

позволяет расширить анализ кластерных состояний в направлении свойств разреженной материи.

Стоит надеяться, что быстрый прогресс в анализе изображений позволит придать совершенно новый размах использованию метода ЯЭ при исследовании ядерной структуры в релятивистском подходе. Решение поставленных задач требует инвестиций в современные автоматизированные микроскопы и воссоздание на современном уровне технологии ЯЭ. Вместе с тем такое развитие будет базироваться на классическом методе ЯЭ, основы которого были заложены семь десятилетий тому назад в физике космических лучей. Весь этот комплекс проблем, объединенных проблемой идентификации релятивистских нестабильных состояний, был представлен на недавнем тематическом совещании по кластерной физике [1,2]. Предложения по развитию эксперимента BECQUEREL в рамках темы ОИЯИ по физике релятивистских тяжелых и легких ионов на ускорительном комплексе нуклотрон–NICA были рассмотрены на январской сессии ПКК по ядерной физике.

Список литературы / References

1. Topical Workshop “Light Clusters in Nuclei and Nuclear Matter: Nuclear Structure and Decay, Heavy Ion Collisions, and Astrophysics”, Trento, Italy, 2019. <https://indico.ectstar.eu/event/52/>.
2. Artemenkov D.A., Bradnova V., Chernyavsky M.M., Firu E., Haiduc M., Kornegrutsa N.K., Malakhov A.I., Mitsova E., Neagu A., Peresadko N.G., Rusakova V.V., Stanoeva R., Zaitsev A.A., Zarubina I.G., Zarubin P.I. Unstable States in Dissociation of Relativistic Nuclei. Recent Findings and Prospects of Researches. Preprint. <https://arxiv.org/abs/2004.10277>.

Д. Соловьев, М. Жерненко

Исследование механизмов взаимодействия коронавируса с клеточной мембраной

Вирусы являются внеклеточной формой жизни, имеющей собственный геном. При этом обязательное условие для размножения и распространения вируса — его проникновение внутрь клеток человека или животного. Поэтому вирусные патогены часто являются причиной возникновения эпидемий, парализующих привычный режим функционирования большого количества людей. Последствия пандемии коронавируса SARS-CoV-2 в очередной раз подтвердили важность развития научных направлений, призванных предотвратить распространение вирусных инфекций. В связи с этим учеными из Лаборатории нейтронной физики ОИЯИ совместно с коллегами из Брукхейвенской национальной лаборатории (США) начаты комплексные исследования в этой области. Планируется использовать преимущества методов нейтронного и синхротронного рассеяния для выявления особен-

D. Soloviov, M. Zhernenkov

Study of the Mechanisms of Interaction of Coronaviruses with the Cell Membrane

Viruses are an extracellular life form that has its own genome. However, a prerequisite for the reproduction and spread of the virus is its penetration into human or animal cells. Therefore, viral pathogens are often the cause of epidemics that paralyze the usual way of life of a large number of people. The recent SARS-CoV-2 coronavirus pandemic has once again highlighted the importance of developing scientific approaches to prevent the spread of viral infections. In light of this, scientists from the Frank Laboratory of Neutron Physics (JINR) in collaboration with their colleagues from the Brookhaven National Laboratory (USA) have launched comprehensive research in this area. It is planned to use the advantages of neutron and syn-

ностей структурных и динамических характеристик клеточной мембраны, содержащей трансмембранный рецепторный белок ACE2, во время взаимодействия с вирусным патогеном SARS-CoV-2 (рис. 1). В рамках работ будут проведены эксперименты на лучших мировых источниках синхротронного излучения: ESRF (Франция), SPring-8 (Япония), APS (США), а также на установках реактора ИБР-2.

Стоит отметить, что запланированные исследования являются логическим продолжением предыдущих работ по изучению липидных мембран. Так, в 2014 г. методом неупругого рассеяния рентгеновских лучей

высокого разрешения были изучены коллективные колебания липидных молекул в однокомпонентных мембранах 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфатидилхолин (ДПФХ) [1]. Впервые удалось экспериментально доказать существование поперечной акустической фоновой моды в липидной мембране. Также было показано, что при нагревании липида выше температуры фазового перехода T_m указанная фоновая мода имеет разрыв в области малых значений вектора рассеяния Q (рис. 2).

Наблюдаемый разрыв связан с процессами диффузии и релаксации, происходящими в липидной мем-

Рис. 1. Схематическое изображение взаимодействия липидной мембраны, содержащей рецепторный белок ACE2, и коронавируса SARS-CoV-2

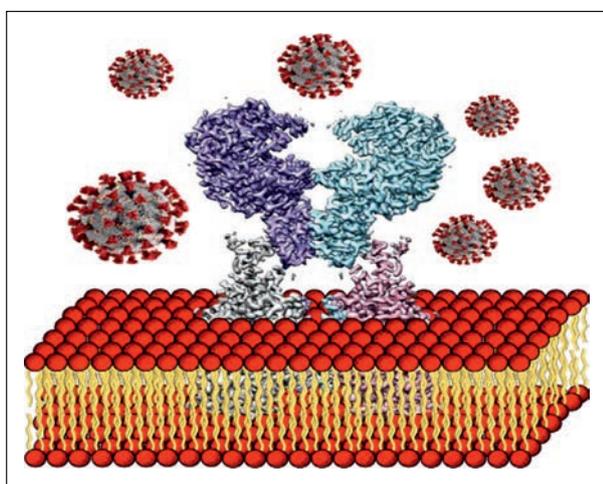


Fig. 1. Schematic illustration of the interaction of the lipid membrane containing the ACE2 receptor protein and SARS-CoV-2 pathogens

chrotron scattering methods to identify the structural and dynamic characteristics of the cell membrane containing the transmembrane receptor protein ACE2 when interacting with the viral pathogen SARS-CoV-2 (Fig. 1). Within the framework of the studies, experiments will be conducted at the world's best synchrotron radiation sources: ESRF (France), SPring-8 (Japan), APS (USA), as well as using the neutron scattering instruments of the IBR-2 reactor.

It is worth noting that the planned investigations are a logical continuation of the previous studies of lipid membranes. So, for example, in 2014, collective vibrations of lipid molecules in single-component membranes of 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DPPC) were studied using high-resolution inelastic X-ray scattering [1]. Here, for the first time, the existence of a trans-

Рис. 2. Дисперсионные кривые продольной и поперечной акустических фоновых мод, распространяющихся в липидной мембране ДПФХ

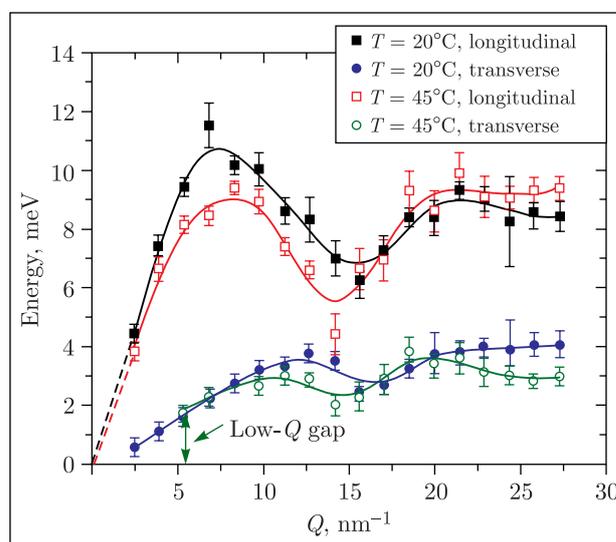


Fig. 2. Dispersion curves of longitudinal and transverse acoustic phonon modes propagating in the DPPC lipid membrane

verse acoustic phonon mode in the lipid membrane was proved experimentally. It was also shown that when the lipid is heated above the phase transition temperature T_m , the above phonon mode exhibits a gap in the region of small values of the scattering vector Q (Fig. 2).

The observed gap is associated with diffusion and relaxation processes occurring in the lipid membrane and is a direct evidence of short-lived (on the order of several picoseconds) spontaneous occurrence of nanometer-sized lipid clusters surrounded by voids in the membrane (Fig. 3). These pores determine the mechanism of passive transport of solutes through the lipid membrane.

The use of inelastic X-ray scattering and molecular dynamics simulations made it possible to study in detail the phase separation processes in more complex two- and

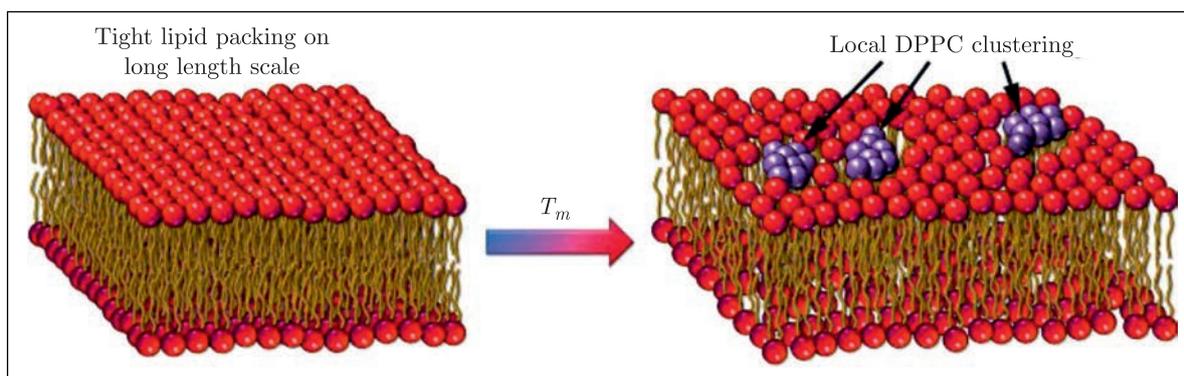


Рис. 3. Спонтанное образование пор в липидной мембране

Fig. 3. Spontaneous formation of pores in the lipid membrane

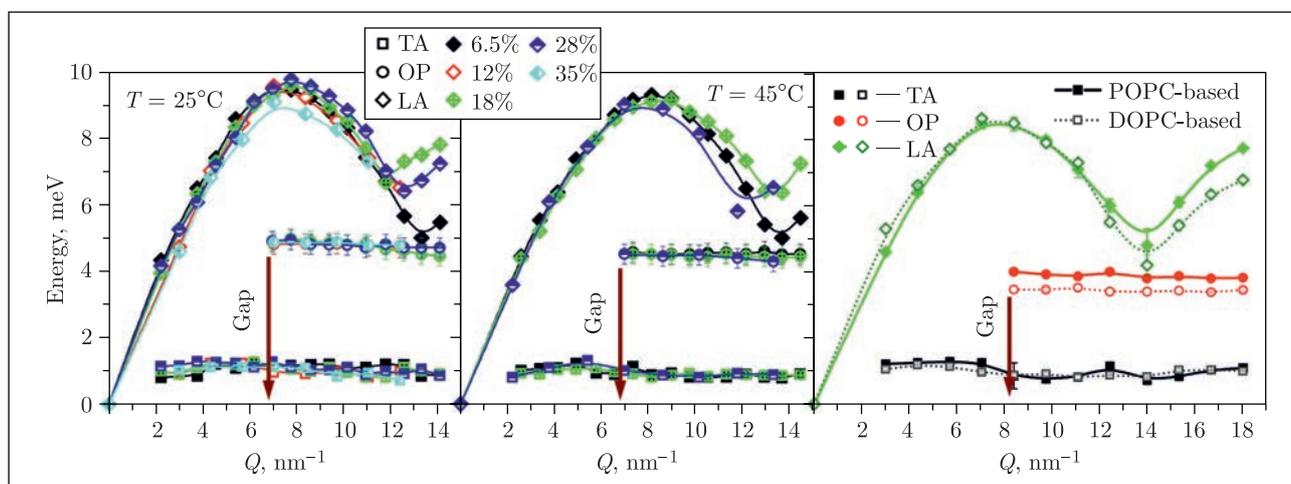


Рис. 4. Дисперсионные кривые: двойных липидных систем ДПФХ–холестерин (слева и посередине) при разных температурах и концентрациях холестерина (см. легенду); тройных липидных систем ПОФХ/ДОФХ–ДПФХ–холестерин при 37°C (справа). Разрыв оптической фоновой моды обозначен стрелкой

Fig. 4. Dispersion curves for the binary DPPC–cholesterol lipid mixtures (left and middle) at different temperatures and mol% of cholesterol (see legend) and ternary POPC/DOPC–DPPC–cholesterol systems at 37°C (right). The phonon gap in the optical mode is indicated by the arrow

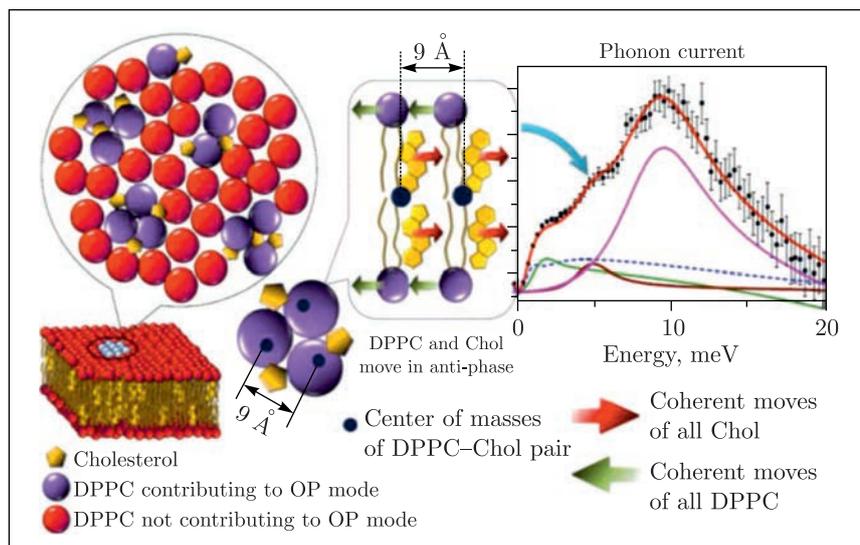


Рис. 5. Схематическое изображение функциональных липидных пар, которые формируют нанодомены. В результате когерентных противофазных колебаний соседних молекул ДПФХ и холестерина относительно их статических центров масс (черные круги) внутри нанодомена поддерживается распространение оптической фоновой моды

Fig. 5. Schematic view of the functional lipid pairs that nucleate into nanodomains. As a result of coherent anti-phase oscillations of neighboring DPPC and cholesterol molecules about their static centers of mass (black circles), the optical phonon mode is confined within the nanodomain

бране, и является прямым признаком кратковременного (порядка нескольких пикосекунд) спонтанного возникновения в мембране липидных кластеров нанометрового размера, окруженных пустотами (рис. 3). Эти поры определяют механизм пассивного транспорта растворенных веществ сквозь липидную мембрану.

Применение метода неупругого рассеяния рентгеновских лучей и компьютерного моделирования методом молекулярной динамики позволило детально изучить процессы фазового разделения в более сложных двух- и трехкомпонентных липидных мембранах ДПФХ–холестерин и ПОФХ/ДОФХ–ДПФХ–холестерин [2]. Возникновение оптических фононных мод на дисперсионных кривых таких систем (рис. 4) свидетельствует о существовании в них стабильных (на пикосекундной шкале времени) функциональных липидных пар молекул ДОФХ, ПОФХ, ДПФХ и холестерина, которые колеблются в противофазе вокруг их центра масс (рис. 5). При этом наблюдаемый разрыв оптических фононных мод является следствием конечного размера областей (нанодоменов), образованных указанными липидными парами.

Известно, что именно свойства липидной мембраны во многом определяют набор биологических функций отдельных клеточных компонентов, вклю-

чая мембранные белки. При этом измеренная нами сверхбыстрая динамика функциональных липидных пар соизмерима по временной и энергетической шкале с процессами релаксации трансмембранных белков. Поэтому изучение структурных и динамических свойств липидных мембран в присутствии вирусной инфекции поможет понять фундаментальные особенности взаимодействия клетки с вирусным патогеном.

Список литературы

1. Zhernenkov M., Bolmatov D., Soloviov D., Zhernenkov K., Toperverg B. P., Cunsolo A., Bosak A., Cai Y. Q. Revealing the Mechanism of Passive Transport in Lipid Bilayers via Phonon-Mediated Nanometre-Scale Density Fluctuations // *Nat. Commun.* 2016. V. 7. P. 11575.
2. Soloviov D., Cai Y. Q., Bolmatov D., Suvorov A., Zhernenkov K., Zav'yalov D., Bosak A., Uchiyama H., Zhernenkov M. Functional Lipid Pairs as Building Blocks of Phase-Separated Membranes // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2020. V. 117(9). P. 4749–4757.

three-component lipid membranes of DPPC–cholesterol and POPC/DOPC–DPPC–cholesterol [2]. The appearance of optical phonon modes in the dispersion curves of these systems (Fig. 4) suggests the existence of stable (on the picosecond time scale) functional lipid pairs of DPPC, POPC, DOPC and cholesterol molecules that oscillate in antiphase around their centers of mass (Fig. 5). Thus, the observed gap in the optical phonon modes is a consequence of the finite size of the regions (nanodomains) formed by these lipid pairs.

It is known that it is the properties of the lipid membrane that largely determine the set of biological functions of individual cell components, including membrane proteins. The ultrafast dynamics of functional lipid pairs that we observed is comparable on the time and energy scale with the processes of relaxation of transmembrane proteins. Therefore, the study of the structural and dynamic properties of lipid membranes in the presence of viral infection will help to understand the fundamental features of the interaction of the cell with the viral pathogen.

References

1. Zhernenkov M., Bolmatov D., Soloviov D., Zhernenkov K., Toperverg B. P., Cunsolo A., Bosak A., Cai Y. Q. Revealing the Mechanism of Passive Transport in Lipid Bilayers via Phonon-Mediated Nanometre-Scale Density Fluctuations // *Nat. Commun.* 2016. V. 7. P. 11575.
2. Soloviov D., Cai Y. Q., Bolmatov D., Suvorov A., Zhernenkov K., Zav'yalov D., Bosak A., Uchiyama H., Zhernenkov M. Functional Lipid Pairs as Building Blocks of Phase-Separated Membranes // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2020. V. 117(9). P. 4749–4757.