемых от органов чувств. Однако существовала и альтернативная теория, предложенная в 1948 году американским психологом Эдвардом Толменом. Толмен пришел к выводу, что в мозгу животных формируются когнитивные карты окружающей обстановки, которые и служат основой поведения. Однако Толмен не мог сказать, какая зона мозга строит эти карты и как они работают.

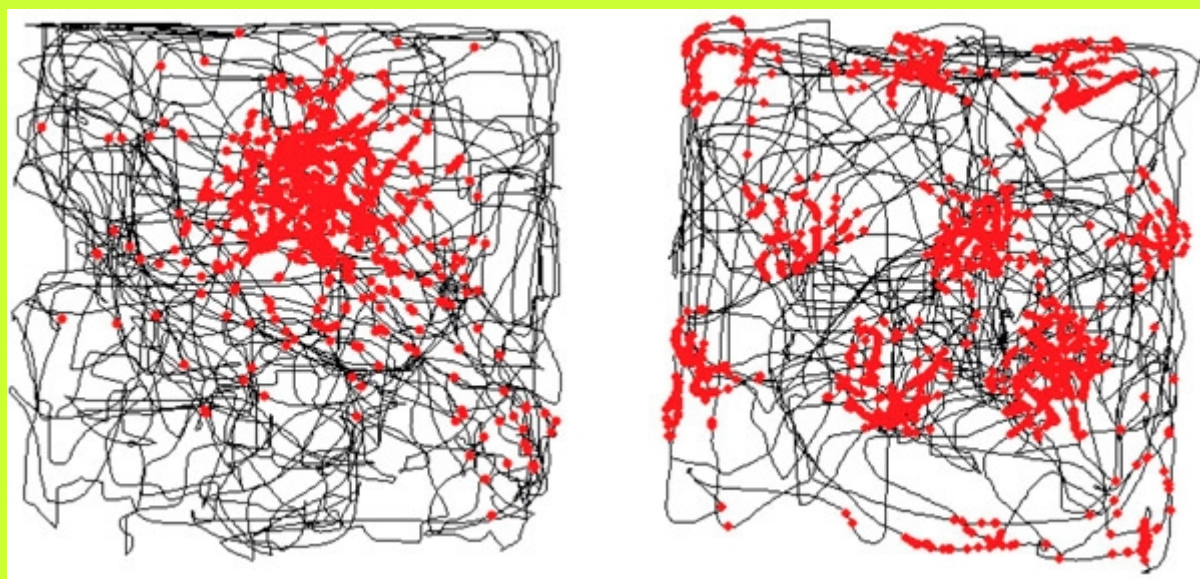
Подступиться к решению этой задачи стало возможно в конце 1950-х годов, когда появилась техника мониторинга активности нейронов с помощью вживленных микроэлектродов. Ее и задействовал О'Киф. Его эксперименты показали, что за анализ информации о пространственном местоположении отвечают некоторые клетки гиппокампа — парного участка архикортекса

(старой коры головного мозга). Тогда уже было известно, что гиппокамп выполняет важнейшую роль в процессах запоминания и обучения. О'Киф и его коллеги обнаружили в гиппокампе пирамидальные нейроны, которые возбуждаются лишь если подопытные животные оказываются в определенных участках окружающего пространства. О'Киф предположил, что именно они и служат основой пространственного картирования, о котором писал Толмен. Их называли нейронами места.

О'Киф предположил, что эти клетки хранят информацию о тех или иных «метках» пространственного окружения, которые животные воспринимают преимущественно с помощью зрения. Каждому положению животного отвечают определенные сети возбужденных клеток, сохраняющие стабильность до тех пор, пока животное находится в данном месте. При перемещении животного эти сети изменяются, формируя новые пространственные карты. Когда крысу возвращали на прежнее место, то восстанавливалась и исходная сеть возбужденных клеток.

Следующий шаг сделали супруги Мозер. В 1996 году они работали в лаборатории О'Кифа, где освоили его методику регистрации нейронной активности. В 2005 году они обнаружили, что по соседству с гиппокампом, в энторинальной коре головного мозга, имеются нейроны, которые также участвуют в картировании окружающей среды. Они получают информацию от участков мозга, связанных с сенсорными органами, и благодаря этому реагируют на изменения положения головы и тела животного. Их называют grid-нейронами и на русский еще переводят как решетчатые нейроны или

нейроны координатной сетки. Это связано с тем, что grid-нейроны возбуждаются, когда животное исследует пространство вокруг себя, причем области возбуждения этих нейронов образуют близкую к правильной треугольную решетку. В 1996 году их чисто теоретически предсказал американский нейрофизиолог Уильям Келвин , а экспериментально обнаружили супруги Мозер и их коллеги. Эти клетки обмениваются сигналами с клетками места, находящимися в гиппокампе. Позднее недалеко от энторинальной коры открыли аналоги решетчатых нейронов, которые тоже общаются с гиппокампом. Эта система и осуществляет динамическое картирование окружающей среды, некогда предсказанное Толменом.



Области возбуждения клеток места (слева) и решетчатых нейронов (справа). Черные линии показывают траекторию крысы, которая изучала окружающее пространство; красными точками отмечены места, в которых возбуждались нейроны

Открытия новых лауреатов важны не только для фундаментальной науки. Нейрофизиологи полагают, что навигационные системы мозга млекопитающих и человека достаточно похожи. Давно известно, что энторинальная кора повреждается на ранних стадиях болезни Альцгеймера. Изучение особенностей ее функционирования обещает дать важную информацию для борьбы с этим заболеванием и прочими нейродегенеративными расстройствами.

Физика: Вся сила в светодиодах

Нобелевская премия по физике тоже не оказалась неожиданной. В 2011–13 годах ее присуждали за чисто фундаментальные исследования в области физики и космологии. Можно было предположить, что Шведская королевская академия наук на этот раз отдаст должное исследованиям прикладного характера, что она сделала в 2007, 2009 и 2010 годах. Так и случилось. 7 октября неперменный секретарь Академии Стаффан Нормарк объявил, что премия 2014 года присуждена «за изобретение эффективных голубых светоизлучающих диодов, позволившее создать яркие и экономичные источники белого света». Премии удостоились японские физики Исаму Акасаки и Хироси Амано из Нагойского университета, а также Сюдзи Накамура, который после ухода из частной фирмы не смог найти работу в японской университетской системе и вот уже 15 лет профессорствует в Калифорнийском университете в Санта-Барбаре.

Они получили 108-ю по счету Нобелевскую премию по физике, пополнив прежний список из 196 лауреатов.



Лауреаты Нобелевской премии по физике 2014 года
(слева направо: Исаму Акасаки, Хироси Аmano, Сюдзи Накамура)

Светоизлучающие диоды, или просто светодиоды, — это полупроводниковые устройства, преобразующие энергию электрического тока в световое излучение. Этот эффект называется электролюминесценцией. В 1907 году его впервые наблюдал в экспериментах с прохождением тока через кристалл карбида кремния ассистент Гульельмо Маркони и сам впоследствии крупный изобретатель-радиотехник Генри Джозеф Раунд, а спустя шестнадцать лет независимо переоткрыл сотрудник Нижегородской радиолaborатории Олег Лосев, который, как сейчас ясно, подошел вплотную к изобретению светодиода.

Работа светоизлучающих диодов обусловлена процессами в зоне контакта полупроводников с дырочной и электронной проводимостью

— так называемые *p-n*-переходы, открытые в 1939 году американским инженером Расселом Олом. На *p-n*-переходе возникает электрическое поле, которое создает потенциальный барьер, препятствующий перетеканию электронов в область с дырочной проводимостью, а дырок — в электронную. При наложении внешнего поля со знаком «минус» на электронной области высота барьера снижается, поэтому электроны и дырки начинают мигрировать сквозь переход навстречу друг другу. Через миллионные доли секунды (или еще быстрее) они рекомбинируют, излучая кванты света. Спектральный состав излучения определяется типом полупроводника. Светодиоды на основе арсенида галлия генерируют инфракрасное и красное излучение, фосфида галлия — желтое и зеленое. Приборы на базе нитрида галлия дают голубое, синее и ультрафиолетовое излучение. Первый в мире красный светодиод изобрел американский физик Ник Холоньяк еще в 1962 году, однако голубые светодиоды появились только спустя три десятилетия.

В полупроводники для создания участков с различными типами проводимости вводят специальные добавки. Так, для получения электронной проводимости нитрид галлия можно легировать кремнием, а для получения дырочной — магнием. Для создания эффективных светодиодов необходимо выращивать бездефектные кристаллы базисного полупроводника, а затем легировать их нужными добавками и в нужных пропорциях. Для нитрида галлия это весьма сложно, поэтому технологии производства светодиодов на его основе появились довольно поздно. Исаму Акасаки начал работать с этим веществом в 1974 году. К середине 1980-х годов он, Хироси Амано и

их коллеги разработали недорогой способ получения кристаллов нитрида галлия с высокими оптическими качествами. Для этого они воспользовались методом осаждения вещества на подложку из парогазовой фазы, созданным в первой половине 1970-х. Сходную методику позднее изобрел и Накамура, работавший тогда в японской компании Nichia Chemical Industries. К началу 1990-х годов команды Акасаки и Накамуры разработали технологии получения сплавов нитрида галлия с алюминием или индием и применили их для получения «сэндвичей» из нескольких полупроводников с разными типами проводимости (так называемых полупроводниковых гетероструктур). Именно на базе гетероструктур обе группы в первой половине 1990-х создали голубые светодиоды, которые освоила полупроводниковая индустрия.



Сверхяркие голубые светодиоды

Устройства на голубых светодиодах распространены очень широко. Их, вместе с диодами, дающими другие цвета, используют в полноцветных дисплеях и осветительных приборах. Голубые

светодиоды служат также основой светильников иного типа — они возбуждают своим излучением молекулы фосфорных соединений, а те испускают красные и зеленые фотоны, которые смешиваются с голубыми и дают белый свет. Такие светильники обеспечивают световой поток до 300 люменов на ватт электрической мощности (для ламп накаливания этот показатель в лучшем случае составляет 16–17 лм/Вт), а их КПД может превышать 50%. В производстве они дороже лампочек с вольфрамовыми нитями и газосветных ламп, но их стоимость быстро падает, а доступность растет. Поэтому работы новых нобелевских лауреатов представляют собой не только крупное научно-технологическое достижение, но и реальный инструмент глобальной экономии энергии. Сейчас на освещение тратится 20% мировых электрических мощностей, однако массовое применение светодиодов может уменьшить эту долю до 4%.

Химия: Микроскопия без берегов

Общее число лауреатов Нобелевской премии по химии заметно меньше, чем в двух других номинациях. С 1901 по 2013 год она присуждалась 106 раз 169 ученым (причем не все они были химиками). В 2014 году к ним прибавились трое лауреатов, награжденных «за разработку флуоресцентной микроскопии сверхвысокого разрешения». Интересно, что все они занимают и административные должности. Это руководитель химического факультета Стэнфордского университета Уильям Мёрнер, заведующий лабораторией в исследовательском кампусе Медицинского института

Говарда Хьюза в штате Вирджиния Эрик Бетциг и уроженец Румынии Штефан Хелль, директор Института биофизической химии Общества Макса Планка в Гёттингене и заведующий отделением в Немецком центре по изучению рака в Гейдельберге.



Лауреаты Нобелевской премии по химии 2014 года
(слева направо: Эрик Бетциг, Штефан Хелль, Уильям Мёрнер)

Работы новых лауреатов лежат на стыке биохимии, физической оптики и молекулярной биологии. Они привели к появлению двух новых методов оптической микроскопии, позволивших преодолеть так называемый дифракционный предел микроскопических наблюдений, который в 1870–80 годах установил (сначала экспериментально, а после и теоретически) немецкий физик Эрнст Карл Аббе. Аббе показал, что волновая природа света не позволяет до бесконечности улучшать разрешающую способность оптических приборов. В частности, из его работ следует, что минимальный размер деталей, доступных наблюдению в классический оптический микроскоп, равен частному от деления половины длины световой волны на коэффициент

преломления среды, которая заполняет пространство между объективом микроскопа и объектом наблюдения. На практике этот коэффициент обычно не превышает 1,5–1,6, и потому предел разрешающей способности микроскопа соответствует одной трети длины световой волны. Поскольку человеческий глаз не воспринимает волны короче 380–400 нанометров, возможности стандартной оптической микроскопии ограничены наблюдением объектов, размеры которых превышают 130–140 нанометров. Этого достаточно для бактерий, клеток и даже крупных клеточных органелл, таких как митохондрии, но слишком мало для микроскопического исследования вирусов, не говоря уже о белковых молекулах.

В 1980–90 годы ученые нашли ряд возможностей улучшить разрешение оптических приборов, применяемых для исследования микромира. Конфокальные и мультифотонные системы позволили уменьшить минимальный размер различимых объектов примерно вдвое, а сканирующие микроскопы ближнего поля — даже десятикратно. Однако микроскопия ближнего поля имеет много ограничений и не может претендовать на широкую применимость. Две технологии оптической микроскопии, отмеченные Нобелевской премией, не только обеспечивают сверхвысокое разрешение, но и могут применяться для наблюдения большого разнообразия объектов. Благодаря им и другим подобным методам оптическая микроскопия быстро превращается в наноскопию.

Обе технологии используют опорные сети, состоящие из светящихся молекул. Такие сетки создаются и работают по-разному, но в обоих случаях их элементы регистрируются независимо друг от

друга. Поэтому информация с сеток считывается без оглядки на дифракционный предел, что и делает новые методы практически универсальными.

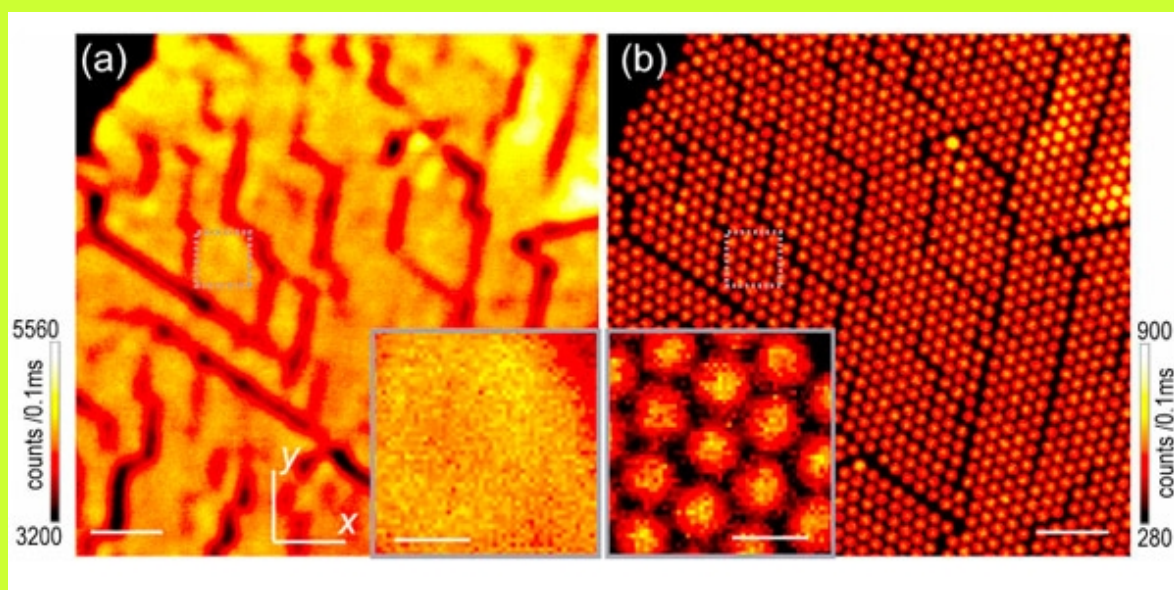
Метод Штефана Хелля основан на так называемом стимулированном истощении эмиссии. Исследуемый объект метят молекулярными маркерами, способными испускать световые кванты (флуоресцировать) под действием лазерного излучения (таким объектом может быть молекула ДНК, а метками — флуоресцентные антитела). Однако эти же молекулы можно заставить испускать с некоторой задержкой и фотоны с большей длиной волны, если облучить их другим лазером с должным образом подобранными характеристиками. Пусть первый лазер создает на поверхности образца круглое световое пятно, а лучи второго фокусируются в кольце, накрывающем весь этот круг кроме центра. Метки в центральной зоне будут светиться на одной длине волны, а метки внутри кольца — на другой, гораздо большей (это и есть истощение флуоресцентной эмиссии). Если настроить приемную систему микроскопа на регистрацию лишь коротковолновых фотонов, участки с истощенной эмиссией как бы погаснут.

Эту систему можно превратить в сканирующий микроскоп, если направлять лазерные лучи в разные участки объекта, регистрировать сигналы от светящихся зон и обрабатывать на компьютере. Если метки плотно покрывают поверхность объекта, то картинки, полученные в ходе такого сканирования, воспроизведут его структуру. Степень разрешения такого прибора определяется размерами зон с

неподавленной эмиссией, которые в принципе могут быть даже нанометровыми.

Хелль разработал теорию своего метода в 1993–94 годах, а в 1999 году продемонстрировал его на практике. Сначала технология STED была немногим лучше конфокальных микроскопов. Сейчас на заводских приборах она обеспечивает разрешение от 30 до 80 нанометров, а в эксперименте — два с половиной нанометра.

Второй метод называется PALM, Photoactivated Localization Microscopy. Его главным разработчиком признан Эрик Бетциг (хотя почти такой же вклад внес и его коллега по Институту Хьюза Харальд Гесс. Впервые эта технология была продемонстрирована в 2006 году. Третий лауреат, Уильям Мёрнер, оптической микроскопией не занимался.

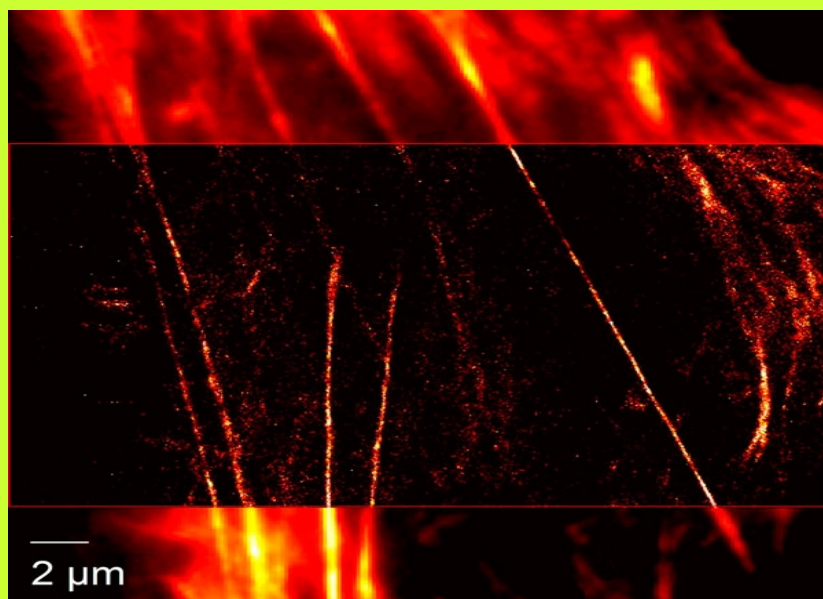


Фотография одного и того же объекта конфокальным микроскопом (слева) и STED-системой (справа). Длина масштабной линейки 1 мкм, длина масштабных линеек во врезках 250 нм

Однако PALM использует белки, которые под действием синего или ультрафиолетового света испускают яркое зеленое свечение. Эти так называемые зеленые флуоресцентные белки были впервые выделены из тканей медуз вида *Aequorea victoria*, а позднее найдены и у других морских беспозвоночных (их открытие было отмечено Нобелевской премией по химии 2008 года). Мёрнер в 1989 году первым в мире изыскал возможность измерить поглощение света одной-единственной молекулой, а через 8 лет открыл способ управлять флуоресценцией отдельных GFP-молекул с помощью лазерного излучения.

Открытием Мёрнера воспользовались Бетциг с коллегами для разработки технологии PALM. Она основана на использовании лазерного излучения с длиной волны, необходимой для возбуждения зеленых флуоресцентных белков. Образец многократно облучают очень слабыми лазерными импульсами, содержащими небольшое число фотонов. Эти фотоны заставляют светиться белковые молекулы — опять таки, в малом количестве. Поскольку свет случайным образом выбирает эти молекулы на поверхности объекта довольно большой протяженности, почти все они оказываются отделенными друг от друга расстояниями, превышающими предел Аббе. Положение каждого светящегося центра можно зарегистрировать с большой точностью с помощью оптического микроскопа. По отдельности такие картинки не слишком информативны, однако компьютерный анализ всех изображений, который делается на основе вероятностных алгоритмов, позволяет восстановить структуру исходного образца.

Сегодня PALM обеспечивает разрешение вплоть до 20 нанометров, и, скорее всего, это еще не предел.



Изображение актинового цитоскелета живой клетки.

Центральная часть изображения сделана по технологии PALM

По материалам: www.ria.ru

Над выпуском работали:
студенты группы ББИСТ31

Ответственный за выпуск:
Воробьев М.Ю.

Куратор проекта:
доц. каф. БМА Перинская И.В.