МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНЗДРАВ РОССИИ)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА

Рахмановский пер., д.3/25, стр. 1, 2, 3, 4,
Москва, ГСП-4, 127994
Тел.: +7 (495) 628-44-53, факс: +7 (495) 628-50-58

03.03.2026 № 27-0/И/2-3566

На № _____ от _____

Руководителям научных организаций, образовательных организаций высшего образования и дополнительного профессионального образования, подведомственных Минздраву России

Уважаемые коллеги!

Министерство здравоохранения Российской Федерации направляет для использования в работе информационные дайджесты за декабрь 2025 года и январь 2026 года «Новости науки и медицины 12/2025» и «Новости науки и медицины 01/2026», подготовленные ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России.

Приложение: на 53 л. в 1 экз.

Подлинник электронного документа, подписанного ЭП, хранится в системе электронного документооборота Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

СВЕДЕНИЯ О СЕРТИФИКАТЕ ЭП

Сертификат: 00B090B0E257BE115417CFCADE7A9E020B
Кому выдан: Семёнова Татьяна Владимировна
Действителен: с 16.01.2025 до 11.04.2026

Т.В. Семёнова

вх796
от 03.03.2026

Исполнитель: Швера Милана Валерьевна, тел.:+7 (495) 627-24-00 доб. 2707
Электронная почта: pr.korobko@minzdrav.gov.ru

ФГБУ «ЦСП»
ФМБА РОССИИ

НОВОСТИ НАУКИ И МЕДИЦИНЫ

12/2025

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

БИОИНФОРМАТИКА

БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ

ВИРУСОЛОГИЯ

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

ИММУНОЛОГИЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

КОСМИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

МИКРОБИОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА

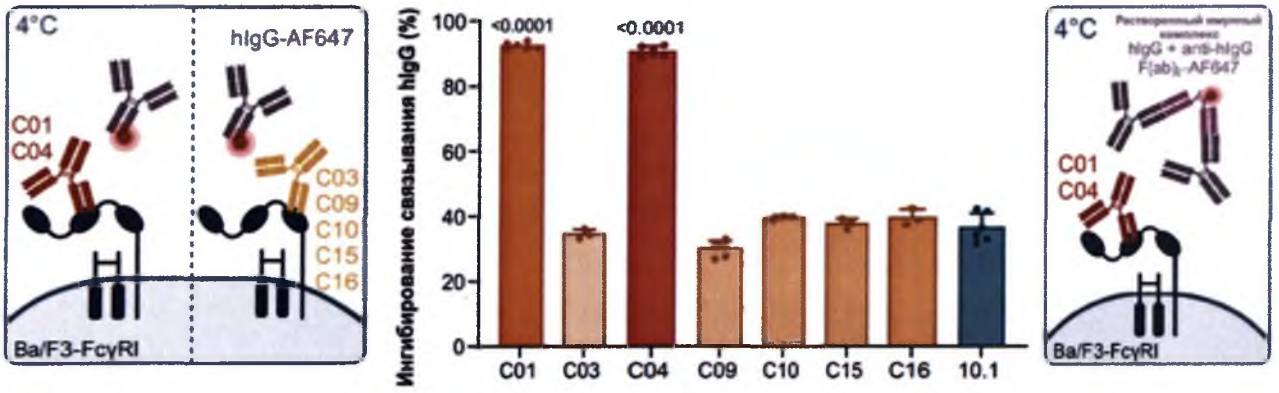
ЭПИГЕНЕТИКА

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	• Новые антитела помогут в лечении аутоиммунных заболеваний	2
БИОИНФОРМАТИКА	• Генетическая структура образовательных траекторий	3
	• Новый метод диагностики респираторных инфекций для предотвращения чрезмерного использования антибиотиков	4
	• РНК на службе судебно-медицинской экспертизы	5
БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ	• Общая генетическая этиология показателей когнитивных функций в детстве и долголетия	6
	• Повестка геронауки: 100 открытых проблем старения	7
ВИРУСОЛОГИЯ	• Определение сайта связывания астровируса с иммунным рецептором поможет в создании вакцины	8
	• Направленная инактивация бактериофагов полипиррольными наночастицами	9
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	• «Голодный сигнал» в терапии РМЖ: роль глюкокортикоидного рецептора	10
ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ	• сцДНК как возможная альтернатива гДНК	11
ИММУНОЛОГИЯ	• Стабильность регуляторных Т-клеток определяет эффективность регенерации желчных протоков при холангите	12
	• Роль киназы Aurora A в иммунном ответе	13
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	• Препарат для снижения артериального давления может помочь при глиобластоме	14
КОСМИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	• Стволовые клетки в невесомости: микрогравитация меняет регенеративную медицину	15
МИКРОБИОЛОГИЯ	• Изучение динамики профагов в микробиоме кишечника человека	16
	• Назальный микробиом может способствовать депрессивному поведению за счет деградации половых гормонов	17
МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ	• Раковые клетки по-разному компенсируют хромосомные анеуплоидии	18
МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ	• Аспирин может останавливать метастазирование	19
	• Селективная деградация киназы Aurora B	20
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	• Болезнь Альцгеймера и ЦБМС: разные пути развития деменции	21
РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА	• Длинная некодирующая РНК LncBAR как эпигенетический регулятор регенерации миокарда	22
	• Стимуляция биогенеза митохондрий с помощью наноматериалов повышает эффективность процесса переноса митохондрий между клетками	23
	• Технология мРНК-вакцин может помочь в борьбе с последствиями змеиных укусов	24
ЭПИГЕНЕТИКА	• Репарация двуцепочечных разрывов ДНК приводит к наследственным нарушениям функций генома	25

Новые антитела помогут в лечении аутоиммунных заболеваний

Ключевые слова: Ревматоидный артрит; Моноклональное антитело; CD64; Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; Новые методы лечения

На поверхности иммунных клеток находятся рецепторы, распознающие антитела. Один из таких рецепторов — FcγRI (CD64). В норме, когда антитело связывается с бактерией или вирусом, образуется иммунный комплекс (ИК), который распознается FcγRI. Затем рецептор активирует иммунные клетки, чтобы те уничтожили чужеродный объект. При аутоиммунных заболеваниях некоторые антитела выходят из-под контроля. В результате в крови циркулируют антитела против собственных тканей, и образующиеся комплексы активируют FcγRI, заставляя иммунные клетки атаковать клетки собственного организма. Подобное происходит при ревматоидном артрите (РА) и идиопатической тромбоцитопенической пурпуре (ИТП), когда атакуются и разрушаются собственные тромбоциты.



Проблема разработки способных блокировать FcγRI антител, над которой ученые бились более 30 лет, заключалась в том, что рецептор очень прочно связывается с антителами. В ходе работы исследователи из Утрехтского медицинского центра (Нидерланды) методом фагового дисплея получили два уникальных моноклональных антитела против FcγRI — C01 и C04. Полученные антитела способны эффективно отделять и замещать нежелательные ИК уже связанного IgG и ИК с поверхности клеток и предотвращать связывание 90% новых ИК. Антитела не активируют сам рецептор даже при высокой концентрации, предотвращая дополнительное воспаление.

В мышиной модели ИТП у грызунов, которым вводили C01, было значительно больше тромбоцитов, чем у мышей, не получавших антитела, и было отмечено снижение уровня дегрануляции тромбоцитов. При тестировании на лабораторных моделях ревматоидного артрита C01 и C04 эффективно ингибировали формирование патологических связей между антицитруллиновыми антителами и моноцитами/макрофагами.

Полученные данные демонстрируют высокий терапевтический потенциал антител C01 и C04 для предотвращения воспаления, связанного с активацией FcγRI. Новое поколение антител обещает стать безопасным и эффективным вариантом терапии для ряда аутоиммунных заболеваний, таких как РА и ИТП.

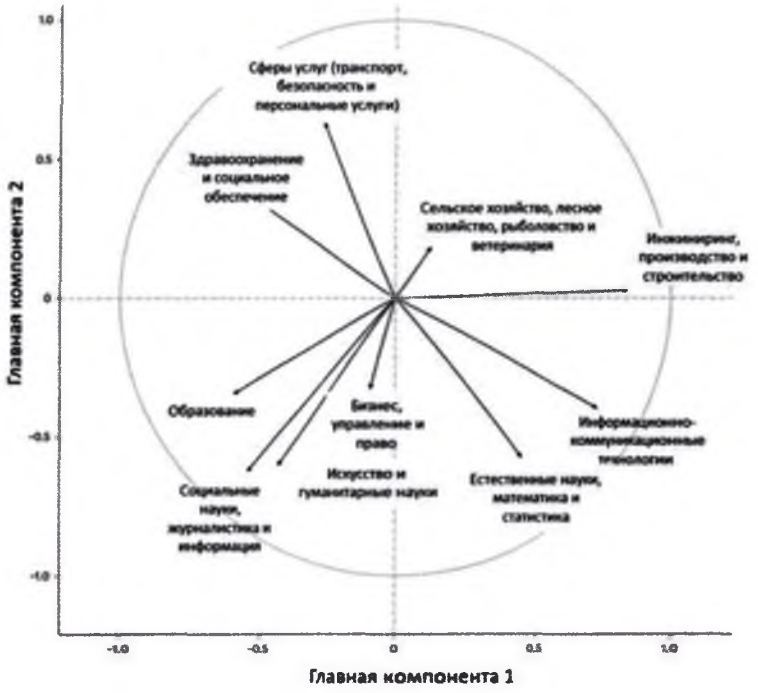
Первоисточник:

Holtrop T, Brandsma AM, Feitsma LJ, et al., Preclinical assessment of two FcγRI-specific antibodies that competitively inhibit immune complex-FcγRI binding to suppress autoimmune responses, Nat Commun, № 16(1), стр. 10068/DOI: 10.1038/s41467-025-65133-z

Генетическая структура образовательных траекторий

Ключевые слова: GWAS; Образование; Генетика

На выбор учебной специальности сильнее всего влияют социальные, культурные и экономические факторы. Однако открытым остается вопрос: играет ли в этом выборе какую-то роль генетика? Авторы статьи, по образованию социологи, психологи, биологи и математики, провели масштабный метаанализ результатов полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) и генетических корреляций, чтобы выяснить, есть ли связь между выбором области образования и вариациями генома. В работе использовали данные почти полумиллиона человек из крупных биобанков и исследовательских проектов Финляндии, Норвегии и Нидерландов.



Образовательные направления отображены в пространстве главных компонент на основе их генетической корреляции друг с другом. Главная компонента 1 (техническое — гуманитарное) отделяет инженерные и естественно-научные направления от педагогических и социальных. Главная компонента 2 (практическое — абстрактное) противопоставляет прикладные профессии (здравоохранение, сферу услуг) более теоретическим (науки). Эти две оси помогают увидеть, что некоторые направления "группируются" вместе благодаря общей генетической структуре. Например технические и естественно-научные области оказываются "генетически" ближе друг к другу, а гуманитарные и социальные формируют отдельный кластер. Данная находка соответствует основным моделям выбора профессии, используемым карьерными консультантами. Проверка результатов через GWAS по главной компоненте 1 выявила несколько значимых вариантов, то есть на этой оси действительно обнаруживался, пусть и слабый, генетический сигнал. Оценка наследуемости образовательных направлений оказалась крайне невысокой (3%), но статистически значимой.

Роль генетики в выборе образовательной области невелика. В большей степени на этот выбор влияют среда, семья, культура и жизненные обстоятельства.

Первоисточник:

Cheesman et al., Genetic associations with educational fields/DOI: https://doi.org/10.1038/s41588-025-02391-z

Новый метод диагностики респираторных инфекций для предотвращения чрезмерного использования антибиотиков

Ключевые слова: Антибиотикорезистентность; Машинное обучение; Инфекции

Одним из актуальных вызовов современной медицины является борьба с антибиотикорезистентностью, особенно в области острых респираторных инфекций (ОРИ). Клиническая картина ОРИ часто не позволяет достоверно отличить бактериальную инфекцию от вирусной, что вынуждает врачей назначать антибиотики чаще, чем следовало бы. Существующие решения для лабораторной диагностики демонстрируют ограниченную эффективность, создавая потребность в поиске новых диагностических инструментов.

Авторы представляют возможное решение данной проблемы — тест на основе набора для определения уровня экспрессии четырех генов, позволяющий исключить бактериальную этиологию ОРИ. В основе метода лежит анализ реакции организма человека на инфекцию на уровне экспрессии генов, т.е. с помощью РНК-секвенирования цельной крови. Для построения диагностической модели использовали данные 504 госпитализированных пациентов с подтвержденными диагнозами: вирусная (n=280), бактериальная (n=129) или смешанная вирусно-бактериальная (n=95) инфекция. Ключевым нововведением является применение специальной статистической модели с модификацией отбора наиболее важных признаков (LASSO-логистической регрессии), которая позволила отобрать минимальный информативный набор генов: *ITGB4*, *ITGA7*, *IFI27* и *FAM20A*.

Данный набор продемонстрировал высокую точность отличия бактериальной инфекции от вирусной в исходной когорте (AUC=0,90). Дополнительно метод валидирован на пяти независимых когортах взрослых пациентов с данными РНК-секвенирования (AUC=0,89–0,98) и двух когортах взрослых пациентов с данными генотипирования (AUC=0,73–0,90). Метод подтвердил свою надежность и воспроизводимость для работы со взрослыми пациентами. Однако на когорте детей с пневмонией точность теста снизилась (AUC=0,74), что косвенно говорит о разнице в иммунном ответе взрослых и детей.

В статье показана эффективность применения метода, основанного на LASSO-логистической регрессии, при создании диагностической панели для выявления бактериальной этиологии ОРИ. Разработанный метод диагностики может помочь в принятии решения о назначении антибиотиков.

Первоисточник:

Ann R. Falsey, Derick R. Peterson, Edward E. Walsh, Soumyaroop Bhattacharya, Andrea M. Baran, Chinyi Chu, Angela R. Branche, Daniel P. Croft, Michael Peasley, Anthony M. Corbett, John Ashton, Thomas J. Mariani, A four-gene signature from blood to exclude bacterial etiology of lower respiratory tract infection in adults, Nature Communications/DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-025-65361-3

РНК на службе судебно-медицинской экспертизы

Ключевые слова: Транскриптом; RNA-seq; Генотипирование; DNA microarray; Судебно-генетическая экспертиза

В последние годы РНК стала рассматриваться как перспективный источник данных для судебно-генетических исследований. RNA-seq позволяет определять тип ткани и условия образования биологического следа, а также решать прикладные задачи, включая поиск дальних родственников. Авторы решили проверить, можно ли при неполном покрытии генома последовательностями РНК получить достаточно SNP, чтобы с высокой точностью определить родство между индивидами.

В исследовании Даниэля Клинга и коллег проведена оценка возможности предсказания степени родства по SNP, полученным с помощью RNA-seq, в сравнении с эталонным генотипированием на ДНК-чипах Illumina Infinium Omni5-4. Анализ проводился на 41 добровольце, у каждого из которых взяли отдельные пробы цельной крови для RNA-seq и для ДНК-чипа. Из данных RNA-seq отобрали достоверные SNP по строгим критериям: глубина покрытия (Read Depth ≥ 10) и надежность генотипа (ΔGL ≥ 10). В среднем 546229 SNP оказались общими с данными микрочипа. Для увеличения количества маркеров провели статистическую импутацию отсутствующих генотипов (вероятность ≥ 0,99), используя в качестве эталона данные проекта 1000 Геномов (США). Таким образом, для каждого образца РНК сформировался уникальный набор генотипов. После импутации количество SNP, доступных для сравнения с ДНК-чипом, превысило 1,9 млн. Итоговая ошибка генотипирования данных RNA-seq составила 1,5–2,3%, причем менее 0,06% ошибок могли критически повлиять на анализ родства.

Ключевым этапом работы стала симуляция 1000 генотипов для каждой степени родства виртуальных родственных пар (вплоть до четвероюродных) с помощью программы ped-sim. В качестве основы использовались данные 404 индивидуумов из проекта 1000 Геномов и набор SNP для судебной генеалогии (forensic investigative genetic genealogy — FIGG, ~1,3 млн). Чтобы оценить, насколько ограниченного набора SNP, полученного из РНК, достаточно для установки родства, для каждого из 41 образца создали индивидуальную тестовую выборку, фильтруя полные смоделированные генотипы по уникальному для этого образца набору РНК-генотипов. После этого в отобранные данные внесли технические ошибки генотипирования, характерные для этого образца: либо точно в те позиции, где ошибки обнаружены, либо случайным образом с той же частотой (1,5–2,3%). Для классификации родства использовался метод анализа идентичных по происхождению (IBD) сегментов ДНК длиной ≥ 5 сантиморган. Результаты показали, что даже ограниченного набора, включающего 99548 SNP (MAF ≥ 0,05), полученного из РНК, достаточно для надежного определения родства. Удалось с высокой точностью классифицировать не только родных, но и двоюродных-троюродных родственников.

Показана высокая перспективность метода RNA-seq для судебно-генетических задач. Однако для применения в полевых условиях, где биологический материал бывает в малых количествах и низкого качества, необходимы дальнейшие исследования и оптимизация протоколов.

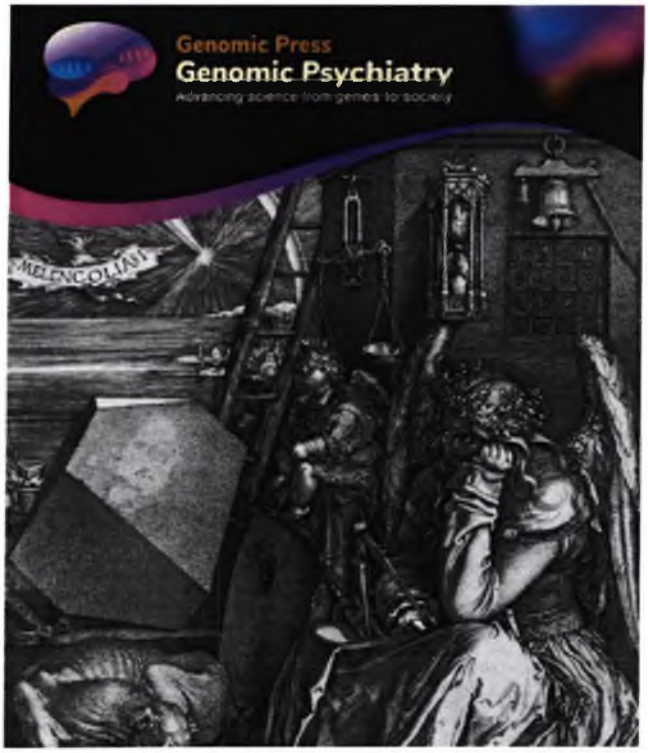
Первоисточник:

Daniel Kling a b c 1, Alberte Honoré Jepsen d 1, Marie-Louise Kampmann d, Stine Bøttcher Jacobsen d, Andreas Tillmar b e, Claus Børsting d, Jeppe Dyrberg Andersen d, Forensic investigative genetic genealogy using genotypes generated or imputed from transcriptomes, Forensic Science International: Genetics/DOI: 10.1016/j.fsigen.2025.103277

Общая генетическая этиология показателей когнитивных функций в детстве и долголетия

Ключевые слова: Когнитивные функции; Интеллект; Долголетие; Когнитивная эпидемиология

Когнитивная эпидемиология изучает связь между когнитивными функциями, измеренными в молодости, и здоровьем/долголетием в позднем возрасте. Фенотипические исследования показывают, что более высокие когнитивные способности в детстве связаны с более низким риском преждевременной смерти. Генетические корреляции между когнитивными функциями взрослых и долголетием уже установлены, однако аналогичная связь для детского возраста оставалась неисследованной из-за сложности валидации и неоднозначности результатов экспериментов.



Ученые из Великобритании сравнили результаты двух крупных ассоциативных исследований, изучавших генетику когнитивных функций в детстве (n = 12441) и долголетия родителей (n = 389166). Используя алгоритм LDSC, они получили значимую положительную генетическую корреляцию между этими состояниям (rg = 0,35+-0,14, p = 0,01): дети с более развитыми когнитивными функциями чаще рождаются в семьях долгожителей. При этом наследуемость когнитивных функций в детстве составила 27,3%, долголетия родителей — 28,9%, а эффект популяционной структуры оказался минимальным. Таким образом, существуют генетические варианты, которые способствуют одновременно как более высоким когнитивным способностям в детстве, так и более длительному сроку жизни родителей.

Результаты подтверждают, что фенотипическая связь между детским интеллектом и долголетием частично обусловлена общей генетической архитектурой. Эта связь может объясняться как горизонтальной плейотропией (гипотеза «системной целостности» — единая генетическая устойчивость мозга и организма), так и вертикальной плейотропией (когнитивные способности → образование → социально-экономический статус → здоровый образ жизни → долголетие). Для выявления конкретных генов и биологических путей необходимы дальнейшие исследования.

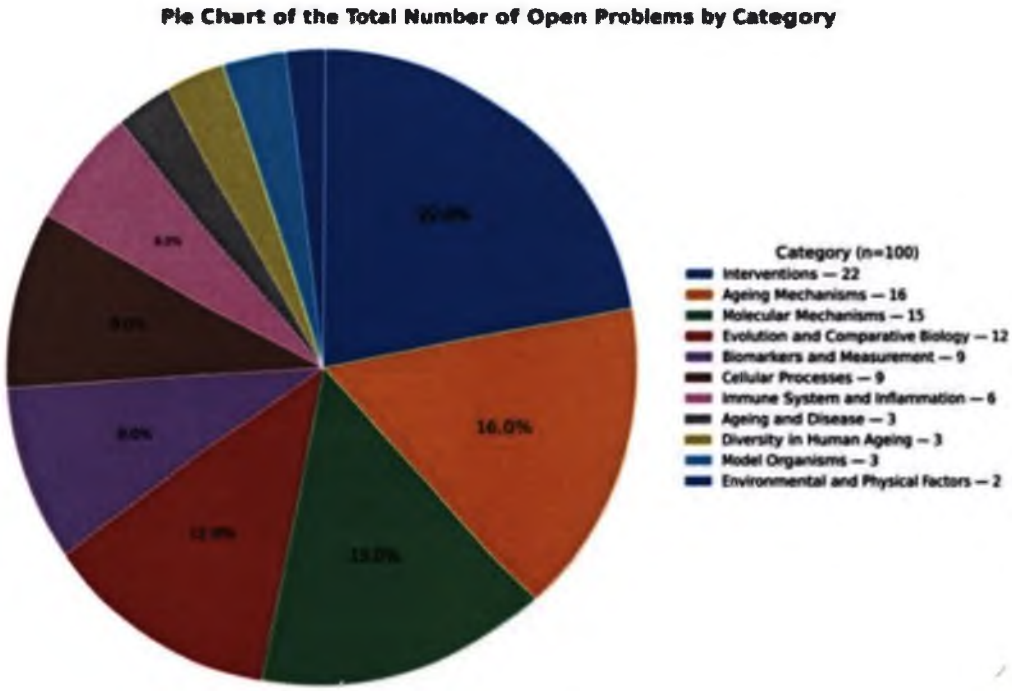
Первоисточник:

W. David Hill, Ian J. Deary, Shared genetic etiology between childhood cognitive function and longevity, Genomic Psychiatry, № 1(5), стр. 36-37/DOI: 10.61373/gp025l.0098

Повестка геронауки: 100 открытых проблем старения

Ключевые слова: Старение; Биомаркеры старения

Ученые из Великобритании предложили систематизированную «дорожную карту» из 100 открытых проблем биологии старения и долголетия. Список вопросов формировался на основе открытого сбора предложений, которые затем обрабатывали 24 специалиста в области старения. 204 уникальные проблемы сопоставили с корпусом из 200000+ статей по старению из базы "PubMed", используя методы обработки текста для оценки семантической близости между формулировками, что позволило для каждой проблемы количественно оценить «степень проработанности» в литературе.



На одном полюсе находятся классические темы, такие как фундаментальные причины старения, роль соматических мутаций, механизмы старения у долгоживущих видов, биомаркеры и потенциальные фармакологические вмешательства. На другом — более узкие и новые направления, связанные, в частности, с комбинированными геропротективными интервенциями, использованием «молодых» стволовых клеток, оценкой гемодинамического состояния организма и вкладом иммунной системы в процессы старения, для которых пока существует лишь ограниченное число работ. Финальный список из 100 проблем сгруппирован в 11 тематических блоков и реализован в виде открытого ресурса Longevity Knowledge App (www.longevityknowledge.app).

Для системы здравоохранения и профильных научных организаций, включая ФМБА России, такая «дорожная карта» может служить ориентиром при планировании исследований в области старения и возраст-ассоциированных заболеваний.

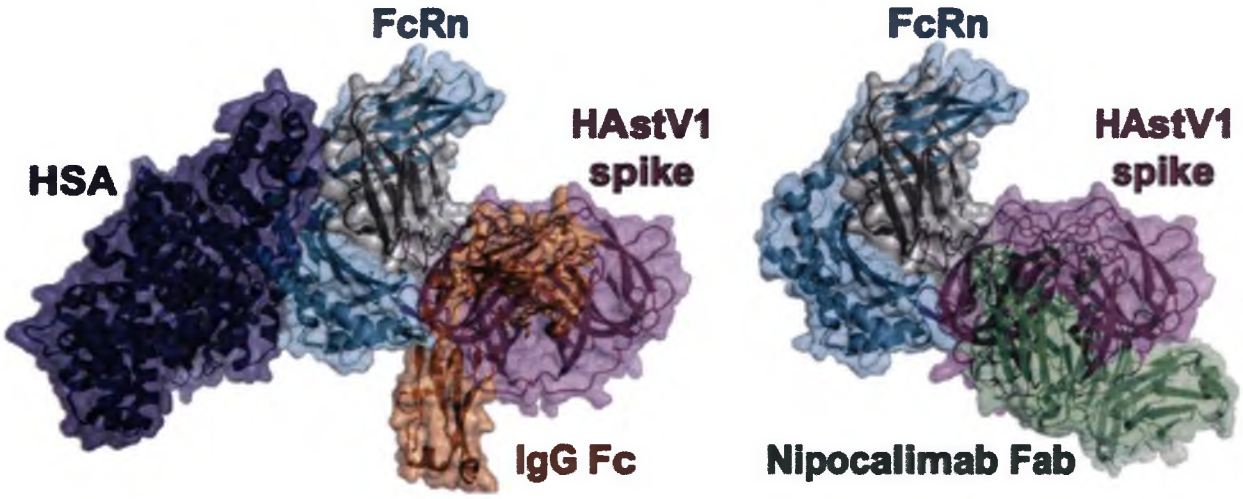
Первоисточник:

Talay et al., Open problems in ageing science..., GeroScience, № 2025/DOI: 10.1007/s11357-025-01964-4

Определение сайта связывания астровируса с иммунным рецептором поможет в создании вакцины

Ключевые слова: Вакцина; Fc-рецептор; Астровирус

Астровирусы человека являются основной причиной желудочно-кишечных расстройств, сопровождающихся рвотой, диареей и лихорадкой. На данный момент вакцины от этого вируса не существует. Механизмы проникновения вируса в клетки остаются плохо изученными. Не так давно было установлено, что вирус заражает клетки кишечника через неонатальный Fc-рецептор (FcRn). Этот рецептор играет ключевую роль в снабжении младенцев антителами через грудное молоко.



В работе, направленной на установление особенностей взаимодействия вируса с рецептором, с помощью рентгеновской кристаллографии американские ученые обнаружили, что вирус прикрепляется к тому же участку рецептора, что и антитела. Связывание происходит посредством трех аминокислот на поверхности шипообразного домена капсида вируса. Замена этих аминокислот существенно снижает прочность связи. Кроме того, авторы продемонстрировали, что существующие антитела к астровирусу способны препятствовать этому взаимодействию, подавляя инфекцию, что подтверждает перспективность терапии на основе антител.

Открытие структуры комплекса астровируса и FcRn создает основу для дальнейших разработок вакцины и лекарственных препаратов против инфекции. Понимание деталей взаимодействия вируса с рецепторами позволит создавать эффективные противовирусные средства, способные блокировать проникновение вируса в клетки хозяина.

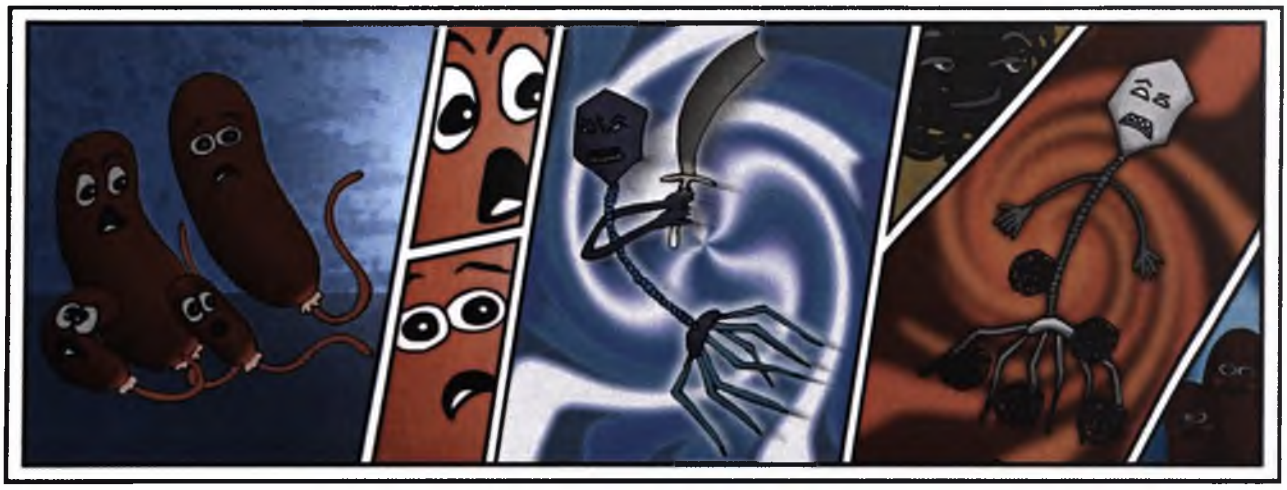
Первоисточник:

Lentz A, Lanning S, Iranpur KR, Ricemeyer L, Arias CF, DuBois RM, Structure of the human astrovirus capsid spike in complex with the neonatal Fc receptor, Nat Commun, № 16(1), стр. 9621/DOI: 10.1038/s41467-025-65203-2

Направленная инактивация бактериофагов полипиррольными наночастицами

Ключевые слова: Инактивация бактериофага; Полипиррол; Селективный противовирусный агент; Наночастица

Загрязнение бактериофагами является постоянной проблемой на промышленных производствах и в медицинских учреждениях, требуя эффективных, но селективных стратегий инактивации. Например, фаг T4 может быть проблемой для ферментационных производств, в которых применяются культуры *E. coli*, так как он уничтожает бактерии-продуценты. Эффективных методов защиты бактериальных культур от фагов не существует.



В исследовании польских ученых из Института физической химии Польской академии наук предлагаются полипиррольные наночастицы, функционально связанные 1% карбоксильных групп в качестве целевого решения для инактивации фагов. Наночастицы полипиррола проявляют селективные противовирусные свойства, инактивируя более 95% фагов T4, MS2 и vB_SauS_CS1, сохраняя при этом менее 5% инактивации их соответствующих бактериальных хозяев (*E. coli* и *S. aureus*).

Визуализация с помощью просвечивающей электронной микроскопии не выявила значительных морфологических изменений в фагах после обработки, что позволило предположить, что инактивация происходит за счет блокирования активных центров внедрения в бактериальную клетку, а не структурных повреждений. Исследования цитотоксичности продемонстрировали более 90% жизнеспособности фибробластов NIH/3T3 при воздействии наночастиц полипиррола, что подтвердило их биосовместимость и безопасность для потенциального биомедицинского применения.

Поскольку некоторые фаги служат суррогатами патогенных вирусов, результаты исследования представляют собой следующий шаг к созданию селективных и безопасных противовирусных препаратов, действующих непосредственно на вирионы. Эта селективная стратегия позволяет минимизировать проблемы, связанные со стоимостью и безопасностью, и обеспечивает практическую защиту высокоэффективных биотехнологических процессов, для которых вспышки фагов особенно опасны. Это подтверждает возможность использования наночастиц полипиррола в качестве практического инструмента для контроля фагов в биотехнологии и фаговой терапии.

Первоисточник:

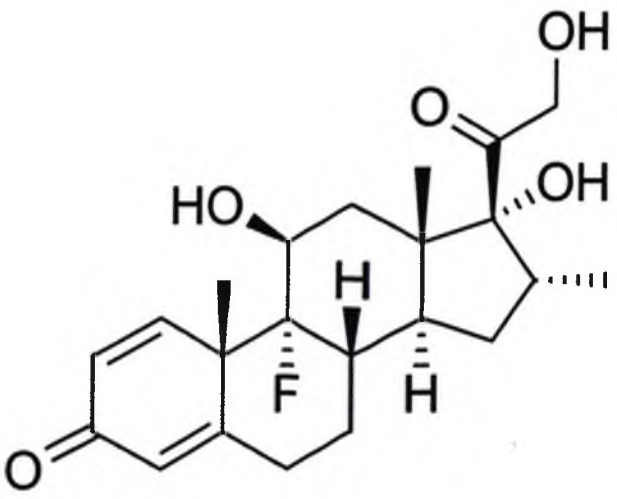
Raza S., Korol D., Ochirbat E., et.al., Targeted inactivation of bacteriophages by polypyrrole nanoparticles, Materials & Design, № 260, стр. 115204/DOI: 10.1016/j.matdes.2025.115204

«Голодный сигнал» в терапии РМЖ: роль глюкокортикоидного рецептора

Ключевые слова: РМЖ; Онкология; Голодание

Ключевой проблемой в лечении гормон-зависимого рака молочной железы (РМЖ) остается устойчивость к эндокринной терапии. Ученые выяснили, что голодание способно преодолеть ее, и раскрыли механизм этого эффекта, что открыло путь к применению дексаметазона в качестве лекарственной замены голодания.

Для оценки синергического эффекта периодического голодания и тамоксифена исследователи использовали мышиную ксенографт-модель с линией рака молочной железы человека MCF7 (HR+). Мультиомный анализ опухолевой ткани (транскриптомика, протеомика, иммуногистохимия, ChIP-seq) выявил, что режим голодания вызывает сильное изменение опухолевого эпигенома. Это проявляется в подавлении онкогенных транскрипционных факторов и одновременной активации рецепторов прогестерона, глюкокортикоидов и андрогенов, которые демонстрируют противоопухолевую активность.



Для проверки ключевой роли глюкокортикоидного рецептора (GR) был проведен нокаут GR в клетках MCF7. В отличие от контрольных опухолей, где голодание и тамоксифен действовали синергически, подавляя рост, в опухолях с нокаутом GR этот синергический эффект был полностью утрачен. Это прямо доказало, что GR является критическим медиатором действия голодания. Более того, фармакологический агонист GR — дексаметазон — успешно воспроизвел эффект голодания, усиливая действие тамоксифена и вызывая регрессию опухоли в мышиных моделях, включая иммунокомпетентную модель. Важно, что комбинированная терапия также смягчала побочный эффект тамоксифена (гиперплазию матки) и в иммунокомпетентной модели привела к снижению экспрессии иммуносупрессивного маркера PD-L1 в некоторых популяциях иммунных клеток. В дальнейшем исследователи провели анализ образцов крови пациентов, соблюдавших диету, имитирующую голодание.

Полученные данные от мышей-ксенографтов согласуются с транскриптомными профилями опухолей пациентов, подтверждая потенциальную клиническую релевантность наблюдаемого механизма.

Ученые выяснили, что голодание борется с раком молочной железы, активируя через глюкокортикоидный рецептор противоопухолевую программу. Это позволяет заменить сложную диету на уже одобренный препарат дексаметазон, усиливающий терапию без необходимости голодания.

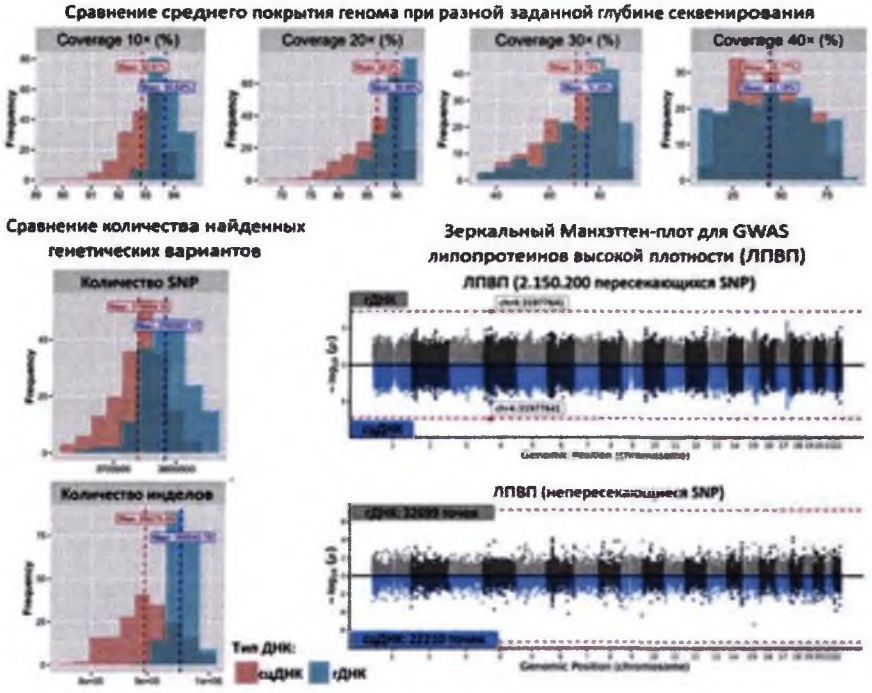
Первоисточник:

Nuno Padrão, Tesa M. Severson, Sebastian Gregoricchio, Ana Guijarro, Catrin Lutz, Daniel Taranto, Stefan Hutten, Francesca Ligorio, Angelica Persia, Merel Roest, Joyce Sanders, Ji-Ying Song, Sara Pires-Oliveira, Maria Donaldson Collier, Hugo Horlings, Livia Pisciotta, Filippo de Braud, Claudio Vernieri, Leila Akkari, Jos Jonkers, Alessio Nencioni, Irene Caffa & Wilbert Zwart, Fasting boosts breast cancer therapy efficacy via glucocorticoid activation, Nature/DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-025-09869-0

сцДНК как возможная альтернатива гДНК

Ключевые слова: GWAS; сцДНК; WGS

Традиционно основным источником данных для многих генетических исследований служит геномная ДНК (гДНК), выделенная из лейкоцитов. Тем не менее возрастает интерес исследователей к свободноциркулирующей ДНК (сцДНК), присутствующей в биологических жидкостях в виде коротких фрагментов. Авторы провели сравнительный анализ качества секвенирования, частот аллелей, соответствия генотипов, структуры популяции и результатов полногеномного поиска ассоциаций для образцов гДНК и сцДНК от 186 здоровых участников. Оба типа секвенирования показали высокое качество «сырых» данных по показателю Q30. Несмотря на меньшую глубину покрытия после удаления дублирующих последовательностей, сцДНК показала сопоставимое качество секвенирования при аналогичной заданной глубине секвенирования до 40х.



При сравнении количества найденных генетических вариантов (SNP, инделы) спектры частот аллелей схожи между двумя типами ДНК, однако при использовании гДНК удалось выявить около 100000 дополнительных SNP. Количество найденных инделов в библиотеках гДНК также больше, чем в сцДНК, что может быть связано с особенностями пробоподготовки и разным размером вставок в библиотеках. На зеркальных Манхэттен-графиках продемонстрирована высокая согласованность результатов полногеномного поиска ассоциаций для липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Варианты, оставшиеся после исключения низкочастотных вариантов и повторяющихся участков, показали схожее распределение частот аллелей и схожую генетическую структуру популяции. Некоторые различия наблюдались в определенных регионах генома, особенно в центромерах.

Несмотря на более низкую глубину секвенирования вследствие высокого уровня дублирующих прочтений, сцДНК обеспечивает сопоставимое качество данных при равной эффективной глубине. Хотя сцДНК не может быть использована как полноценная замена гДНК, она расширяет возможности генетики, находя свое применение в широком диапазоне исследований.

Первоисточник:

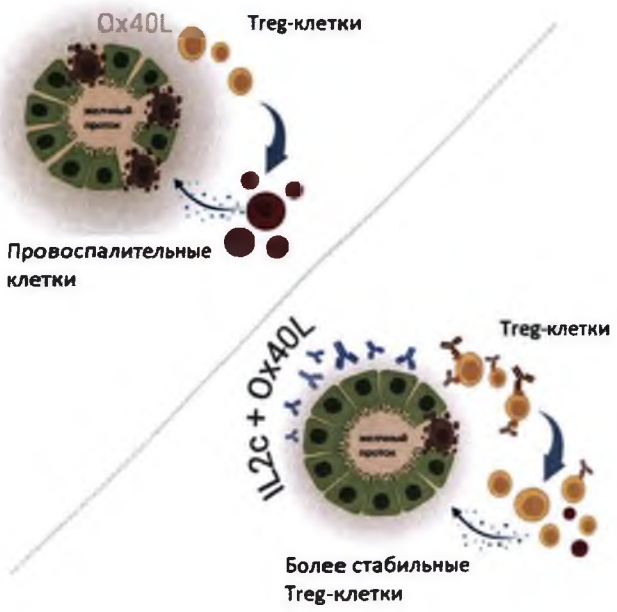
Jingyu Zeng et. al., Cell-free DNA as a potential alternative to genomic DNA in genetic studies, NAR Genomics and Bioinformatics, № 7/DOI: https://doi.org/10.1093/nargab/lqaf119

Стабильность регуляторных Т-клеток определяет эффективность регенерации желчных протоков при холангите

Ключевые слова: Иммунотерапия; Регуляторные Т-клетки; Первичный склерозирующий холангит; Treg-терапия; Т-клетки

Холангиопатии, такие как первичный склерозирующий холангит (ПСХ), вызывают повреждение желчных протоков. При ПСХ наблюдается снижение и нарушение функции регуляторных Т-клеток (Treg), что, в свою очередь, нарушает регенерацию желчных протоков. Терапия на основе Treg является популярным вариантом лечения, однако эффективность этой терапии для лечения повреждений печени снижена, и требуется дальнейшая оптимизация метода.

Ученые из Великобритании показали, что Treg опосредуют ответ холангиоцитов на повреждение желчных протоков. Однако Treg пластичны и могут приобретать провоспалительный фенотип, который препятствует регенерации. Кроме того, у пациентов с ПСХ снижено количество регуляторных Treg, подавляющих иммунный ответ, что может быть одним из факторов, способствующих патогенезу ПСХ.



Недавние исследования обнаружили, что сигналинг интерлейкина-2 (IL-2) участвует в путях регуляции Т-клеток. Кимура с соавторами показали, что IL-2 увеличивает количество Treg, однако такие Treg претерпевают изменения с потерей экспрессии *Foxp3* и приобретают экспрессию *Tbet* для провоспалительного фенотипа.

Сигнальный путь Ox40 играет важную роль в регуляции и стабильности Treg. Авторы статьи показывают, что *in vitro* Treg менее функциональны в микросреде с высокой экспрессией *OX40L*, что и происходит в печени при ПСХ: экспрессия *OX40L* увеличивается при повреждении желчных протоков и способствует нестабильности Treg. Сочетание IL-2 и блокады Ox40L увеличивает количество Treg, а их стабильность способствует регенерации.

Кимура и Вонг с соавторами продемонстрировали, как Treg влияют на реакцию желчных протоков на повреждение печени и показали, что для более эффективного восстановления желчных протоков необходима комбинированная иммунотерапия, которая увеличивает количество и стабильность Treg.

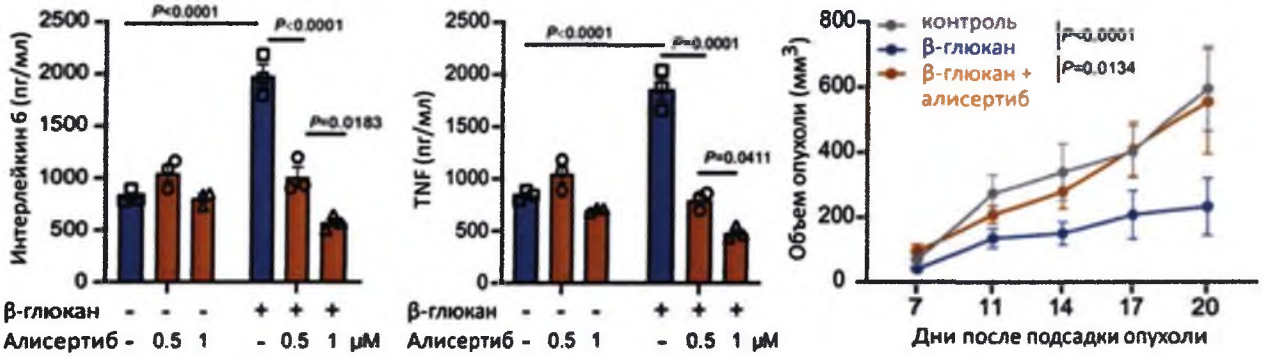
Первоисточник:

Naruhiro Kimura, Man Chun Wong, Ben Higgins, Gareth Hardisty, Pei-Chi Huang, Matamoana Muller, Maxym Besh, Daniel A Patten, Timothy Kendall, Prakash Ramachandran, Adriano G Rossi, Graham Anderson, Shishir Shetty, David Withers, Atsunori Tsuchiya, Shuji Terai, Wei-Yu Lu, Regulatory T cell stability determines the efficiency of bile duct regeneration during cholangitis, Cell reports/DOI: DOI: 10.1016/j.celrep.2025.116557

Роль киназы Aurora A в иммунном ответе

Ключевые слова: Химиотерапия; Алисертиб; Aurora A; Тренированный иммунитет

Киназа Aurora A играет важную роль в регулировании митотического аппарата: нарушение ее работы приводит к снижению пролиферации и клеточной гибели. Ингибиторы Aurora A считаются перспективным направлением противораковой терапии, однако инактивация этой киназы обладает слабым эффектом в борьбе со злокачественными новообразованиями (ЗНО) *in vivo* по неизвестной до сих пор причине.



Иммунитет человека принято делить на врожденный (реагирующий на общие признаки разнообразных патогенов, независимо от того, встречался ли организм с ними ранее) и адаптивный (реагирующий на конкретные антигены патогенов, с которыми организм уже встречался). При этом врожденный иммунитет также обладает некоторой памятью, называемой тренированным иммунитетом: иммунные клетки (моноциты, макрофаги, естественные киллеры), уже сталкивавшиеся с патогеном, реагируют на новую угрозу быстрее и сильнее, нежели наивные. «Тренировка» клеток осуществляется за счет эпигенетических модификаций хроматина.

Группа ученых из Китая исследовала влияние различных ингибиторов эпигенетических процессов на формирование тренированного иммунитета при столкновении макрофагов с β-глюканом. Все ингибиторы Aurora A показали значительное ослабевание ответа клеток на повторный раздражитель. Алисертиб – высокоспецифичный ингибитор Aurora A: его применение привело к изменению доступности хроматина и гипометилированию гистона H3. Помимо этого, в клетках понизился уровень S-аденозилметионина (SAM), важнейшего донора метильных групп. При ингибировании Aurora A возрос уровень фермента GNMT, деметилирующего SAM и тем самым нарушающего процесс метилирования хроматина. Нокдаун *GNMT* восстановил тренированный иммунитет при ингибировании Aurora A. Экспрессия *GNMT* повышалась фактором транскрипции FOXO3, уровень которого повышался в ядрах клеток, обработанных алисертибом. Переход FOXO3 в ядро ингибировался сигнальным путем AKT/mTOR, но инактивация Aurora A нарушила работу этого пути. В то же время активация mTOR или нокдаун *FOXO3* восстанавливали усиленный ответ клеток на повторный раздражитель при ингибировании Aurora A.

У мышей, иммунитет которых был простимулирован β-глюканом, замедлилось развитие ЗНО по сравнению с нестимулированным контролем, но этот эффект пропал при ингибировании Aurora A. Снижение иммунного ответа при инактивации Aurora A может объяснить, почему ингибиторы этой киназы не показали высокой эффективности при противораковой терапии. Обнаруженная связь также может быть использована для подавления воспалительных реакций у пациентов с чрезмерной активностью иммунной системы.

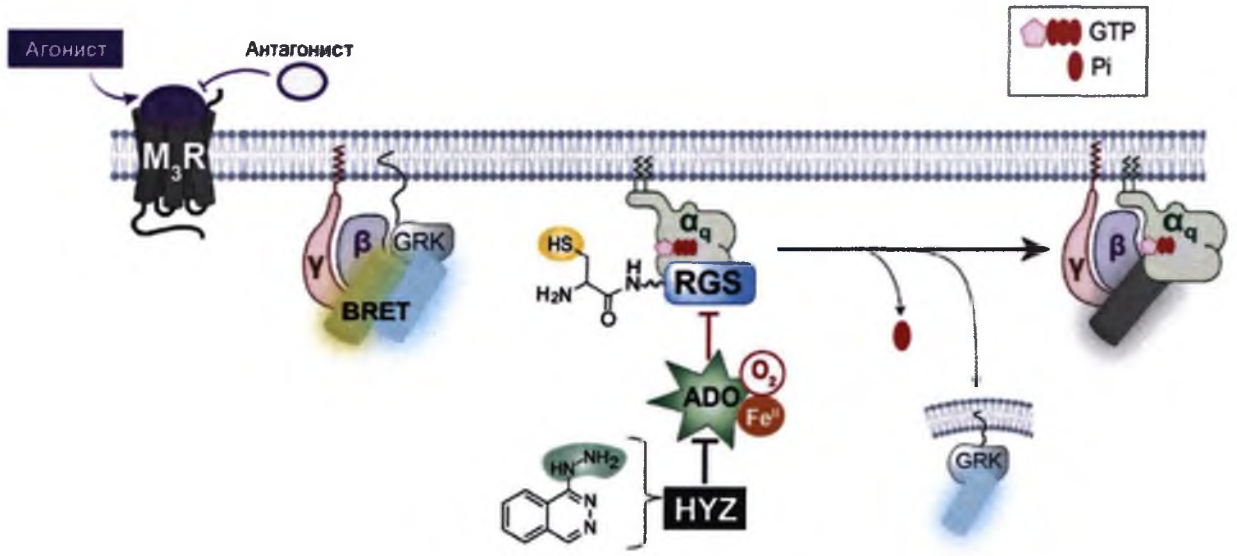
Первоисточник:

Li M., Jin H., Liu Y., Aurora kinase A promotes trained immunity via regulation of endogenous S-adenosylmethionine metabolism, Elife, № 14/DOI: doi.org/10.7554/elife.104138

Препарат для снижения артериального давления может помочь при глиобластоме

Ключевые слова: Глиобластома; Гидралазин; Новые методы лечения; Артериальная гипертензия

Гидралазин, запатентованный в 1949 году, является препаратом первой линии для лечения гипертонии во время беременности и предотвращения преэклампсии. Но, несмотря на его важную роль, механизм действия на молекулярном уровне до недавнего времени оставался неизвестен.



Учеными из США было обнаружено, что гидралазин блокирует чувствительный к кислороду фермент 2-аминоэтантиолдиоксигеназу (ADO) — молекулярный переключатель, который сообщает кровеносным сосудам, когда нужно сужаться. Используя методы масс-спектрометрии и рентгеновской кристаллографии, авторы установили, что гидралазин связывается непосредственно с железосодержащим центром фермента, таким образом отключая сигнал тревоги о недостатке кислорода. Ингибирование ADO предотвращает распад сигнальных белков RGS4 и RGS5 — регуляторов передачи сигналов G-белка. Накопление белков RGS снижает уровень внутриклеточного кальция, что приводит к расслаблению гладких мышц в стенках кровеносных сосудов и снижению артериального давления.

Ранее было показано, что повышенный уровень ADO связан с более агрессивным течением болезни, что позволяло предположить, что отключение этого фермента может быть эффективной стратегией. До недавнего времени для проверки этой идеи не было подходящего ингибитора. Оказалось, что гидралазин нарушает процесс восприятия кислорода в клетках глиобластомы, вызывая «старение» клеток или их переход в неделящееся состояние, что эффективно приостанавливает рост без развития воспаления или резистентности.

Полученные результаты показывают, что давно известные методы лечения могут продемонстрировать новый терапевтический потенциал и способствовать разработке новых препаратов.

Первоисточник:

Shishikura K, Li J, Chen Y, et al., Hydralazine inhibits cysteamine dioxygenase to treat preeclampsia and senesce glioblastoma, Sci Adv, № 11(42), стр. eadx7687/DOI: 10.1126/sciadv.adx7687

Стволовые клетки в невесомости: микрогравитация меняет регенеративную медицину

Ключевые слова: Регенеративная медицина; Невесомость; Стволовые клетки

На Международной космической станции за последнее десятилетие сформировался новый класс биомедицинких экспериментов: исследования стволовых клеток и органоидов в условиях микрогравитации. Авторы обширного обзора из Cedars-Sinai (США) показывают, что невесомость не просто изменяет рост клеток — она позволяет по-новому изучать механизмы старения, нейродегенерации, сердечно-сосудистой патологии и нарушения кроветворения.

Микрогравитация действует как биофизический стимул, радикально меняющий работу клеток: нарушается механотрансдукция, перестраивается цитоскелет, активируются стресс-ассоциированные сигнальные пути (например, ось YAP/SOD2), а темпы пролиферации и дифференцировки смещаются в зависимости от типа клеток. Кардиальные прогениторные клетки на орбите формируют трёхмерные сферы, увеличиваясь в десятки раз по сравнению с наземным контролем. Нейрональные органоиды демонстрируют более ранние признаки зрелости при сниженной воспалительной активности. Хондроциты и мезенхимальные клетки показывают ускоренный рост и усиленный синтез матрикса. В то же время гемопоэтические стволовые и прогениторные клетки в многонедельных миссиях проявляют признаки «ускоренного старения», демонстрируя потерю дормантности, нарушения теломерного гомеостаза, митохондриальный стресс и клональные сдвиги. Такая разнородность реакций создает уникальную модель для изучения возраст-ассоциированных процессов в сжатые сроки. Орбита становится экспериментальной биофабрикой. В условиях микрогравитации удается выращивать более крупные и однородные тканевые конструкции, включая кардиальные и хондрогенные структуры, а также выполнять биопечать мягких тканей без коллапса матрикса под собственным весом. В ряде миссий продемонстрирована возможность культивирования и даже генетической модификации индуцированных плюрипотентных стволовых клеток прямо на орбите в стандартных многоячеистых планшетах — за счет удержания среды силами поверхностного натяжения. Мезенхимальные стволовые клетки, выросшие на МКС, сохраняют стабильный кариотип и демонстрируют усиленные иммуномодулирующие свойства. Эти результаты открывают перспективу будущих «орбитальных производств» клеточных препаратов, органоидов и биоматериалов.

Несмотря на остающиеся технологические и нормативные ограничения, обзор показывает: стволовые клетки в космосе фактически превращают микрогравитацию в новый инструмент биомедицины — для моделирования заболеваний, ускоренного изучения механизмов старения и разработки будущих регенеративных технологий.

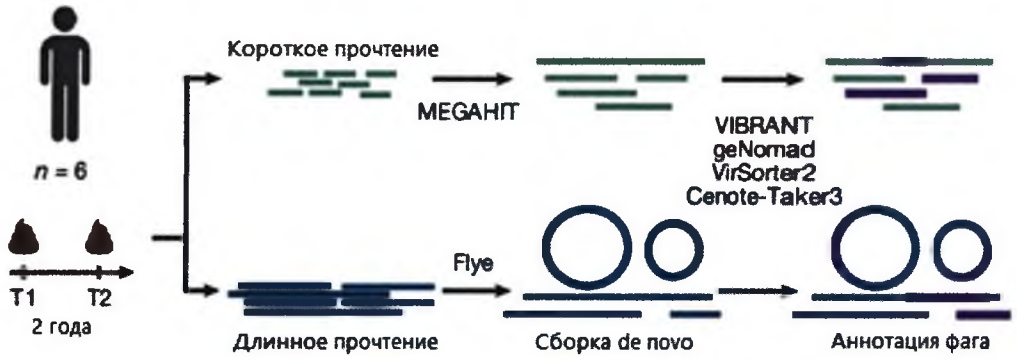
Первоисточник:

Maedeh Mozneb et al., Stem cell research in space..., Cell Stem Cell, № 2025;32(10):1491-1508/ DOI: 10.1016/j.stem.2025.09.001

Изучение динамики профагов в микробиоме кишечника человека

Ключевые слова: Микробиом; Секвенирование; Метагеномика; Кишечник; Бактериофаги

В кишечнике человека существует уникальное сообщество микроорганизмов — микробиом. В микробиом входят как различные бактерии (например, бифидобактерии), так и вирусы. В частности, бактериофаги кишечника оказывают глубокое влияние на бактериальную экологию и здоровье человека, тем не менее они пока что недостаточно изучены.



Используя глубокое объемное метагеномное секвенирование с длинными прочтениями, американские ученые отследили динамику интеграции профагов в образцах стула шести здоровых людей в течение 2 лет. Исследование показало, что применение метагеномного секвенирования с длинными прочтениями позволяет увидеть фаговую часть кишечного микробиома гораздо точнее, чем традиционные методы. Благодаря повышенной длине прочтений исследователи смогли собрать более полные бактериальные геномы и изучить их поведение в составе устойчивых микробных популяций. Основной результат заключается в том, что большинство профагов остаются стабильными во времени, но около 5% демонстрируют динамику: появляются или исчезают, несмотря на сохранение самого бактериального хозяина. Внутри одного и того же образца могут существовать клетки с профагом и без него, что указывает на микропопуляции внутри обычных кишечных видов. Более того, индукция фагов происходила преимущественно на низком уровне, что соответствует теоретическим ожиданиям. Неожиданным стало то, что некоторые фаги способны интегрироваться в бактерии разных семейств, что расширяет представления о спектре их хозяев и возможностях горизонтального переноса генов. Наконец, был описан новый класс фагов «IScream», которые используют бактериальные транспозазы IS30. Такой механизм ранее не был описан и представляет собой пример того, как фаги могут присваивать элементы мобильной генетики бактерий.

В совокупности полученные результаты проливают свет на фундаментальные аспекты динамики взаимодействия фагов и бактерий в микробиоме кишечника человека и расширяют понимание эволюционных механизмов, определяющих горизонтальный перенос генов и пластичность микробного генома.

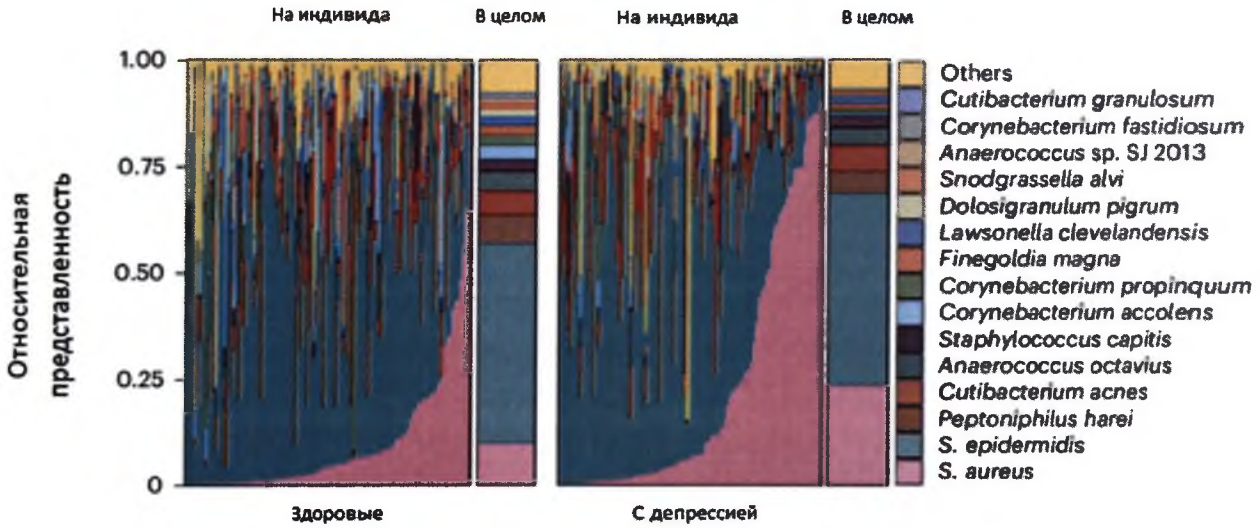
Первоисточник:

Wirbel J., Hickey A.S., Chang D. et al., Long-read metagenomics reveals phage dynamics in the human gut microbiome, Nature/DOI: 10.1038/s41586-025-09786-2

Назальный микробном может способствовать депрессивному поведению за счет деградации половых гормонов

Ключевые слова: Микробиом; Микробиота; Золотистый стафилококк; Метаболом; Депрессия

Микробиом оказывает значительное влияние на физиологические процессы в организме и поведение хозяина, в частности человека. Несмотря на тесную анатомическую связь назальной полости с мозгом, роль назального микробиома в патогенезе неврологических заболеваний остается недостаточно изученной.



Xiang и соавторам удалось продемонстрировать ассоциацию назального *Staphylococcus aureus* с проявлениями депрессии. Анализ состава назального микробиома выявил положительную корреляцию между тяжестью депрессивных симптомов и уровнем *S. aureus* как у пациентов с депрессией, так и у здоровых лиц. Метаболомный профиль носовой полости показал снижение концентрации половых гормонов — эстрадиола и тестостерона — у пациентов с депрессией по сравнению с контролем. В экспериментах на животных трансплантация назальной микробиоты от пациентов с депрессией вызывала у мышей поведение, сходное с депрессивным, при этом наблюдалось различное содержание *S. aureus*. Гомологический и мутационный анализ позволил идентифицировать фермент 17β-гидроксистероиддегидрогеназу (Hsd12) у *S. aureus*, способный катализировать деградацию тестостерона и эстрадиола у мышей, которая приводила к снижению уровня дофамина и серотонина в мозге.

В результате исследования был выявлен назальный комменсал, способный модулировать депрессивное поведение, что подтверждает существование функциональной оси «нос—мозг». Возможно, эти данные могут быть использованы в терапии депрессивных расстройств.

Первоисточник:

Guoxiu Xiang, Yanan Wang, Kaiji Ni, Huoqing Luo, Qian Liu, Yan Song, Ping Miao, Lei He, Ying Jian, Ziyu Yang, Tianchi Chen, Ke Xu, Xia Sun, Zhen Shen, Chenfeng Ji, Na Zhao, Mengxin He, Yan Pan, Yanli Luo, Ji Hu, Michael Otto & Min Li, Nasal Staphylococcus aureus carriage promotes depressive behaviour in mice via sex hormone degradation, Nature Microbiology, № 10, стр. 2425–2440 (2025)/DOI: 10.1038/s41564-025-02120-6

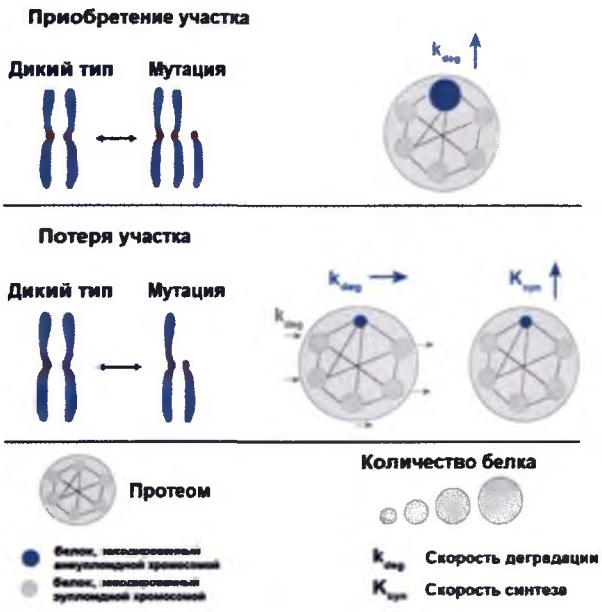
Раковые клетки по-разному компенсируют хромосомные анеуплоидии

Ключевые слова: Анеуплоидия; Карцинома легкого; Адаптация

Большинство живых организмов обладают зафиксированным набором хромосом. Хотя анеуплоидия (аномальное количество хромосом) губительна для обычных клеток, она встречается в клетках до 90% опухолей, влияя на прогрессирование болезни, метастазирование и лекарственную резистентность. Для более чем 60% случаев плоскоклеточной карциномы легкого характерно дополнительное длинное плечо q на 3 хромосоме, и в почти в 80% случаев данного типа рака на этой же хромосоме отсутствует короткое плечо p.

До сих пор неясно, каким образом раковые клетки адаптируются к изменениям в количестве хромосомных сегментов. Чтобы лучше понять механизм адаптации, ученые из США провели исследование эпителиальных клеток легких человека с помощью CRISPR, лишенных или приобретших участки третьей хромосомы (3p и 3q).

Один из способов, с помощью которого клетки могут поддерживать правильный баланс метаболитов, — замедление распада белков, связанных с отсутствующей хромосомой. С другой стороны, клетки могут ускорять распад всех неповрежденных белков, чтобы поддерживать относительный баланс.



Методом масс-спектрометрии были измерены количество белков, скорость их синтеза и распада в трех типах клеток: нормальных клетках, клетках с утерянным 3p и клетках с приобретенным 3q. В клетках с дополнительным плечом 3q результаты оказались ожидаемыми: клетки усилили деградацию белков, связанных с 3q, в попытке сохранить относительную концентрацию белков. Однако в клетках, в которых отсутствовало 3p-плечо, не было выявлено существенных изменений в скорости деградации белков — как в большую, так и в меньшую сторону. В некоторых случаях клетки ускоряли синтез белков, связанных с утерянным участком. Полученный результат был подтвержден секвенированием РНК. Было показано, что именно избирательная регуляция синтеза белков, а не их деградация приводит к буферизации анеуплоидии при потере 3p.

Результаты работы указывают на потенциальный биологический механизм, лежащий в основе адаптации клеток к анеуплоидии. Эти данные открывают новые горизонты для разработки методов лечения рака и других заболеваний, возникающих вследствие нарушения баланса генов.

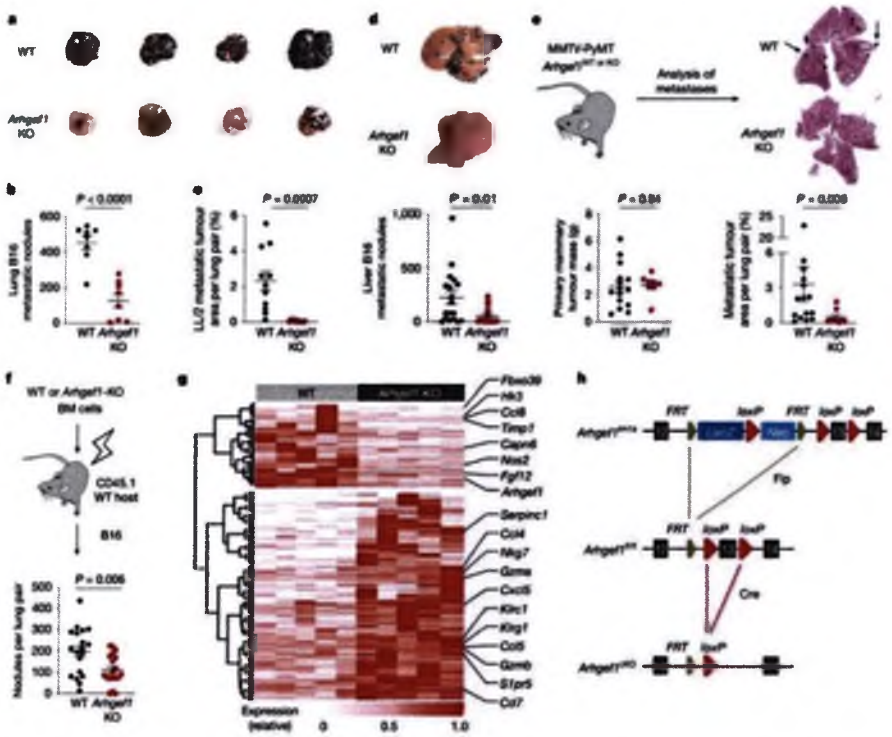
Первоисточник:

Di Y, Li W, Castellano JJ, et al., Divergent proteome tolerance against gain and loss of chromosome arms, Molecular Cell, № 85(22), стр. 4268-4278/DOI: 10.1016/j.molcel.2025.10.023

Аспирин может останавливать метастазирование

Ключевые слова: ЗНО; Аспирин; Циклооксигеназа; Метастазирование

Метастазирование — это распространение раковых клеток от первичной опухоли к отдаленным органам и тканям, оно является основной причиной смерти при ЗНО. Метастазирующие клетки уникально уязвимы для иммунной системы пациента, поскольку изначально лишены иммуносупрессивного микроокружения, однако они крайне агрессивны для организма хозяина и характеризуются интенсивным ростом. В настоящее время активно разрабатываются терапевтические подходы, нацеленные на подавление активности метастазирующих клеток путем активизации собственного иммунитета пациента.



В новом исследовании авторы использовали ингибиторы циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) для активации Т-лимфоцитов, подавленных тромбоксаном А. В частности, применение такого известного противовоспалительного средства, как аспирин, позволило активизировать субпопуляцию Т-клеток, ассоциированную с регуляторным путем фактора обмена гуанина (ARHGEF1). Это привело к существенному снижению активности иммуносупрессивного пути ARHGEF1, что способствовало развитию реакции иммунитета на метастазирующие клетки и значительно снизило темпы роста метастаз у модельных животных.

Таким образом, удалось выявить новый, ранее подробно не описанный иммуносупрессивный регуляторный путь ARHGEF1, который особенно важен при метастазировании злокачественного новообразования. Путем применения ингибиторов ЦОГ-1, в частности аспирина, удалось добиться активизации Т-клеточного противоопухолевого иммунитета, что может в дальнейшем эффективно применяться в медицинской практике.

Первоисточник:

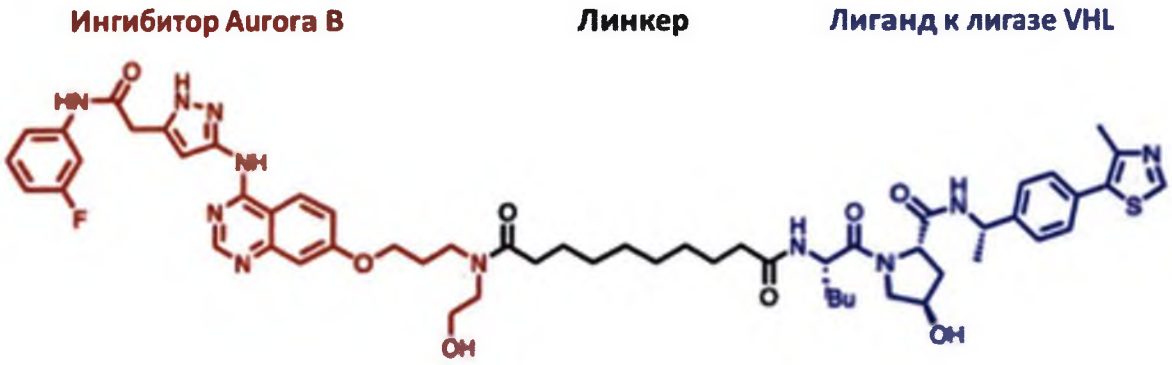
Yang J. et al., Aspirin prevents metastasis by limiting platelet TXA2 suppression of T cell immunity, Nature, № 640, стр. 1052-1061/DOI: 10.1038/s41586-025-08626-7

Селективная деградация киназы Aurora B

Ключевые слова: Убиквитинирование; Aurora A; PROTAC; Aurora B; Протеасома

Киназы Aurora A и Aurora B необходимы для регуляции митотического аппарата и клеточного метаболизма. Многие злокачественные новообразования (ЗНО) проявляют повышенную активность ферментов семейства Aurora — часто повышенная экспрессия этих киназ оказывается ассоциирована с генетической нестабильностью и более агрессивными формами рака.

Aurora A и B считаются перспективными мишенями противораковой терапии, однако их ингибиторы до сих пор не нашли широкого применения в клинической практике. Aurora A играет важную роль в регуляции иммунной системы, и ингибирование этой киназы, хотя и замедляет пролиферацию злокачественных клеток, также подавляет иммунный ответ на ЗНО. Aurora B регулирует контрольную точку веретена деления, цитокинез и энергетический метаболизм, поэтому перспективной кажется разработка препарата, снижающего активность Aurora B, но не Aurora A. Раковые клетки способны вырабатывать резистентность к химиотерапии, снижая аффинность фермента к ингибиторам за счет мутаций или повышая уровень экспрессии ингибируемого белка. Возникает проблема: чем большей специфичностью обладает ингибитор, тем с большей вероятностью к нему сможет быть выработана резистентность.



В биомедицине развивается новый подход к подавлению активности белков — направленный протеолиз. Широкое распространение получила методика PROTAC (химерная молекула выборочного протеолиза), которая объединяет участок, распознающий белок-мишень, с участком, вызывающим протеолиз. Благодаря каталитическому механизму действия молекулы PROTAC способны разрушать даже варианты белка, к которым имеют пониженную аффинность, поэтому для них часто оказывается возможным совместить высокую специфичность с преодолением резистентности. Группа ученых из США разработала первую в своем классе молекулу, вызывающую протеолиз киназы Aurora B. Для этого вещество AZD1152, высокоспецифичный ингибитор Aurora B, было совмещено с лигандом к лигазе VHL (создает сигнал о протеолизе). Авторы показали, что полученная молекула связывается с Aurora B и вызывает ее деградацию, при этом не затрагивая Aurora A. Созданное соединение останавливало пролиферацию клеток аденокарциномы поджелудочной железы *in vitro*.

Объединив ингибитор Aurora B с мишенью для протеолиза, авторы создали вещество, способное с высокой эффективностью и специфичностью подавлять активность этой киназы. Предполагается, что полученное соединение также сможет преодолеть резистентность раковых клеток.

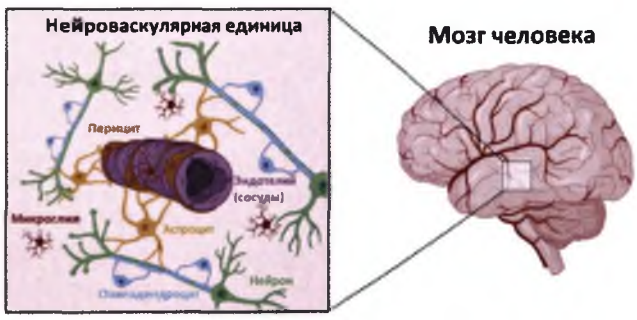
Первоисточник:

Hu X., Graciano K., Hu J. et al., Discovery of the first-in-class Aurora B kinase selective degrader, Eur J Med Chem, № 298/DOI: 10.1016/j.ejmech.2025.118006

Болезнь Альцгеймера и ЦБМС: разные пути развития деменции

Ключевые слова: Деменция; Болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера (БА) и церебральная болезнь мелких сосудов (ЦБМС) — две частые причины деменции. Они нередко возникают одновременно, однако связь этих заболеваний друг с другом остается неясной. Существенную роль в развитии нарушений играет нейроваскулярная единица — система, объединяющая нейроны, вспомогательные и сосудистые клетки мозга.



Исследователи построили подробные карты регуляторных участков ДНК в шести типах клеток коры мозга, определив, какие регионы активны и как они взаимодействуют друг с другом для управления экспрессией генов. Сопоставление этих данных с результатами генетических исследований показало, что БА и ЦБМС имеют различную генетическую основу. Основной вклад в развитие БА вносят изменения в регуляторных областях микроглии, влияющие на гены, связанные с липидным обменом и образованием амилоида. Риск развития ЦБМС связан с разными типами клеток нейроваскулярной единицы, а также с процессами старения и нарушениями структуры тканей.

Авторы также выделили генетические варианты (rs188928956, rs10859915 и rs4630220), влияющие на функции генов *PPARGC1A*, *NTN4* и *SH3PXD2A* соответственно, и показали, что при ЦБМС и БА затрагиваются разные регуляторные мотивы. Сравнение молекулярных сигнатур с базой данных лекарственных профилей позволило выделить потенциальные классы препаратов для лечения деменции, включая активаторы рецептора витамина D и ингибиторы mTOR, HDAC и VEGFR.

Представленные данные формируют основу для понимания роли микроглии и нейроваскулярных клеток в патогенезе БА и ЦБМС. Построены клеточно-специфичные карты регуляции генов и определены новые генетические варианты, влияющие на развитие БА и ЦБМС. Полученные результаты могут стать начальной точкой для разработки новых терапевтических препаратов.

Первоисточник:

Ziegler, Kevin Chris et al., The brain neurovascular epigenome and its association with dementia, Neuron/DOI: 10.1016/j.neuron.2025.10.001

Длинная некодирующая РНК LncBAR как эпигенетический регулятор регенерации миокарда

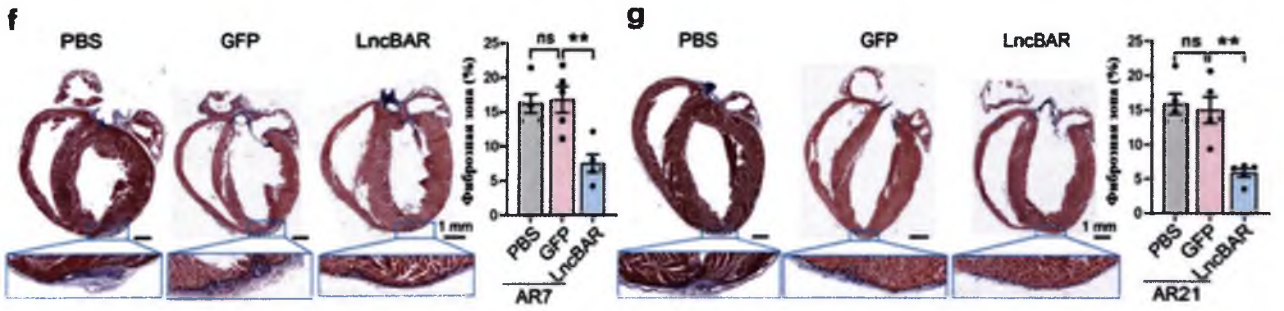
Ключевые слова: Кардиомиоциты; lncRNA; Эпигенетика; Некодирующие РНК

Сердечно-сосудистые заболевания, сопровождающиеся потерей кардиомиоцитов, остаются одной из ведущих причин смерти в мире. У взрослых млекопитающих кардиомиоциты почти утрачивают способность к делению, поэтому инфаркт приводит к рубцеванию миокарда и сердечной недостаточности.

Китайские ученые охарактеризовали длинную некодирующую РНК LncBAR, ассоциированную с хроматин-ремоделирующим комплексом SWI/SNF, показав ее функцию стимулирования пролиферации кардиомиоцитов и регенерации сердца.

Регуляция пролиферации кардиомиоцитов. Нокаут LncBAR у мышей подавляет пролиферацию кардиомиоцитов *in vivo* и *in vitro*, что проявляется в снижении числа клеток, позитивных по маркерам пролиферации (Ki67, pH3, Aurora B), и уменьшении экспрессии генов клеточного цикла. Напротив, сверхэкспрессия LncBAR усиливает пролиферацию как мышиных, так и человеческих кардиомиоцитов.

Влияние на регенерацию сердца. Дефицит LncBAR ухудшает восстановление сердца после резекции верхушки левого желудочка и инфаркта миокарда, увеличивая площадь фиброза и снижая сердечную функцию. Сверхэкспрессия LncBAR улучшает регенерацию, уменьшает размер рубца и восстанавливает функцию сердца.



Механизм действия

1. LncBAR связывается с белком BRG1 — АТФазной субъединицей комплекса SWI/SNF — и стабилизирует его, подавляя протеасомную деградацию. Стабилизированный BRG1 активирует транскрипцию генов клеточного цикла.
2. LncBAR усиливает сигнальный путь PI3K–AKT, который играет ключевую роль в регуляции пролиферации, выживаемости и функционирования кардиомиоцитов. Это подтверждается повышением уровня фосфорилированных форм PI3K и AKT. Ингибирование этого пути блокирует пролиферативный эффект LncBAR.

LncBAR идентифицирована как мощный позитивный регулятор пролиферации кардиомиоцитов и регенерации миокарда. Ось LncBAR-BRG1 является перспективной мишенью для разработки терапевтических стратегий, направленных на стимуляцию регенерации сердечной ткани после повреждения.

Первоисточник:

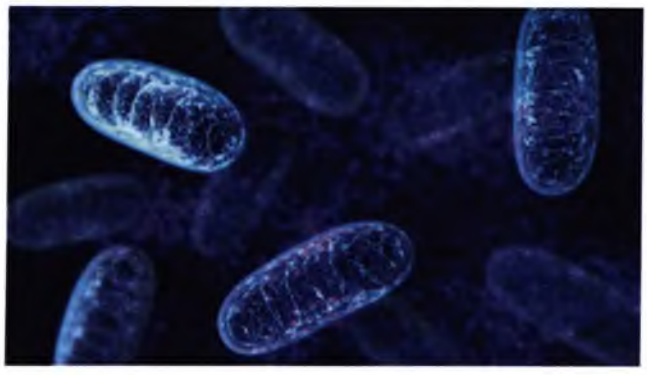
Jun Li, Huanhuan Cai, Yufan Chen, Ruiqi Pi, Lilin Xiang, Zhibing Lu, Yan Zhou & Li Wang, Long noncoding RNA LncBAR enhances BRG1 protein to promote cardiomyocyte cell cycle progression and cardiac repair, npj Regenerative Medicine, № 10, стр. 1-19/DOI: 10.1038/s41536-025-00439-6

Стимуляция биогенеза митохондрий с помощью наноматериалов повышает эффективность процесса переноса митохондрий между клетками

Ключевые слова: Регенеративная медицина; Мезенхимальные стромальные клетки; Наноматериалы; Митохондрии

Митохондриальная дисфункция лежит в основе множества заболеваний, включая нейродегенеративные и сердечно-сосудистые патологии. Хотя клетки способны спонтанно обмениваться митохондриями (процесс, известный как межклеточный перенос), эффективность такого обмена в естественных условиях низка, что ограничивает терапевтический потенциал. Существующие методы повышения эффективности переноса (например, генетическая модификация или сложные биоинженерные подходы) трудоемки и не всегда применимы *in vivo.*

Исследователи из Техасского университета A&M (США) разработали и синтезировали наночастицы дисульфида молибдена (MoS_2) с атомарными дефектами в форме «наноцветков». Эти частицы были способны стимулировать биогенез митохондрий в мезенхимальных стромальных клетках человека (МСК) через активацию сигнального пути SIRT1/PGC-1α, что приводило к двукратному увеличению массы митохондрий.



Ключевой результат: такие «митохондриальные биофабрики» (МСК, обработанные MoS_2) демонстрировали в 2—4 раза более эффективный перенос митохондрий клеткам-реципиентам (мышечным, кардиомиобластам, фибробластам) по сравнению с необработанными МСК. Перенос осуществлялся преимущественно через туннелирующие нанотрубки (TNTs). Переданные митохондрии успешно интегрировались в сети реципиентных клеток, повышая их дыхательную активность и продукцию АТФ. Транскриптомный анализ показал, что усиленный перенос («Митофабрика-трансфер») вызывает в клетках-реципиентах значительные изменения в экспрессии генов, связанных с окислительным фосфорилированием, сборкой митохондриальных комплексов и метаболизмом.

В исследовании предлагается новая биоинженерная стратегия для усиления естественного механизма клеточной репарации. Использование наночастиц MoS_2 для превращения клеток-доноров в «митохондриальные биофабрики» в несколько раз повышает эффективность межклеточного переноса митохондрий. Этот подход не только количественно увеличивает содержание митохондрий в клетках-реципиентах, но и качественно улучшает их биоэнергетический статус, демонстрируя терапевтический потенциал для лечения заболеваний, связанных с митохондриальной дисфункцией. Для перевода технологии в клинику необходимы дальнейшие исследования *in vivo*.

Первоисточник:

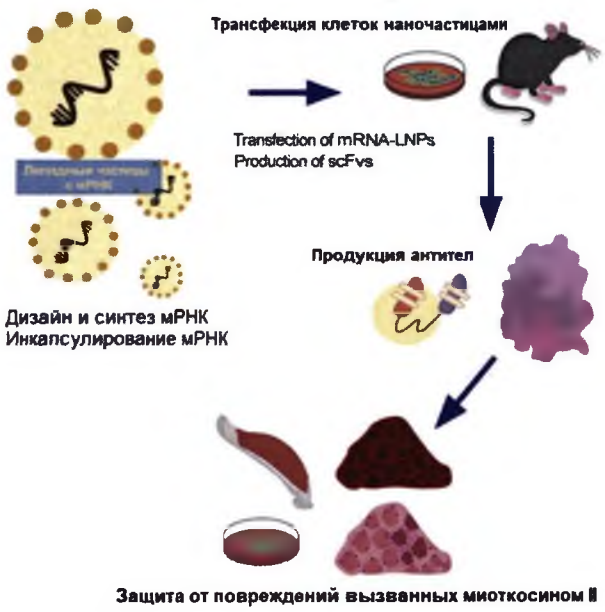
John Soukar et al., Nanomaterial-induced mitochondrial biogenesis enhances intercellular mitochondrial transfer efficiency, PNAS, № 43/DOI: 10.1073/pnas.2505237122

Технология мРНК-вакцин может помочь в борьбе с последствиями змеиных укусов

Ключевые слова: мРНК-вакцина; Новые методы лечения; Змеиный яд

Ежегодно укусы ядовитых змей приводят к гибели 140 тысяч человек и к 400 тысячам случаев инвалидизации во всем мире. Основная причина проблем при укусе — накопление токсинов, приводящее к повреждению мышечных волокон. Стандартные методы лечения хорошо справляются с токсинами в кровотоке, но неэффективны для нейтрализации местных последствий укуса.

Ученые из Университета Рединга и Технического университета Дании разработали метод доставки мРНК кодируемого антитела прямо в ткани жертвы для защиты мышц от повреждений, вызванных укусом ядовитой змеи. Конструкция мРНК вакцины содержит информацию о структуре специфического антитела против миотоксина II из яда бразильской гадюки (*Bothrops asper*). Яд этой змеи часто приводит к пожизненной инвалидности после получения стандартного лечения и обладает высокой летальностью.



Исследователи поместили молекулы мРНК в липидные наночастицы и протестировали этот подход сначала на культурах человеческих мышечных клеток, а затем на мышах. Новое средство уменьшило повреждения, вызванные как отдельным токсином, так и ядом в целом. Антитела успешно вырабатывались мышечными клетками в течение 12–24 часов после инъекции мРНК вакцины. У мышей однократная инъекция мРНК защитила мышечную ткань от повреждений, вызванных токсином, если была сделана за 48 часов до момента начала действия яда. У мышей снизился уровень креатинкиназы и лактатдегидрогеназы, которые высвобождаются при повреждении мышц. Лечение также помогло сохранить здоровую структуру мышц.

Протестированная технология открывает новые возможности для лечения местных повреждений после укусов, которые с трудом предотвращаются современными противоядиями. Также она может оказаться полезной при других состояниях, когда токсины наносят вред постепенно, например, для нейтрализации бактериальных токсинов во время инфекции.

Первоисточник:

Almeida JR, Sørensen CV, Gilabadi S, et al., Intramuscular delivery of mRNA-encoded single-chain variable fragments prevents myotoxin II-induced skeletal muscle damage in a preclinical model, Trends Biotechnol, № S0167-7799(25)00445-7/DOI: 10.1016/j.tibtech.2025.10.017

Репарация двуцепочечных разрывов ДНК приводит к наследственным нарушениям функций генома

Ключевые слова: Репарация ДНК; MYC; Хроматин; Эпигенетика; Двуцепочечные разрывы ДНК

Хроматин — это комплекс ДНК и белков в ядре клетки. Его состав и архитектура играют важную роль в ряде процессов, в том числе в регуляции экспрессии генов, репликации и репарации ДНК. При повреждении цепи ДНК трехмерная архитектура хроматина изменяется, облегчая доступ к поврежденному участку и запуская процессы репарации поврежденного участка. Однако о восстановлении окружающего хроматина известно мало.

Чтобы исследовать данное явление, ученые из Дании инициировали двуцепочечные разрывы (ДР) с помощью белка Cas9. В качестве целей они выбрали геномные локусы, которые содержали топологически чувствительные гены, кодирующие белки, а также регуляторные виды РНК. Используя методы количественной визуализации больших популяций клеток (quantitative imaging of large cell populations) , флуоресцентной гибридизации ДНК и РНК *in situ* (FISH) и метод Region Capture Micro-C, который позволяет картировать трехмерную структуру хроматина, авторы смогли обнаружить, что индуцированные двуцепочечными разрывами изменения хроматина не восстанавливаются до уровня, предшествующего повреждению. В работе продемонстрирована сниженная чувствительность гена *c-MYC* к вышестоящим сигнальным путям после репарации ДР как в районе *c-MYC*, так и за пределами его кодирующей области. Затем с помощью проточной цитометрии авторы обнаружили, что такие нарушения сохраняются в течение нескольких последовательных клеточных делений и проявляются в нарушении экспрессии генов во всех крупных хроматиновых районах, которые сталкиваются хотя бы с одним ДР. Несмотря на то, что последовательность ДНК восстанавливается, эти нарушения могут вызывать конкретные патофизиологические последствия.

В работе показано, что некоторые изменения хроматина сохраняются после завершения репарации ДНК и характеризуются топологическими перестройками и потерей локальных видов РНК. Эти новообретенные особенности передаются дочерним клеткам и проявляются в виде наследуемых нарушений экспрессии генов. Представленные результаты демонстрируют явление, которое авторы называют пострепатурной усталостью хроматина. Оно обусловливает наследуемое нарушение функции гена вследствие репарации ДНК.

Первоисточник:

Susanne Bantele, Irene Mordini, Alva Biran, Nicolas Alcaraz, Gijs Zonderland, Alice Wenger, Nils Krietenstein, Anja Groth, Jiri Lukas, Repair of DNA double-strand breaks leaves heritable impairment to genome function, Science, № 6773/DOI: DOI: 10.1126/science.adk6662

ФГБУ «ЦСП»
ФМБА РОССИИ

НОВОСТИ НАУКИ И МЕДИЦИНЫ

01/2026

SARS-COV-2

БИОИНФОРМАТИКА

БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ

ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

ГИСТОЛОГИЯ

ИММУНОЛОГИЯ

МИКРОБИОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

НОВОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

НОВОСТИ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ БИОМЕДИЦИНЫ

РЕПРОДУКТОЛОГИЯ, АКУШЕРСТВО И ПЕДИАТРИЯ

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

SARS-COV-2	• Существующие соединения помогут в борьбе с SARS-CoV-2	3
БИОИНФОРМАТИКА	• Разработан алгоритм для анализа регуляторных сетей генов ЗНО	4
	• Бюджетный способ получения индивидуального генома на примере первой индийской хромосомной сборки	5
	• Объединяй и властвуй: как избавиться от батч-эффектов в метаанализе	6
БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ	• Дефицит калорий уменьшает возрастные транскрипционные изменения глии	7
ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ	• Редактирование оснований для борьбы с генетическими заболеваниями	8
ГИСТОЛОГИЯ	• Как курение влияет на гистоморфологию десен при пародонтите	9
	• Трехмерная рентген-гистология органоидов	10
	• Субстанция Р защищает от язвенного колита и тревожного поведения	11
ИММУНОЛОГИЯ	• Т-клетки, обнаруженные в миндалинах, отличаются от клеток крови	12
МИКРОБИОЛОГИЯ	• Незначительные изменения ДНК влияют на устойчивость к лекарствам	13
МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ	• Новый метод секвенирования позволил выявить отличия в транскриптомных профилях клеток	14
	• Описана новая группа длинных некодирующих РНК	15
МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ	• Исследование питательных веществ при органоспецифических метастазах рака молочной железы	16
	• Длинная некодирующая РНК контролирует взаимодействие белков клеточного цикла	17
	• Поиск восприимчивых к иммунотерапии микросателлитно-стабильных опухолей	18
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	• Хламидии в сетчатке ассоциированы с развитием болезни Альцгеймера	19
НОВОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ МЕДИЦИНЫ	• Топологическая сегментация данных масс-спектрометрической визуализации	20
НОВОСТИ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ БИОМЕДИЦИНЫ	• Инновационный гель для губ с бактериальными везикулами защищает от ультрафиолетового излучения и предотвращает ферроптоз	21
РЕПРОДУКТОЛОГИЯ, АКУШЕРСТВО И ПЕДИАТРИЯ	• Перспективы и ограничения генетического скрининга новорожденных	22
	• Экспериментальное снижение плоидности соматических клеток через индуцированное «митомейозное» деление	23
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ	• Метформин не влияет на инсулинорезистентность при сахарном диабете 1 типа, но снижает суточную потребность в инсулине	24

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

- Дневной свет как лекарство от диабета 25

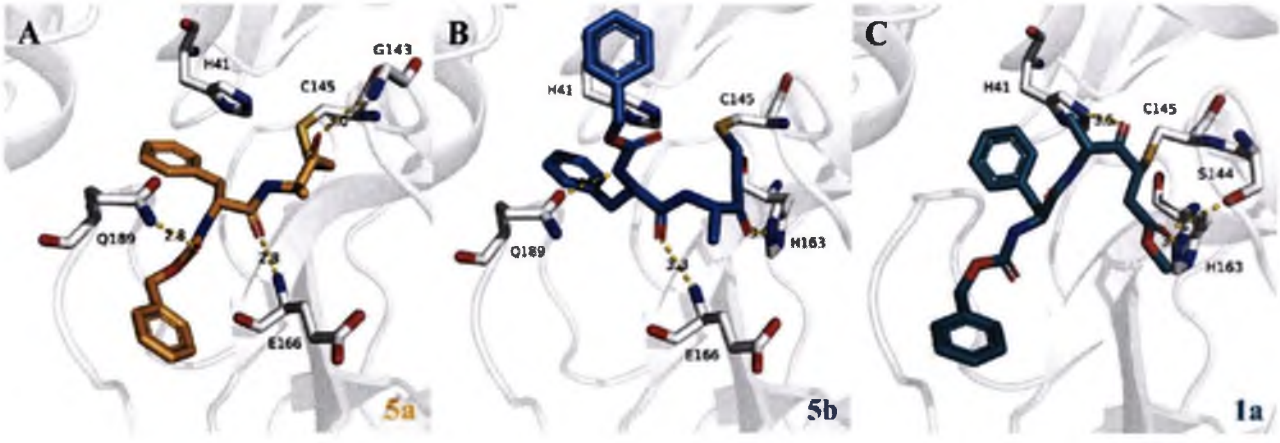
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- днРНК *lncAPAT* способствует нестабильности атеросклеротических бляшек 26

Существующие соединения помогут в борьбе с SARS-CoV-2

Ключевые слова: Круазин; SARS-CoV-2; Новые методы лечения

Коронавирусы, в том числе SARS-CoV-2, продолжают представлять угрозу для общественного здравоохранения. Постоянно появляющиеся мутации приводят к появлению новых штаммов, устойчивых к существующим противовирусным препаратам, таким как Пакловид. Поэтому разработка новых препаратов, эффективных против широкого спектра коронавирусов, является важной задачей.



Репликация вируса SARS-CoV-2 в клетках хозяина зависит от фермента M^{pro}. Этот фермент сходен по структуре с белком круазином, который участвует в развитии болезни Шагаса, вызываемой простейшими. Исследовательская группа из Бразилии провела скрининг 141 ранее синтезированного соединения, которые были разработаны в период с 1997 по 2012 год для ингибирования круазина, с целью определить, могут ли эти молекулы подавлять коронавирусные протеазы (M^{pro} и PL^{pro}). Методика исследования включала скрининг ингибиторов на предмет их способности связываться с целевыми ферментами с использованием докинг-моделей и молекулярно-динамических симуляций.

Из проанализированной коллекции пять соединений показали высокую активность против M^{pro}. Наиболее перспективным оказалось бензилкарбаматное производное 5a. Исследователи также синтезировали зеркальную версию 5a, названную 5b, потому что такие молекулы часто могут оказаться более мощными, чем исходная версия. Обе версии обладали очень высокой селективностью, не оказывая существенного влияния на ферменты человека. Компьютерное моделирование показало, что 5a и 5b связываются с M^{pro} достаточно прочно, чтобы остановить его действие, но не навсегда – свойство, характерное для сильнодействующих, но более безопасных лекарств. 5a и 5b также оказались эффективными в отношении ферментов вирусов SARS-CoV и MERS-CoV. Молекулы продемонстрировали низкую токсичность в клетках млекопитающих, что усиливает их потенциал в качестве кандидатов в лекарственные препараты .

Результаты подтверждают важность повторного обращения к коллекциям существующих препаратов для ускорения разработки лекарств следующего поколения и обнаружения новых лекарственных кандидатов, способных противостоять актуальным инфекционным угрозам.

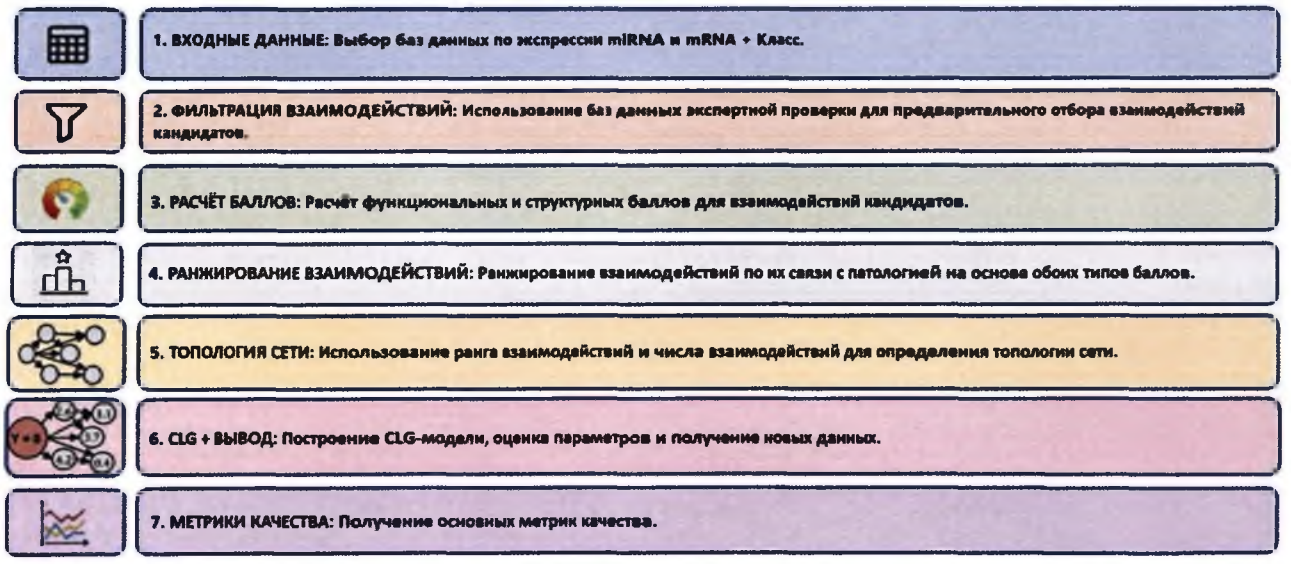
Первоисточник:

Sá Magalhães Serafim M, Kronenberger T, Francisco KR, et al., Discovery of benzyl carbamate inhibitors of coronavirus Mpro enzymes from a legacy collection of cysteine protease inhibitors, Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, № 40(1), стр. 2585619/DOI: https://doi.org/10.1080/14756366.2025.2585619

Разработан алгоритм для анализа регуляторных сетей генов ЗНО

Ключевые слова: ЗНО; Регуляторные генетические сети; МикроРНК

Понимание архитектуры регуляторных сетей микроРНК и мРНК имеет решающее значение для выявления молекулярных механизмов онкологических процессов и классификации различных типов опухолей. Однако надежная идентификация этих сетей является сложной задачей из-за огромного объема данных, наличия ложных сигналов и отсутствия доступных и точных инструментов, способных определить, какие молекулярные взаимодействия связаны с заболеванием. Исследователи из Университета Наварры (Испания) разработали RNACOREX – программное обеспечение с открытым исходным кодом, способное анализировать сетевые взаимодействия микроРНК и мРНК, объединяя информацию из международных баз данных и анализ данных об экспрессии. Методы включают использование условной взаимной информации (Conditional Mutual Information) и байесовского подхода для ранжирования и отбора значимых взаимодействий.



Чтобы оценить эффективность RNACOREX, исследователи проанализировали его на тринадцати типах злокачественных новообразований (ЗНО), используя данные консорциума Cancer Genome Atlas (TCGA). Применение RNACOREX позволило построить надежные сети взаимодействия микроРНК и мРНК для шести типов ЗНО, включая легочную карциному, меланому кожи и эндометриоидную карциному матки. Программа предсказывала выживаемость пациентов с точностью, сравнимой с моделями искусственного интеллекта, при этом предоставляя то, чего не могут дать многие из этих систем: четкие, поддающиеся интерпретации объяснения молекулярных взаимодействий. Было обнаружено, что микроРНК hsa-miR-1293 чаще всего встречается в тканях головы и шеи, а микроРНК hsa-miR-378c широко представлена в различных видах опухолей.

Эти результаты открывают путь к новым гипотезам о механизмах, регулирующих рост опухоли, и дают ценные подсказки для поиска будущих диагностических или терапевтических целей. Анализ сетей взаимодействия микроРНК и мРНК может применяться не только в случае онкологических заболеваний, но и при иных нозологиях.

Первоисточник:

Oviedo-Madrid A, González-Gomariz J, Armañanzas R, RNACOREX - RNA coregulatory network explorer and classifier, PLOS Computational Biology, № 21(11), стр. e1013660/DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1013660

Бюджетный способ получения индивидуального генома на примере первой индийской хромосомной сборки

Ключевые слова: Сборка генома; Референсный геном; Геномика

Сборка индивидуального полного генома человека все еще остается дорогостоящим процессом, препятствующим проведению крупномасштабных сравнительных исследований в области геномики человека, а также развитию персонализированной медицины. В настоящее время существует счетное количество индивидуальных геномов, собранных до уровня полных хромосом. Для получения каждого из них проводилось секвенирование с очень высоким покрытием и использовались сложные методы сборки генома, что делает такие подходы неприменимыми для потокового анализа данных. Проект Karnataka Individual Genome Project предложил новую методику сборки индивидуального генома, в результате применения которой удалось получить геномную сборку хорошего качества за относительно невысокую стоимость.

В качестве биоматериала использовалась кровь человека из Южной Азии (KIn1), из штата Карнатака (Индия). Помимо длинных прочтений PacBio HiFi с 12-кратным покрытием, для сборки полного генома использовались публичные данные Hi-C от образца ITU1 из Андхра-Прадеш (штат Индии), схожего по происхождению с индивидом. Методика сборки включала в себя программы Hifiasm и Flye, склеивающие фрагменты в длинные контиги, а также Quickmerge и YaHS, соединяющие их в хромосомы на основе Hi-C данных. В работе использовали только данные индивида KIn1, не заполняя пробелы в сборке внешними данными. В результате применения такого подхода получена сборка индивидуального генома с показателями качества, близкими к идеалу: N50 = 141Мб, L50 = 9. Аналогичный подход применен для сборки южноазиатских геномов консорциума Human Pangenome Reference Consortium: PJL1 (HG03492, Пенджаб), GIH1 (NA20847, Гуджарат), BIB1 (HG03009, Бангладеш), ITU1 (HG04217, Андхра-Прадеш) с соответствующими Hi-C данными.

Исследователи выявили ключевые геномные отличия в полученных южноазиатских сборках по сравнению с существующими геномами, вроде GRCh38, PR1 (пуэрториканский), Ash1 (ашкеназский) и Han1 (китайский). Сравнение выявило три крупные инверсии, преобладающие у южноазиатских этносов, а также крупные инверсии, уникальные для образца KIn1. В отличие от GRCh38, геном KIn1 демонстрирует повышенную плотность вариантов, уникальных для южноазиатских популяций, что снижает ошибки в обнаружении однонуклеотидных и структурных вариантов.

Собранные геномы расширяют ландшафт национальных референсных геномов человека, добавляя новую точку в Южной Азии. Это в свою очередь открывает новые возможности для изучения наследственных заболеваний и методов адаптации к окружающей среде, специфичных именно для народов данного региона. Описанные методы являются масштабируемыми и дешевыми, при этом позволяют создать индивидуальный геном и сделать исследование доступным без потери качества.

Первоисточник:

Apoorva Ganesh, Anisha Mhatre, Yash Chindarkar, Moushmi Goswami, Prakruti Mishra, Aditya Sharma, Manjushri Kalpande, Febina Ravindran, Subhashini Srinivasan, Bibha Choudhary, The Karnataka Individual Genome Project expands the human reference landscape to include South Asia, Human Genetics and Genomics Advances, № 7/DOI: https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2025.100516

Объединяй и властвуй: как избавиться от батч-эффектов в метаанализе

Ключевые слова: GWAS; Батч-эффект; Метаанализ; Генотипирование

Научные группы и биобанки могут использовать разные технологии для генотипирования, что приводит к ряду ограничений и сложностей при сводном анализе множества наборов данных. Одна из распространенных проблем — возникновение батч-эффектов, когда вместо биологической вариации проявляются технологические артефакты, искажающие результаты исследований и затрудняющие выявление настоящих генетических закономерностей.

В работе итало-германского коллектива предложено решение данной проблемы посредством изменения стандартного алгоритма импутации – восполнения недостающих генотипов на основе известных данных. Авторы использовали результаты генотипирования 10647 человек с пяти платформ: Affymetrix SNP 6.0, Affymetrix Axiom, Illumina Omni 2.5, Illumina GSA и Illumina PsychArray. Как правило, исследователи проводят прямую импутацию данных с разных платформ с использованием внешней референсной панели. Взамен этого авторы статьи ввели предварительный этап взаимной импутации между данными с разных платформ для их гармонизации и создания специализированной панели перекрывающихся вариантов высокого качества. Такой подход позволил «синхронизировать» наборы данных еще до использования внешней референсной панели. После получения панели перекрывающихся вариантов авторы провели стандартную процедуру импутации относительно референсной панели проекта "1000 Геномов". Анализ главных компонент подтвердил, что данный подход полностью устранил кластеризацию образцов по типу чипа, сохранив при этом высокую точность импутации ($r^2 > 0,99$) по сравнению с данными полногеномного секвенирования. На объединенной и по-новому импутированной выборке удалось выявить новые генетические локусы (*TG*, *PAX8*, *IGFBP5*, *NRG1* и *XKR6*), статистически значимо связанные с объемом и неравномерным увеличением щитовидной железы. Обнаружение связи данных локусов с заболеваниями щитовидной железы ранее было затруднено из-за "технического шума".

Представленный двухэтапный алгоритм геномной импутации результатов генотипирования, полученных с разных типов ДНК-микрочипов, обеспечивает высокое качество импутации, устраняет батч-эффект и позволяет обнаружить локусы, которые ранее маскировались техническим шумом. Данный подход может найти широкое применение при проведении метаанализа и крупномасштабных генетических исследований.

Первоисточник:

M Kamal Nasr , Eva König , Christian Fuchsberger , Sahar Ghasemi , Uwe Völker , Henry Völzke , Hans J Grabe , Alexander Teumer, Removing array-specific batch effects in GWAS mega-analyses by applying a two-step imputation workflow, Bioinformatics Advances/DOI: https://doi.org/10.1093/bioadv/vbaf317

Дефицит калорий уменьшает возрастные транскрипционные изменения глии

Ключевые слова: Транскриптом; snRNA-seq; Белое вещество; Диета с ограничением калорий; Клеточное старение; Олигодендроциты

Старение у приматов, включая человека, сопровождается деградацией белого вещества, особенно в лобных долях мозга. Эти изменения связаны с нарушением структуры миелина, дисфункцией олигодендроцитов, хроническим клеточным стрессом и снижением способности микроглии эффективно фагоцитировать миелиновые остатки при одновременном усилении воспалительных процессов. Все это приводит к ухудшению проводимости аксонов и снижению когнитивных функций. Длительная диета со сниженной калорийностью рассматривается как один из немногих способов замедления этих процессов. Однако влияние такой диеты на клетки белого вещества мозга остается недостаточно изученным.

Ученые из США провели исследование на 24 особях макак-резус, которые на протяжении более 20 лет находились либо на стандартной диете, либо на диете с ограничением калорий на 30% (Calorie Restriction, CR) при сохранении полноценного состава питательных веществ. Анализ транскриптома единичных ядер (snRNA-seq) клеток белого вещества мозга позволил оценить, как CR-диета влияет на возрастные транскрипционные изменения отдельных типов глиальных клеток.

Авторы показали, что диета не влияет на клеточный состав белого вещества, однако вызывает выраженные изменения экспрессии генов, в особенности в олигодендроцитах. У животных на CR-диете отмечались усиление активности путей гликолиза, митохондриального и липидного метаболизма, развитие механизмов клеточного ответа на повреждение ДНК и протеасомную деградацию белков, а также повышение экспрессии генов миелина. В то же время у контрольных животных в клетках олигодендроцитов происходила активация стрессовых и компенсаторных процессов, связанных с репарацией миелина.

Наиболее выраженные эффекты влияния CR-диеты наблюдались в субпопуляции «синаптических» олигодендроцитов. В этих клетках усиливалась экспрессия гена клеточной адгезии *NLGN1*, а также генов, участвующих в синтезе жирных кислот и поддержании миелиновой оболочки. В пространственной структуре олигодендроциты располагались ближе к аксонам, что указывает на более прочные аксо-глиальные контакты и потенциально более эффективную поддержку миелина в условиях старения.

Полученные данные указывают на то, что диета со сниженной калорийностью способствует сохранению функционального состояния глиальных клеток и смягчению возрастных признаков миелиновой деградации и воспаления, потенциально замедляя когнитивное старение.

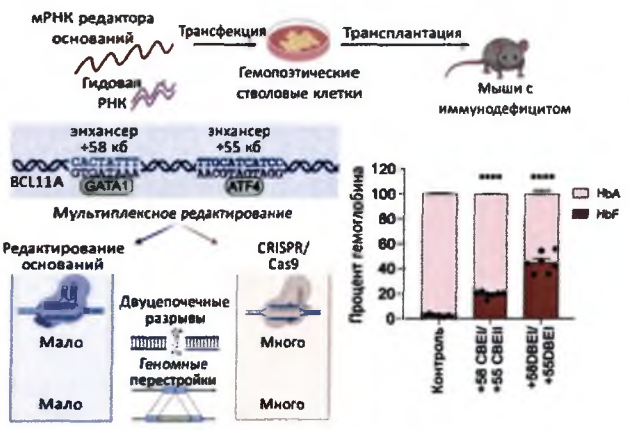
Первоисточник:

Ana T. Vitantonio, Christina Dimovasili, Yuchen Liu, Bingtian Ye, Jou-Hsuan Roxie Lee, Molly Hartigan, Benjamin Bouchard, Madelyn Ray, Bryce Conner, Kelli L. Vaughan, Julie A. Mattison, Tara L. Moore, Chao Zhang, Douglas L. Rosene, Calorie Restriction Attenuates Transcriptional Aging Signatures in White Matter Oligodendrocytes and Immune Cells of the Monkey Brain, Aging Cell, № 1/DOI: https://doi.org/10.1111/acel.70298

Редактирование оснований для борьбы с генетическими заболеваниями

Ключевые слова: Редактирование оснований; CRISPR-Cas9; Серповидно-клеточная анемия

Технология CRISPR-Cas произвела революцию в молекулярной биологии и уже нашла применение в терапии генетических заболеваний человека, однако она сопряжена с риском побочных мутаций и гибели модифицируемых клеток. В последнее десятилетие активно развивается новая технология редактирования генома, которая позволяет вносить точечные мутации без двуцепочечных разрывов, - редактирование оснований.



Система CRISPR-Cas была найдена у множества бактерий и архей. CRISPR – это генетическая последовательность, хранящая участки геномов вирусов, с которыми сталкивался прокариот. Созданные на основе CRISPR молекулы РНК (гайдовые РНК) позволяют ферментам Cas распознавать вирусные последовательности по принципу комплементарности и разрушать их. В технологиях редактирования генома наиболее широкое применение получил фермент Cas9: он производит точечные двуцепочечные разрывы в целевой ДНК, что позволяет вносить точные делеции и инсерции в желаемый участок генома. Технология CRISPR-Cas9, однако, связана со значительными рисками: двуцепочечные разрывы могут приводить к опасным хромосомным мутациям, воспалению и апоптозу по пути p53. В 2016 году была предложена новая технология, совмещающая неактивный Cas9 и нуклеотиддеаминазы: распознав последовательность, химерный фермент не разрезает ДНК, а заменяет единичные основания за счет деаминирования.

Серповидноклеточная анемия (СКА) - наследственное заболевание, вызываемое точечной мутацией в β-цепи гемоглобина А (HbA). Известно, что повышенное производство γ-глобина, детского гомолога β-глобина, позволяет значительно ослабить симптомы СКА за счет замены мутантной β-цепи на γ-цепь и образования гемоглобина F (HbF). В норме производство γ-глобина у взрослых подавляется геном *BCL11A*, экспрессия которого в свою очередь контролируется энхансерами +55-kb и +58-kb *BCL11A*. Группа европейских ученых использовала технологию редактирования оснований для модификации этих энхансеров и понижения экспрессии *BCL11A*. Подобрав сайты для мутаций и ферменты – редакторы оснований, авторы смогли добиться большей эффективности подавления *BCL11A*, чем при нарушении тех же энхансеров по технологии CRISPR-Cas9. При этом модифицированные при помощи редактирования оснований клетки имели значительно меньшее количество мутаций, связанных с двуцепочечными разрывами ДНК ($p \leq 0{,}0001$), и не показали апоптотического или воспалительного ответа. Разработанная технология позволила добиться у мышей уровня экспрессии γ-глобина, необходимого для исключения клинических проявлений СКА у человека.

Редактирование оснований - новый мощный инструмент в репертуаре CRISPR-Cas технологий, позволяющий добиваться результатов, сопоставимых с классическим CRISPR-Cas9, но не обладающий недостатками, связанными с образованием двуцепочечных разрывов ДНК.

Первоисточник:

Fontana L., Martinucci P., Amistadi S. et al., Multiplex base editing of BCL11A regulatory elements to treat sickle cell disease, Cell Rep Med, № 6(10)/DOI: 10.1016/j.xcrm.2025.102376

Как курение влияет на гистоморфологию десен при пародонтите

Ключевые слова: Пародонтит; Курение

Пародонтит - хроническое воспалительное заболевание с длительным течением. Курение - известный фактор риска данного заболевания. Оно способствует прогрессированию пародонтита и негативно влияет на исход лечения. Известно, что у курильщиков при пародонтите более выражены рецессия десны и резорбция кости альвеол, что увеличивает риск потери зубов. Несмотря на обилие информации о взаимосвязи курения и воспаления пародонта, гистопатологические и иммуногистохимические изменения тканей десен у таких пациентов все еще остаются актуальной темой исследований.

Индийские ученые сравнили выраженность тканевых изменений у курящих и некурящих при генерализованном пародонте II стадии, степени B. Основной целью исследования была оценка ремоделирования эпителия вследствие курения.

Окрашивание гематоксилином и эозином; a – средняя толщина эпителия, b – базальная толщина эпителия

ИГХ-окрашивание, маркер CD105; измерение калибра сосуда

Образцы тканей окрашивали гематоксилином и эозином (стандартная гистологическая окраска), методом Массон трихром (окраска на коллаген), проводили иммуногистохимическое окрашивание на маркеры CD34 (оценка калибра сосудов и микроваскуляризации тканей) и CD105 (оценка калибра вновь образованных сосудов).

Были выявлены значительные различия пародонтальных тканей между исследуемыми группами пациентов. У курильщиков толщина эпителия десны, размер клеток и ядер оказались значимо больше по сравнению с некурящими пациентами, что, по мнению исследователей, может быть проявлением компенсаторных изменений в ответ на цитотоксическое и хроническое химическое воздействие табачного дыма. Плотность коллагена у курильщиков была значимо ниже - по всей видимости, в результате нарушения метаболизма коллагена в фибробластах. Плотность микроваскуляризации была также ожидаемо ниже и соответствовала данным предыдущих исследований. При этом калибр вновь образованных сосудов не отличался между группами, что может быть связано с уникальной биологией тканей десны: стимуляция пролиферации эндотелия локальными воспалительными медиаторами, возможно, нивелирует антипролиферативные эффекты табачного дыма.

Находки в данном исследовании подчеркивают существенное влияние курения на ткани десен. Однако сохранение потенциала к формированию сосудов периодонта у курильщиков указывает на то, что отказ от курения может благотворно повлиять на состояние десен. Клинически это подчеркивает важность внедрения программ отказа от курения в терапию пародонтита для улучшения исходов.

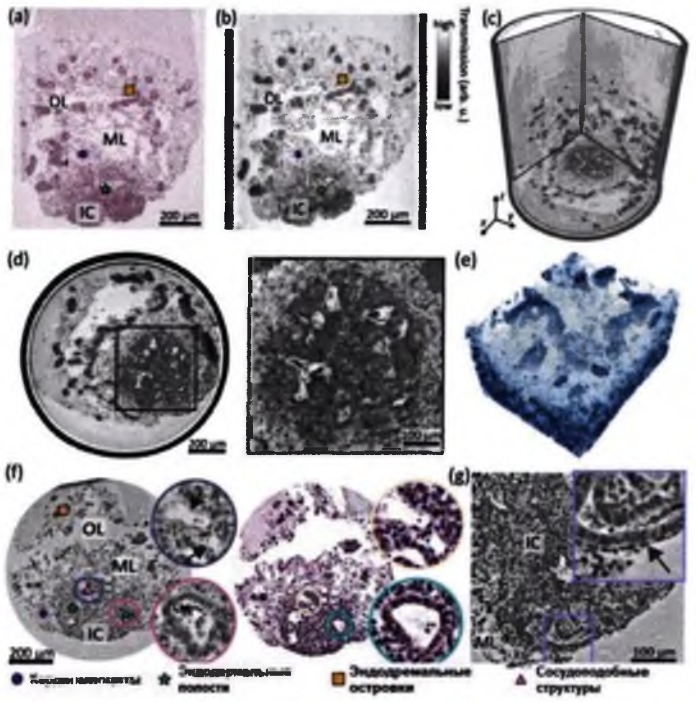
Первоисточник:

Reddy, S.S.P., Francis, D.L., Boruah, D. et al., A comparative immunohistochemical and histomorphometric analysis of human gingiva in smokers and non-smokers with periodontitis : a cross-sectional study, BMC Oral Health, № 25, стр. -/DOI: 10.1186/s12903-025-07233-2

Трехмерная рентген-гистология органоидов

Ключевые слова: Органоиды; Визуализация; РФКТ

Органоиды – это трехмерные модели органов *in vitro*, которые получают из стволовых или прогениторных клеток. Их применяют в исследованиях, посвященных биологии развития, в регенеративной медицине, а также в фармакологических и онкологических исследованиях.



Долгое время одной из ключевых сложностей в работе с органоидами была их трехмерная визуализация – зачастую исследователям наиболее интересны внутренние изменения в органоиде как модели органа, которые невозможно наблюдать без сложных техник визуализации (например, VisiumHD). Ученые из Германии применили рентгеновскую фазово-контрастную томографию (РФКТ) для полной 3D-визуализации, в том числе на субклеточном уровне. Исследовались неокрашенные и фиксированные в формалин-парафине органоиды сердца человека (HFO) в нескольких масштабах и с изотропным разрешением. Полученные из человеческих плюрипотентных стволовых клеток, HFO представляют собой сложную и высоко структурированную *in vitro* модель раннего развития сердца, переднего кишечника и сосудистых органов, напоминающую раннюю область формирования сердца человека. С помощью РФКТ удалось визуализировать органоиды сердца вплоть до поля размером в 650x650 нм, что существенно превосходит по точности современные методы гистологических исследований.

РФКТ открывает большой потенциал для трехмерной визуализации органоидов, в том числе органоидов человека. Потенциально это позволит не только визуализировать органоиды для научных исследований, но и может быть применено в биотехнологическом производстве (например, при аутологичной тканеинженерной трансплантации).

Первоисточник:

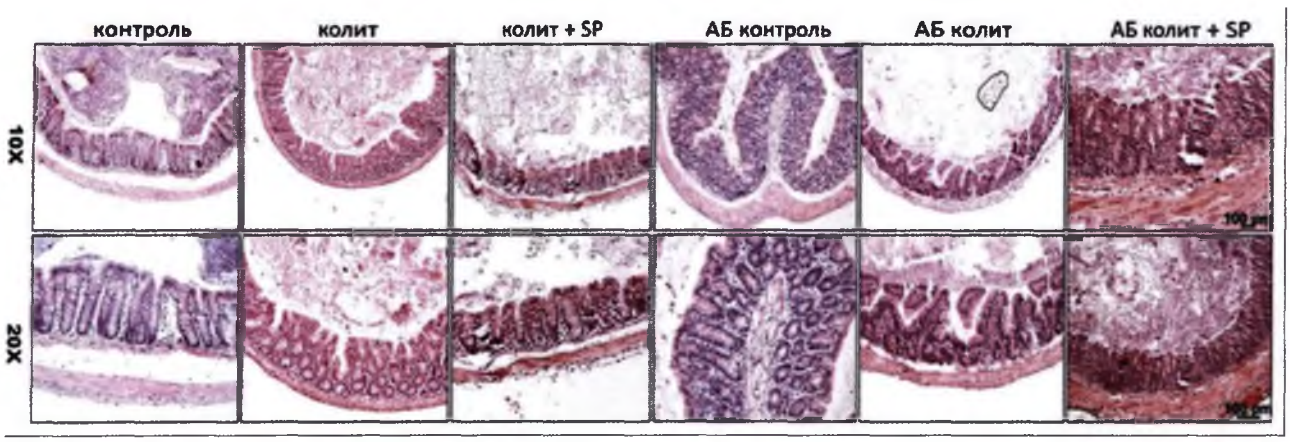
Komorowski, K., Reichmann, J., Drakhlis, L. et al, 3D histology of human heart-forming organoids by X-ray phase-contrast tomography, Commun Biol, № 8, стр. 1411/DOI: 10.1038/s42003-025-08876-1

Субстанция P защищает от язвенного колита и тревожного поведения

Ключевые слова: Тревога; Воспалительные заболевания кишечника; Субстанция P

Такие воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), как язвенный колит и болезнь Крона, приводят к существенному снижению качества жизни и инвалидизации. Установлено, что между ВЗК и психоэмоциональным состоянием существует тесная связь. Так, тревожность встречается у 30% пациентов с ВЗК, депрессия – у 25%. Последние исследования подчеркивают важность кишечной микробиоты в формировании нейровоспаления и психических расстройств через ось "микробиота-кишечник-мозг" (МКМ). Такие нейропептиды, как субстанция P (Substance P, SP), синтезируются на всех уровнях МКМ-оси, и существуют данные, подтверждающие анксиолитическую, противовоспалительную активность SP.

Ученые из Китая исследовали эффекты SP в модели декстран-индуцированного язвенного колита, при нейровоспалении гиппокампа и расстройствах поведения у мышей. Роль микробиоты в модуляции патологического состояния изучали при помощи введения антибиотиков (АБ) и валидировали в эксперименте с трансплантацией фекальной микробиоты. Для исследования значения инозитола в опосредовании эффекта SP и его противотревожной активности животным вводили инозитол и ингибитор его синтеза. Ежедневно регистрировали состояние кала и изменения в весе. Были собраны ткани гиппокампа и толстой кишки, содержимое толстой кишки, образцы кала. Состояние кишечника, общий статус здоровья и психоэмоциональное состояние животных оценивали при помощи ряда морфологических, физиологических, иммунологических, молекулярных и микробиологических тестов.



Удалось установить, что SP уменьшает повреждения кишечника и смягчает симптомы поведенческих расстройств, вызванные декстраном у мышей, а также снижает нейровоспаление гиппокампа и ингибирует активацию микроглии и потерю астроцитов, улучшая состояние микробиома кишечника. В экспериментах SP повышала содержание метаболита инозитола, производимого микробиотой, а ингибитор инозитола нейтрализовал нейропротекторное действие SP.

SP оказывает благотворное воздействие за счет предполагаемых функций микробиоты и инозитола. Полученные результаты подчеркивают потенциал SP в качестве терапевтического средства при таких воспалительных заболеваниях кишечника, как язвенный колит и болезнь Крона.

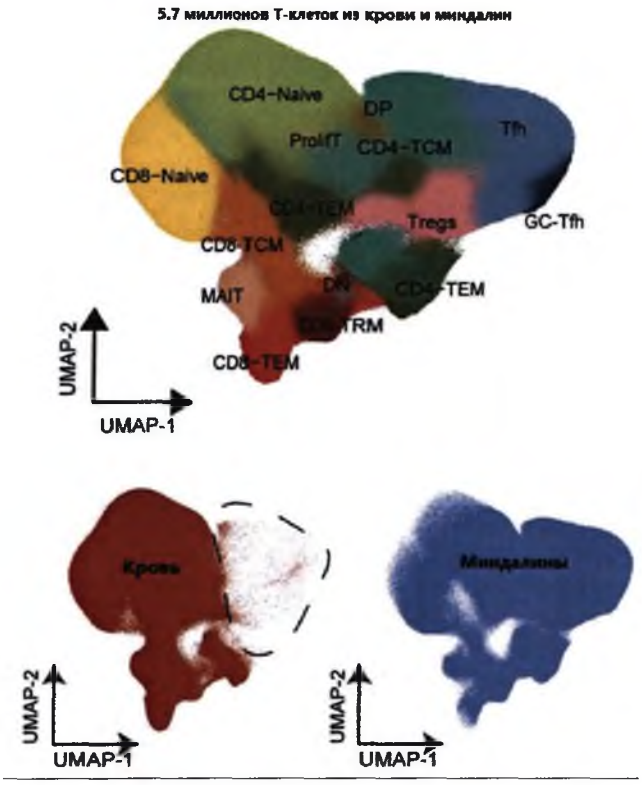
Первоисточник:

Lan, J., Wang, J., Huang, S. et al., Neuropeptide SP protects against colitis and linked anxiety-like behavior through the putative roles of gut microbiota and metabolite inositol, Nature Communications, № 17, стр. 295/DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-025-67904-0

Т-клетки, обнаруженные в миндалинах, отличаются от клеток крови

Ключевые слова: Секвенирование единичных клеток; scRNA-seq; Т-клетки

Анализ образцов крови является стандартным методом мониторинга ответа Т-клеток на вирусы, вакцины и иммунотерапию. Однако в крови содержится менее 2% от общего количества Т-клеток в организме. Подавляющее большинство этих клеток находится в селезенке, лимфатических узлах и миндалинах, а также в нелимфатических тканях – кишечнике, коже и легких. Некоторые виды специализированных Т-клеток не циркулируют свободно в кровотоке в принципе. Это ставит вопрос: насколько точно отражают анализы крови истинное состояние иммунной системы?



Для ответа на него исследователи из США провели секвенирование 5,7 миллионов Т-клеток из ткани миндалин и крови 10 здоровых доноров, перенесших тонзиллэктомию в разном возрасте. Полученные данные позволили построить атлас человеческих Т-клеток (названный TABLO) – один из крупнейших на сегодняшний день наборов данных секвенирования единичных Т-клеток. Результаты показали значительные отличия между Т-клеточными популяциями крови и миндалин. Менее 10% Т-клеток имели одинаковые последовательности рецепторов в обеих средах, что свидетельствует о сильной компартментализации. Герпес-вирусы (особенно цитомегаловирус и вирус Эпштейна-Барр) значительно изменяют разнообразие репертуара в миндалинах, причем эта вариация выражена сильнее, чем в крови. Изучение активации Т-клеток в культурах органа (иммунных органоидах) показало, что реакции Т-клеток различаются в зависимости от локализации, демонстрируя значимость микроокружения для дифференцировки клеток.

Простое исследование крови не дает полной картины распределения и функциональности Т-клеток, так как многие специализированные и редкие популяции сосредоточены именно в органах-мишенях. Полученные результаты указывают на необходимость учитывать различия в локализации Т-клеток при исследовании эффективности вакцин и иммунотерапии в клинической диагностике и иммунном мониторинге и разрабатывать персонализированные подходы к лечению аутоиммунных и онкологических заболеваний. Эта работа закладывает фундамент для будущего направления исследований, ориентированного на глубокое понимание иммунной архитектуры человека.

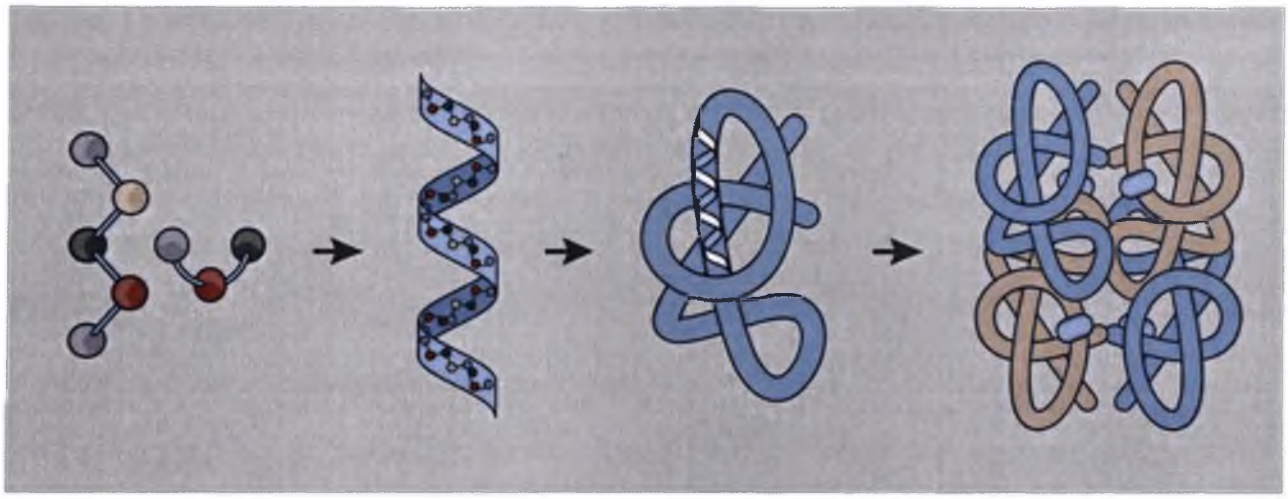
Первоисточник:

Sureshchandra, Suhas et al., Deep profiling of human T cells defines compartmentalized clones and phenotypic trajectories across blood and tonsils, Immunity, № 58(12), стр. 3130 - 3143.e8/DOI: 10.1016/j.immuni.2025.10.025

Незначительные изменения ДНК влияют на устойчивость к лекарствам

Ключевые слова: Протеомика; Резистентность

Порой незначительные мутации могут помочь микроорганизмам приспособиться к изменяющимся условиям среды, например, к воздействию лекарственных препаратов. Из-за естественной генетической изменчивости предсказание биологического эффекта мутаций является сложной задачей.



Исследователи из Медицинского университета Шарите в Берлине в партнерстве со Стэнфордским университетом нашли способ предсказать последствия многочисленных мутаций. Два диких штамма дрожжей (первый был выделен из калифорнийского виноградника, второй – взят у пациента с ослабленным иммунитетом в Италии) скрещивали на протяжении шести поколений. В результате проведения масс-спектрометрии и полногеномного секвенирования почти 800 штаммов-потомков была построена карта отношений генома и протеома. У штаммов было обнаружено около 12000 полиморфизмов и почти 6500 ассоциаций между мутациями и количеством белков. 98% вариантов оказывали свое воздействие на расстоянии >1 килобазы и влияли на факторы транскрипции, таким образом воздействуя сразу на синтез многих белков. Для проверки обнаруженных ассоциаций применяли метод CRISPR/Cas, помещая вариант гена в исходный родительский штамм, ранее не содержавший этот вариант. Было обнаружено, что небольшие генетические мутации могут иметь далеко идущие последствия. Так, генетические варианты, влияющие на сотни белков в клетке, не оказывали заметного влияния в стандартных условиях. Однако, когда эти условия изменялись, например, в результате медикаментозного лечения или изменения в снабжении питательными веществами, эти варианты оказывали значительное влияние на рост клеток.

Результаты исследования представляют собой всеобъемлющий атлас динамики вариантных белков в важном модельном организме.

Первоисточник:

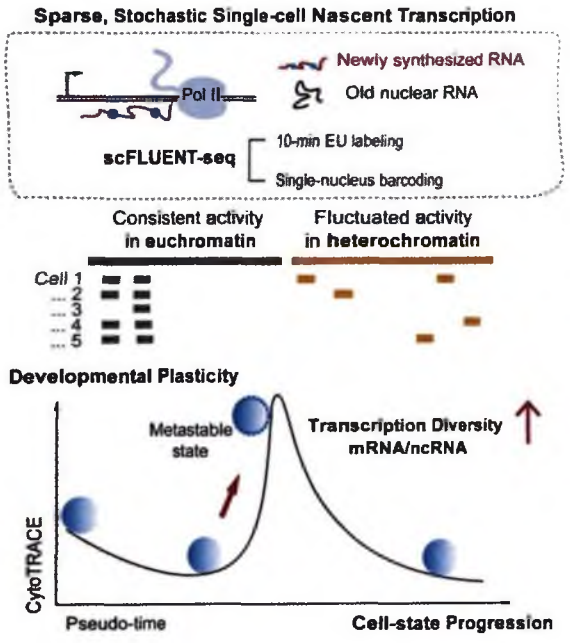
Jakobson CM, Hartl J, Trébulle P, Mülleder M, Jarosz DF, Ralser M., A genome-to-proteome map reveals how natural variants drive proteome diversity and shape fitness, Science, № 390(6769), стр. eadu3198/DOI: 10.1126/science.adu3198

Новый метод секвенирования позволил выявить отличия в транскриптомных профилях клеток

Ключевые слова: Транскриптом; Секвенирование единичных клеток; scFLUENT-seq

Секвенирование РНК единичных клеток (scRNA-seq) давно себя зарекомендовало как эффективный способ для исследования уровня транскрипционной активности генов, а также позволило составлять транскрипционные карты отдельных органов и тканей. Однако до настоящего времени остается нерешенной проблема ограниченности транскрипции в единицу времени: в среднем одномоментно транскрибируется не более 3,1% от всего генома. Также большой сложностью метода остается стохастический характер экспрессии генов в различных клеточных субпопуляциях: приходится применять много методик фильтрации, и часть данных всегда теряется.

Ученые из Китая предложили модифицировать метод РНК-секвенирования единичных клеток путем ввода в клетку специально подготовленных флюорохромных меток для молекул РНК. Достаточно всего 10-минутной инкубации тканей, чтобы обозначить отдельные молекулы РНК и приступить затем к более выборочному секвенированию РНК единичных клеток.



В результате исследователям удалось выяснить, что транскрипция гетерохроматина является стохастической во всем объеме ткани и не синхронизирована между отдельными клетками. В то же время было обнаружено, что экспрессия антисмысловой РНК практически никогда не встречается в той же клетке, в которой в момент исследования уже идет экспрессия целевых генов. Экспрессия регуляторных генов, расположенных на большом расстоянии от своих мишеней, проходила независимо от экспрессии целевых генов, в то время как проксимально расположенные регуляторные гены экспрессировались синхронно с теми участками генома, транскрипцию которых они контролируют. Также удалось обнаружить, что деградация мРНК практически не коррелирует с общей транскрипционной активностью в клетке.

Авторы не только предложили новый метод секвенирования РНК единичных клеток, но и смогли обнаружить значимые отличия в транскриптомном профиле клеток, принадлежащих одной и той же ткани. Примечательно, что асинхронность экспрессии отдельных генов среди одинаковых клеток коррелирует с асинхронностью транскрипции регуляторных генов, но никак не связана с антисмысловыми РНК.

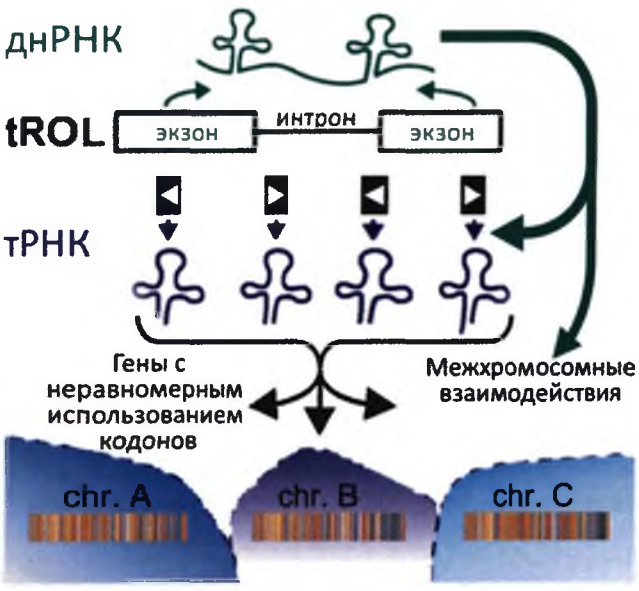
Первоисточник:

Ma S., Hong Y., Chen J. et al, Single-cell nascent transcription reveals sparse genome usage and plasticity, Cell/DOI: 10.1016/j.cell.2025.09.003

Описана новая группа длинных некодирующих РНК

Ключевые слова: tROLs; днРНК; Некодирующие РНК; тРНК; Хондрогенез

Длинные некодирующие РНК (днРНК, lncRNA) – обширная группа нуклеиновых кислот, которая объединена лишь по двум признакам: длине более 200 пар оснований и отсутствующей (или крайне низкой) трансляции. Разные днРНК участвуют в контроле транскрипции, сплайсинга, трансляции и эпигенетических модификациях хроматина, однако биологическая роль большинства из них остается неизвестной.



Группа ученых из Канады обнаружила, что 23 % генов транспортных РНК (тРНК) пересекаются с генами днРНК. Такие последовательности авторы назвали tROLs (tRNA-overlapping lncRNAs). Большинство обнаруженных tROLs экспрессируются во всех тканях организма человека, что нетипично для днРНК. В частности, 94 % tROLs экспрессируются во время дифференцировки хондробластов. Делеции tROLs, уровень которых меняется в процессе развития хондробластов, привели к значимому изменению транскриптома клеток, причем изменения показали высокую корреляцию между разными мутациями. Корреляция между делецией tROLs и других днРНК или тРНК обнаружена не была. Авторы определили, что исследуемые tROLs находятся в пространственной близости друг к другу в ядрах клеток, образуя межхромосомные контакты. По данным транскриптомики, такие контакты позволяют tROLs действовать наподобие энхансеров, контролируя экспрессию близких генов. Был более подробно рассмотрен один tROL, *LINC00324*, в котором закодированы 4 тРНК: для глицина, пролина, триптофана и аспартата. В ответ на удаление этого tROL повысилась экспрессия других тРНК, переносящих данные аминокислоты (в частности, в человеческом геноме представлено по несколько копий тРНК с теми же кодонами). Однако все равно наибольшее снижение экспрессии при удалении *LINC00324* из дифференцирующихся хондробластов показали гены коллагенов *COL12A1* и *COL4A1*, содержащие большое количество глицина и пролина. Авторы связывают это с неравномерным использованием кодонов в затронутых генах (один кодон используется значительно чаще, чем другие триплеты, кодирующие ту же аминокислоту). Эта тенденция наблюдается и для других генов, предпочитающих один кодон. Однако далеко не во всех случаях наблюдаемой дифференциальной экспрессии ее можно было объяснить неравномерным использованием кодонов. Помимо этого, авторы показали, что само снижение экспрессии *LINC00324* приводит к снижению экспрессии содержащихся в нем тРНК, хотя они имеют независимые промоторы и даже транскрибируются разными полимеразами.

Была выделена новая группа днРНК, одновременно экспрессируемых во многих тканях организма, регулирующих синтез тРНК, контролирующих экспрессию генов через тРНК и независимым от них способом, а также образующих функциональные межхромосомные контакты друг с другом.

Первоисточник:

Ahmed S., Fine J.L., Chalmers J.J. et al., tRNA-overlapping long non-coding RNA loci repress codon-biased genes, Cell Rep, № 44(10)/DOI: 10.1016/j.celrep.2025.116417

Исследование питательных веществ при органоспецифических метастазах рака молочной железы

Ключевые слова: Рак молочной железы; Онкология; Метаболиты; Метастазирование

Метастазирование злокачественных новообразований (ЗНО) является одной из основных причин прогрессирования заболевания и смерти. Однако факторы, определяющие органы, в которые могут метастазировать клетки опухоли, пока что изучены не до конца. В то же время уже известны виды ЗНО, для которых характерны агрессивное течение и высокая частота метастазирования, – например, рак молочной железы (РМЖ).

Американские ученые количественно оценили абсолютные показатели содержания 124 метаболитов в различных тканях мышей с сингенным раком молочной железы и исследовали их связь со способностью клеток РМЖ расти в разных органах. Исследователи модифицировали клетки рака молочной железы с широким метастатическим потенциалом, сделав их ауксотрофными по определенным питательным веществам, и оценили их способность колонизировать различные участки тканей. Были проанализированы метаболические профили опухолевых клеток в разных органах, включая экспрессию генов, связанных с энергетическим обменом, использование глюкозы, липидов и аминокислот, а также активность ключевых метаболических путей. Дополнительно проводились функциональные эксперименты с ограничением отдельных нутриентов или ингибированием метаболических ферментов, чтобы выявить специфическую уязвимость метастазов в каждом органе. Удалось обнаружить, что одни только питательные вещества не определяют возможные места локализации роста клеток рака молочной железы в виде метастазов. Функциональные эксперименты подтвердили, что вмешательство в конкретные метаболические пути приводит к подавлению роста метастазов только в тех органах, где данный путь является критически значимым. Это указывает на существование органоспецифической метаболической уязвимости, которая не проявляется в первичной опухоли или в метастазах другой локализации.

Полученные данные свидетельствуют о том, что сложное взаимодействие множества питательных веществ в микроокружении опухоли определяет потенциальные места метастатического роста, и подчеркивают взаимозависимость между внешними факторами окружающей среды и внутренними клеточными свойствами, влияющими на то, где могут расти метастазы. Эти результаты говорят о необходимости органоспецифического подхода к лечению метастатического рака молочной железы и закладывают основу для разработки метаболически таргетированной терапии, направленной на уязвимость метастазов в конкретных тканях.

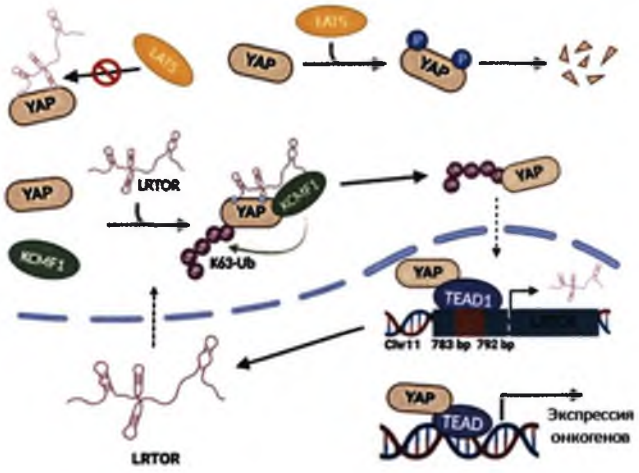
Первоисточник:

Abbott, K.L., Subudhi, S., Ferreira, R. et al., Nutrient requirements of organ-specific metastasis in breast cancer, Nature/DOI: 10.1038/s41586-025-09898-9

Длинная некодирующая РНК контролирует взаимодействие белков клеточного цикла

Ключевые слова: днРНК; EGFR; НМРЛ; Некодирующие РНК; YAP; Осимертиниб

Рак легких имеет самый высокий показатель смертности среди всех злокачественных новообразований. Ингибиторы EGFR, рецептора эпидермального фактора роста, показывают высокую эффективность в терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), однако против них часто вырабатывается резистентность. Даже ингибиторы нового поколения, такие как осимертиниб, преодолевающие типичные пути резистентности, со временем вызывают толерантность раковых клеток. При этом более половины случаев появления резистентности к осимертинибу до сих пор не были объяснены.



Группа ученых из Китая провела исследование экспрессии длинных некодирующих РНК (днРНК) в клетках НМРЛ, выработавших резистентность к осимертинибу. lncRNA4217 показала сильную ассоциацию с резистентностью и была названа авторами *LRTOR*. Подавление экспрессии *LRTOR* снизило стволовые маркеры в клетках НМРЛ, уменьшило их подвижность и вернуло чувствительность к осимертинибу *in vitro* и на мышиных моделях. Индуцированная экспрессия *LRTOR* увеличила пролиферацию клеток и привела к выработке у них резистентности. *LRTOR* не показала влияния на уровень экспрессии других РНК, однако масс-спектрометрия, вестерн-блоттинг и РНК-иммунопреципитация продемонстрировали, что *LRTOR* связывается в клетках с белком YAP. YAP – это транскрипционный коактиватор, который повышает клеточную пролиферацию и блокирует уход в апоптоз, связываясь с факторами транскрипции TEAD. Киназы LATS фосфорилируют YAP, что нарушает его вход в ядро клетки и приводит к его деградации протеазами. Было показано, что *LRTOR* при связывании закрывает сайты фосфорилирования YAP, защищая его от протеолиза и обеспечивая его транспорт в ядро. Помимо YAP, *LRTOR* также продемонстрировала связывание с убиквитинлигазой KCMF1, но не оказала влияния на ее содержание в клетке. Вместо этого *LRTOR* индуцировала взаимодействие между KCMF1 и YAP, которое приводило к убиквитинированию коактиватора. Убиквитированный YAP показал лучший транспорт в ядро и лучшее связывание с TEAD. Таким образом, *LRTOR* одновременно защищала YAP от деградации, улучшала его транспорт в ядро и связывание с факторами транскрипции. Наконец, было показано, что TEAD1 активирует экспрессию *LRTOR*, связываясь с ее промотором, т.е. существует положительная обратная связь между активацией YAP и экспрессией *LRTOR*.

Хотя обычно об РНК говорят как о промежуточном звене между хранилищем генетической информации (ДНК) и функциональными молекулами (белки), этот класс биологических соединений обладает значительно более широким функционалом, выступая также в роли катализаторов и структурных элементов. Результаты работы демонстрируют, как молекула РНК способна сама по себе взаимодействовать с белками контроля клеточного цикла, являясь одновременно ингибитором для одних и линкером для других.

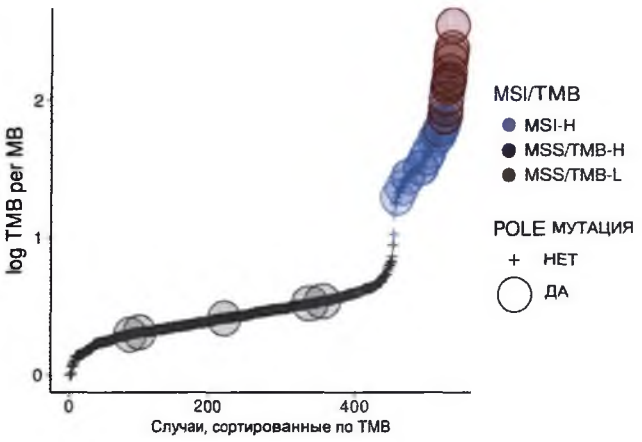
Первоисточник:

Miao Z., Sha Z., He J. et al., Long non-coding RNA LRTOR drives osimertinib resistance in non-small cell lung cancer by boosting YAP positive feedback loop, Drug Resist Updat/DOI: 10.1016/j.drup.2025.101245

Поиск восприимчивых к иммунотерапии микросателлитно-стабильных опухолей

Ключевые слова: Опухолевая мутационная нагрузка; Иммунотерапия рака; Колоректальный рак; Микросателлитная стабильность

Иммунотерапия дает положительный ответ у пациентов с опухолями, обладающими высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H). Однако эффективность иммунотерапии при лечении опухолей с микросателлитной стабильностью (MSS) остается ограниченной. Опухолевая мутационная нагрузка (TMB) – показатель количества соматических мутаций в геноме опухоли, часто используемый в качестве биомаркера ответа на иммунотерапию. Обычно MSI-H-опухоли обладают более высокими значениями TMB по сравнению с MSS-опухолями, что отчасти обуславливает более успешный ответ на иммунотерапию.



Ученые из Швейцарии предположили, что по значению TMB можно выявить биологически обособленную подгруппу MSS-опухолей, которые будут чувствительны к иммунотерапии. Исследование проводилось на данных проекта Атлас ракового генома (The Cancer Genome Atlas Program, TCGA), а именно на данных TCGA-COAD (аденокарцинома толстой кишки) и TCGA-READ (аденокарцинома прямой кишки). Ученые провели анализ молекулярных характеристик опухолей, включая мутационный ландшафт (тип мутации и ее влияние на белок), паттерны мутаций, состав и количество инфильтрирующих иммунных клеток, а также неоантигенную нагрузку MSS-опухолей с высоким (более 50 мутаций на мегабазу) уровнем TMB (TMB-H). Показано, что MSS-опухоли с TMB-H имеют мутации гена ДНК-полимеразы *POLE*, приводящие к гипермутированию. Эти гипермутированные опухоли обладают профилями инфильтрирующих иммунных клеток, более похожими на MSI-H-опухоли, чем на MSS-опухоли с низким TMB (TMB-L). Кроме того, MSS-опухоли с TMB-H имеют значительно большее количество неоантигенов по сравнению с MSS-опухолями с TMB-L. Доля прогнозируемых неоантигенов с высокой аффинностью к молекулам главного комплекса гистосовместимости I класса (MHC-I) в MSS-опухолях с TMB-H выше, чем в других опухолях. Многие из найденных в MSS-опухолях с TMB-H неоантигенов демонстрировали более высокие значения аффинности по сравнению с диким типом. Полученные результаты позволяют предположить, что MSS-опухоли с TMB-H могут так же успешно отвечать на иммунотерапию, как и MSI-H-опухоли. Авторы добавили в исследование и другие типы рака, имеющие классификацию микросателлитной стабильности/нестабильности, подтвердив потенциал использования TMB в качестве биомаркера для прогнозирования ответа на иммунотерапию в MSS-опухолях разного происхождения.

Полученные результаты могут быть использованы при тестировании новых способов иммунотерапии, таких как мРНК-вакцины. В случае подбора пациентов с MSI-H/MSS-опухолями и высоким уровнем TMB (более 50 мутаций на мегабазу) вероятность ответа на лечение будет выше.

Первоисточник:

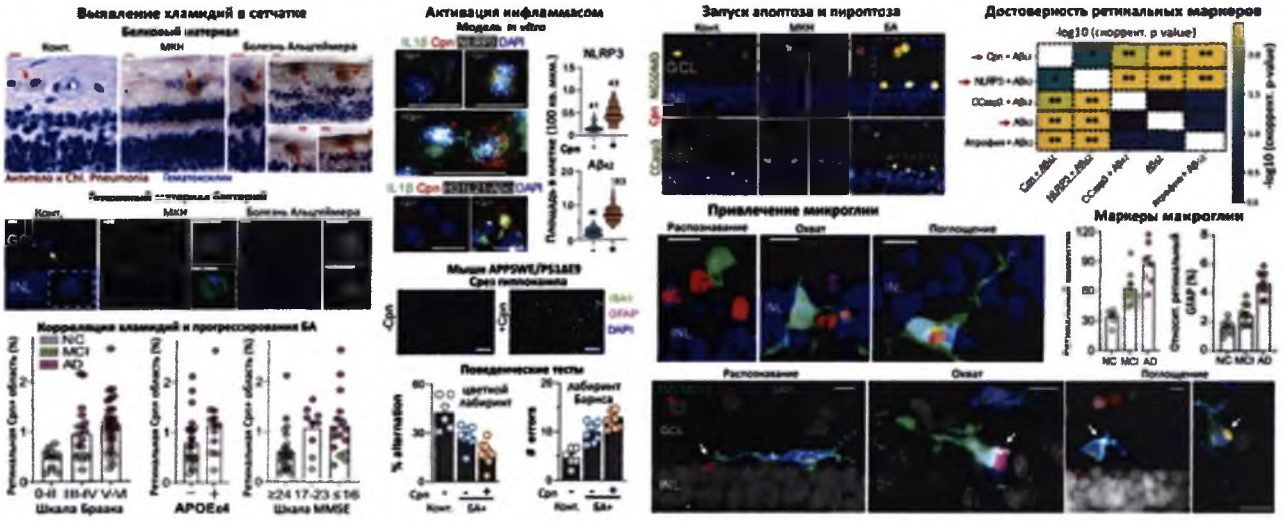
Olesia Kondrateva, Tugce Bilgin Sonay, Inti Zlobec, Maria Anisimova, Tumor mutational burden predicts neoantigen profiles and immunotherapy response in microsatellite stable tumors across different cancer types, Frontiers in Immunology/DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1582464

Хламидии в сетчатке ассоциированы с развитием болезни Альцгеймера

Ключевые слова: Хламидиоз; Инфекционные заболевания; Болезнь Альцгеймера

Корреляция между инфекцией, в частности распространенной грамотрицательной бактерией *Chlamydia pneumoniae*, и болезнью Альцгеймера (БА) является неожиданным фактором, способным изменить понимание развития нейродегенеративных заболеваний.

Исследования хламидиозов и БА ранее выявили: существуют корреляции между хламидийной инфекцией и БА. Были обнаружены гены, связанные с иммунным ответом на патогены и активные у пациентов с БА, а также бактериальные белки, участвующие в образовании амилоидных β-белковых (Aβ) бляшек и нейрофибриллярных клубков, кроме того, была показана колокализация хламидий с амилоидными бляшками. Группа американских ученых предложила исследовать связь хламидиоза и БА в сетчатке глаза. Феномен исследовали на нейронах и биообразцах человека, а также в мышиной модели БА APPSWE/PS1ΔE9. Для выявления бактерии использовали бактериально-специфические антитела, гибридизацию *in situ* и ПЦР; в клетках изучали протеом, в тканях – долю клеток и накопление белков.



В результате экспериментов были выявлены включения *Chlamydia pneumoniae* в сетчатке, коррелирующие с уровнем APOE ε4, стадией заболевания и когнитивным дефицитом. На модельных мышах было показано, что инфекция вызывает накопление Aβ и активирует NLRP3-инфламмасомы – астроциты и клетки Мюллера окружают включения хламидий, но микроглия не может корректно фагоцитировать бактерии. Хроническая инфекция усугубляла нейродегенерацию. Количество *Chlamydia pneumoniae* в сетчатке коррелировало с амилоидогенными формами Aβ42 и Aβ40, в меньшей мере – с накоплением амилоидного тау-белка. Оценка прогностической способности методами машинного обучения показала, что выявление хламидий и NLRP3 в сетчатке может предсказывать диагноз БА, степень развития болезни и когнитивный статус пациента.

Вызываемое хламидиозом воспаление может стать потенциальным усилителем патогенеза болезни Альцгеймера. Остается открытым вопрос, играют ли хламидии роль усилителя амилоидоза или способны индуцировать конверсию бета-амилоида *de novo*.

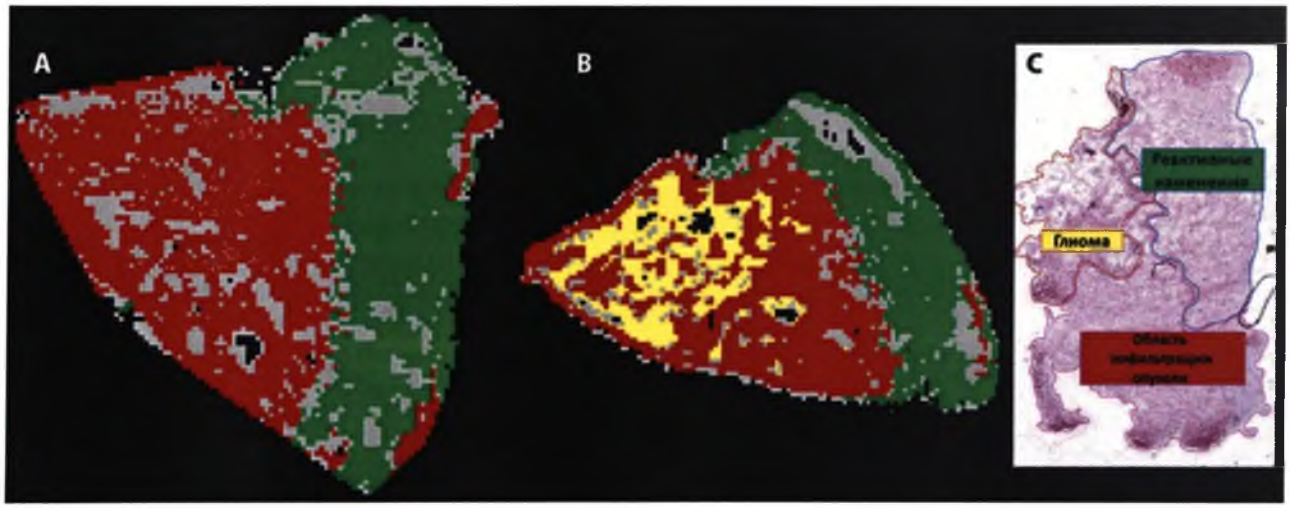
Первоисточник:

Gaire, B.P., Koronyo, Y., Vit, JP. et al., Identification of Chlamydia pneumoniae and NLRP3 inflammasome activation in Alzheimer's disease retina, Nature Communications, № 17, стр. 771/DOI: 10.1038/s41467-026-68580-4

Топологическая сегментация данных масс-спектрометрической визуализации

Ключевые слова: Масс-спектрометрия; Глиома; Визуализация

Масс-спектрометрическая визуализация представляет собой метод молекулярной визуализации, позволяющий получать пространственное распределение интересующих соединений на поверхностях. Сегментация изображений играет ключевую роль в обработке данных масс-спектрометрической визуализации. Этот метод позволяет исследовать сложные гетерогенные биологические образцы, сохраняя при этом физическую и химическую целостность спектра. Однако обработка полученных данных остается сложной задачей из-за физических ограничений оборудования, например, низкого пространственного разрешения: одно измерение захватывает область 20*20*14 мкм. Это приводит к тому, что выделять условно однородные зоны по некоторому количеству параметров становится трудно.



Российские ученые предложили решить проблему, используя методы топологии и линейной алгебры. Масс-спектр в каждом пикселе изображения представляется вектором в многомерном (600–1600) пространстве. Максимально похожие векторы объединяются в однородные группы, формируя карту распределения. Важно отметить, что пиксели со смешанным клеточным происхождением исключаются на этом этапе. Такая фильтрация данных особенно важна для анализа сильно гетерогенных опухолевых тканей и областей их инфильтрации. В результате формируются однородные группы спектров, представляющие характерный молекулярный состав исследуемых клеток, сохраняя при этом их естественную биологическую вариативность. Анализ параллельных срезов выявляет коррелированное распределение областей по всему образцу. Присутствие опухолевых клеток постепенно уменьшается от ядра опухоли к краю образца. В дальнейшем предполагается изучать метаболиты, которые вносят вклад в отличия векторов каждой группы. Авторы статьи демонстрируют эффективность метода топологической сегментации масс-спектрометрических изображений на примере образцов глиомы – удалось достоверно различить инфильтрирующую и метастазирующую опухоли головного мозга.

Исследование вносит важный вклад в разработку новых методов анализа данных масс-спектрометрической визуализации и потенциально предлагает новый способ валидации злокачественных новообразований.

Первоисточник:

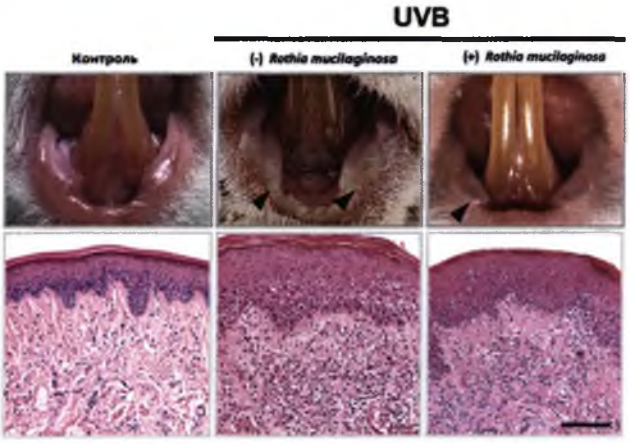
M.Derkach, A.Sorokin, A.Kuzin, E.Nikolaev, I.Popov, S.Pekov, Topological segmentation of mass spectrometry imaging data, Journal of Mass Spectrometry and Advances in the Clinical Lab, № 38, стр. 18-25/DOI: https://doi.org/10.1016/j.jmsacl.2025.10.004

Инновационный гель для губ с бактериальными везикулами защищает от ультрафиолетового излучения и предотвращает ферроптоз

Ключевые слова: Микробиом; Актинический хейлит; Ферроптоз; Ультрафиолет

Ультрафиолетовое излучение (UV), особенно типа B (UVB), является одной из основных причин повреждения кожи и развития актинического хейлита – хронического воспаления губ с риском малигнизации. Несмотря на широкое использование солнцезащитных средств, заболеваемость остается высокой, особенно в высокогорных регионах с интенсивным солнечным излучением и в странах с тропическим климатом. Ученые ищут новые биологические механизмы защиты кожи от УФ-повреждений, в том числе исследуется роль комменсальных бактерий в поддержании барьерной функции эпителия.

Коллектив исследователей из Четвертого военно-медицинского университета (Китай) обнаружил, что комменсальная бактерия *Rothia mucilaginosa*, обитающая на слизистой губ, защищает кожу от UVB-излучения. Ученые провели микробиологический анализ проб с губ здоровых добровольцев и пациентов с актиническим хейлитом, выявив значительное снижение численности *R. mucilaginosa* у больных. Исследователи выделили мембранные везикулы, синтезируемые этой бактерией под воздействием UV-излучения, и изучили их состав. Ключевым компонентом оказался фермент феррохелатаза (CpfC), который катализирует синтез гема из железа и порфиринов в лизосомах клеток хозяина.



На клеточных культурах и животных моделях (крысы и мыши) авторы продемонстрировали, что везикулы проникают в эпителиальные клетки и снижают накопление лабильного железа, предотвращая UV-индуцированный ферроптоз. Топическое применение везикул значительно уменьшало воспаление, гиперкератоз и повреждение ДНК клеток облученной кожи.

В результате клинических испытаний мази с везикулами на 20 пациентах с актиническим хейлитом улучшилось состояние губ у 87,5% участников.

Полученные результаты раскрывают новый механизм симбиоза между комменсальными бактериями и хозяином и могут послужить основой для разработки инновационной биотерапевтической стратегии лечения UV-индуцированных поражений кожи и актинического хейлита.

Первоисточник:

Fan, Siyuan et al., Rothia mucilaginosa membrane vesicles stabilize labile iron to alleviate UVB-induced ferroptosis, Cell Host & Microbe, № 34, стр. 35-51/DOI: https://doi.org/10.1016/j.chom.2025.12.008

Перспективы и ограничения генетического скрининга новорожденных

Ключевые слова: Генетический скрининг; NGS; WGS; Новорожденные

Скрининг новорожденных – ключевое мероприятие в области здравоохранения, которое напрямую улучшает здоровье детей за счет раннего выявления наследственных и метаболических заболеваний. Благодаря развитию технологий секвенирования появляется возможность проведения одного исследования для выявления множества генетических заболеваний. Ранняя диагностика способствует началу необходимого лечения задолго до появления первых признаков болезни. В связи с этим растет интерес к ранней диагностике через генетический скрининг новорожденных (ГСН).

За последнюю декаду в ряде стран появились проекты, направленные на оценку эффективности и целесообразности внедрения ГСН в широкую практику. В своей работе авторы статьи рассматривают следующие страны: Китай, Австралия, США, Великобритания, Франция, Бельгия, Германия, Италия, Греция. Приоритеты проектов варьируют от выявления редких генетических заболеваний до изучения генетического разнообразия на уровне популяции. Большинство проектов используют полноэкзомное или полногеномное секвенирование с последующим анализом панели генов. Как правило, в панель включены только гены, ассоциированные с известными моногенными заболеваниями, проявляющимися в первые годы жизни, с возможностью успешного лечения. По предварительным результатам, ГСН повышает точность диагностики и снижает количество ложноположительных результатов по сравнению с традиционными биохимическими методами.

Широкое внедрение ГСН осложнено множеством проблем: технических (выбор технологии секвенирования, время выполнения анализа), исследовательских (формирование панели генов, интерпретация вариантов неопределенной значимости), этических (недопущение дискриминации на основе генетических данных), правовых и инфраструктурных (безопасность хранения и обработки данных), финансовых (высокая стоимость).

В настоящее время в мире закладываются основы для будущего скрининга новорожденных. Дальнейшее развитие будет во многом зависеть от расширения знаний о генетических основах заболеваний, технологических инноваций и совершенствования законодательной базы.

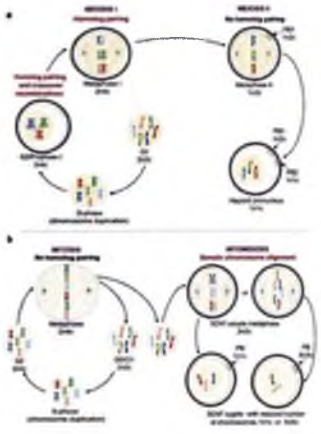
Первоисточник:

Zhelan Huang, Wenhao Zhou, Next-generation sequencing in newborn screening: Current status, challenges, and future perspectives, Pediatric Investigation/DOI: https://doi.org/10.1002/ped4.70030

Экспериментальное снижение плоидности соматических клеток через индуцированное «митомейозное» деление

Ключевые слова: SCNT; Развитие зародышевой линии; Эмбриология; Сегрегация хромосом; IVG; Митомейоз

Терапия бесплодия, связанного с отсутствием функциональных гамет, является серьезной медицинской проблемой. Перспективным подходом считается *in vitro* гаметогенез (IVG) - получение половых клеток из соматических, например, через индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК). Однако этот процесс у человека крайне сложен. Альтернативой является прямое перепрограммирование соматической клетки в ооцит с помощью переноса ее ядра в энуклеированную яйцеклетку (SCNT), но полученный ооцит остается диплоидным. Чтобы обойти это препятствие, авторы работы в *Nature Communications* разработали стратегию «митомейоза». Этот подход подразумевает перенос ядра соматической клетки в ооцит для принудительной индукции деления, направленного на сокращение числа хромосом.



Для индукции митомейоза ядра человеческих фибробластов (стадия G0/G1, 2n2c) переносили в энуклеированные MII-ооциты. Цитоплазма ооцита инициировала преждевременное формирование веретена деления, минуя репликацию ДНК. Однако полученные SCNT-ооциты не активировались естественным оплодотворением. Для преодоления этого барьера был разработан протокол искусственной активации с использованием электропорации и ингибитора циклин-зависимой киназы розковитина. Этот подход позволил вывести ооциты из метафазной блокады и индуцировать сегрегацию хромосом между пронуклеусом зиготы и полярным тельцем. Анализ с помощью целенаправленного секвенирования (AmpliSeq) показал, что в зиготе в среднем сохраняется около 23 из 46 соматических хромосом. Сегрегация гомологичных хромосом происходила случайным образом, без кроссинговера, что соответствовало модели случайного распределения (Monte Carlo симуляция). При дополнительном оплодотворении сперматозоидом и искусственной активации часть SCNT-ооцитов (8,8%) развивалась до бластоцисты. Анализ показал, что соматические и сперматозоидные хромосомы могли интегрироваться, формируя как равномерные, так и мозаичные эмбрионы.

В ходе исследований была подтверждена принципиальная возможность экспериментального уменьшения плоидности соматического генома с помощью метода «митомейоза». Однако полученный процесс имеет фундаментальные отличия от естественного мейоза: сегрегация хромосом случайна, а рекомбинация отсутствует, что приводит к анеуплоидии. Хотя SCNT-эмбрионы способны к развитию и интеграции сперматозоидного генома, текущий метод остается лишь доказательством концепции. Для клинического применения в терапии бесплодия необходимы дальнейшие исследования, направленные на контроль сегрегации хромосом и обеспечение генетической стабильности.

Первоисточник:

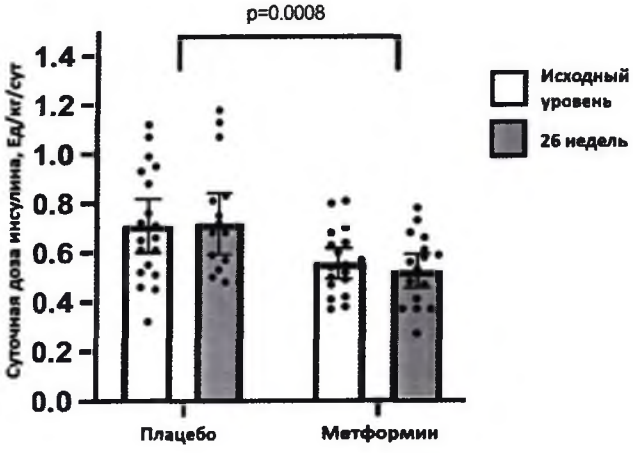
Marti Gutierrez, N., Mikhalchenko, A., Shishimorova, M. et al., Induction of experimental cell division to generate cells with reduced chromosome ploidy., Nature Communications, № 16/ DOI: 10.1038/s41467-025-63454-7

Метформин не влияет на инсулинорезистентность при сахарном диабете 1 типа, но снижает суточную потребность в инсулине

Ключевые слова: Инсулинорезистентность; Сахарный диабет 1 типа; Метформин

Во всем мире около 9,5 миллионов человек живут с сахарным диабетом 1 типа (СД1). Со временем клетки организма становятся менее чувствительными к действию вводимого инсулина – развивается инсулинорезистентность. Это не только затрудняет регулирование уровня сахара в крови, но и является недооцененным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний – одной из основных причин осложнений и смерти людей с СД1. Снижение количества используемого инсулина является приоритетной задачей для многих людей, живущих с СД1: они обращаются к метформину – дешевому и безопасному препарату для лечения сахарного диабета 2 типа, который повышает чувствительность к инсулину.

Для ответа на вопрос о целесообразности назначения метформина пациентам с СД1 австралийские исследователи провели 26-недельное рандомизированное клиническое испытание с 40 взрослыми пациентами с СД1 и группой сравнения из 20 здоровых добровольцев. Пациенты основной группы были поделены на две подгруппы: первая принимала метформин пролонгированного действия (1500 мг/день), вторая – плацебо. Основной метод оценки эффективности препарата заключался в проведении эугликемического клэмп-теста для измерения чувствительности печени, мышц и жировой ткани к инсулину. В ходе испытания также отслеживались уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) и ежедневная доза инсулина.



До начала лечения в группе пациентов с СД1 уже наблюдались признаки резистентности во многих тканях. Их печень вырабатывала больше глюкозы, мышцы поглощали меньше глюкозы, а жировая ткань выделяла больше жирных кислот, чем у людей без диабета. Показатели уровня сахара в крови и HbA1c оставались стабильными в обеих группах. После завершения курса приема препарата оказалось, что метформин не улучшил чувствительность к инсулину ни в одной из тканей у пациентов с СД1. Однако люди, принимавшие его, нуждались в примерно на 12% меньшем количестве инсулина, чем те, кто принимал плацебо. В ходе исследования также был выявлен более высокий уровень гормона GDF15 у тех, кто принимал метформин. Аппетит и потребление калорий не изменились, а метформин хорошо переносился. Никаких существенных побочных эффектов препарата выявлено не было.

Исследование открывает новое направление для разработки индивидуальных подходов к контролю сахарного диабета 1 типа. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы изучить долгосрочное влияние снижения дозы инсулина на общее состояние сердца и сосудистой системы.

Первоисточник:

Snaith, J.R., Olsen, N., Evans, J. et al., Effect of metformin on insulin resistance in adults with type 1 diabetes: a 26-week randomized double-blind clinical trial, Nat Commun, № 16, стр. 9884/DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-025-65951-1

Дневной свет как лекарство от диабета

Ключевые слова: Метаболизм; Сахарный диабет 2 типа

Известно, что естественный дневной свет является главным синхронизатором центральных биологических часов, в то время как нехватка естественного света все чаще рассматривается как фактор риска развития метаболических заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа (СД2). Исследователи из Германии и Нидерландов выяснили, как именно естественный свет влияет на метаболизм глюкозы у пациентов с СД2.

В рандомизированном перекрестном исследовании приняли участие 13 человек с СД2. Дизайн исследования предполагал, что каждый участник проведет 103 часа (с 8:00 до 17:00; 4,5 дня) в условиях естественного света, а после четырехнедельного перерыва – такой же период при искусственном освещении. Это позволило участникам выступить в качестве собственного контроля при сравнении двух условий.

Основным критерием оценки был контроль уровня глюкозы, измеряемого методом непрерывного мониторинга. В качестве вторичных показателей изучались суточный метаболизм, реакция на тест со смешанным питанием и экспрессия циркадных генов в биоптатах мышц. Дополнительно проводились мультиомиксный анализ образцов крови, суточный мониторинг артериального давления и сбор показателей сна и настроения.

Между условиями освещения не было выявлено различий в значениях суточного артериального давления, частоты сердечных сокращений, температуры тела и кожи. Однако к концу вечера уровень мелатонина был выше при естественном свете, хотя время начала его секреции не изменилось. В скелетных мышцах естественный свет повысил экспрессию генов *Per1* и *Cry1* и вызвал опережение фазы молекулярных часов в культивированных миотрубках, что указывает на прямое влияние на периферические биологические ритмы. Мультиомный анализ крови выявил устойчивые различия в профилях метаболитов, липидов и транскриптов моноцитов между условиями освещения, а модели машинного обучения подтвердили, что эти молекулярные сигнатуры позволяют надежно классифицировать условия воздействия света.

Воздействие естественного дневного света улучшает контроль глюкозы и повышает окисление жиров у пациентов с сахарным диабетом 2 типа по сравнению с искусственным освещением. Исследование также выявило положительное влияние на циркадные ритмы в скелетных мышцах. Эти данные демонстрируют важность доступности естественного света в помещениях.

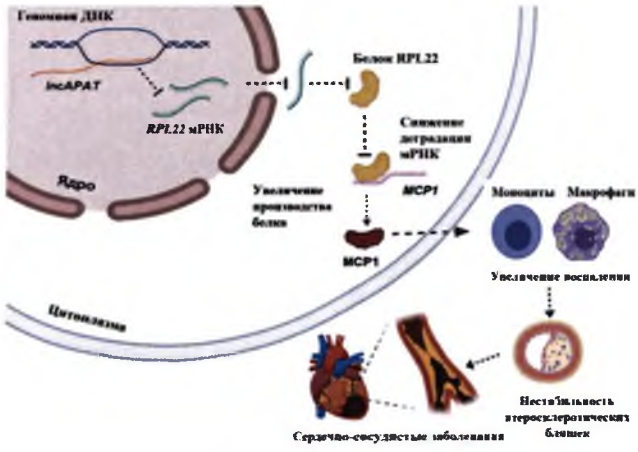
Первоисточник:

Jan-Frieder Harmsen, Ivo Habets, Andrew D. Biancolin, Agata Lesniewska, Nicholas E. Phillips, Loic Metz, Juan Sanchez-Avila, Marit Kotte, Merel Timmermans, Dzhansel Hashim, Soraya S. de Kam, Gert Schaart, Johanna A. Jörgensen, Anne Gemmink, Esther Moonen-Kornips, Daniel Doligkeit, Tineke van de Weijer, Mijke Buitinga, Florian Haans, Rebecca De Lorenzo, Hannah Pallubinsky, Marijke C.M. Gordijn, Tinh-Hai Collet, Achim Kramer, Patrick Schrauwen, Charna Dibner, Joris Hoeks, Natural daylight during office hours improves glucose control and whole-body substrate metabolism, Cell Metabolism/DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2025.11.006

днРНК *lncAPAT* способствует нестабильности атеросклеротических бляшек

Ключевые слова: lncRNA; днРНК; lncAPAT; Некодирующие РНК; Атеросклероз

Атеросклероз — хроническое воспалительное заболевание, лежащее в основе сердечно-сосудистых патологий. Нестабильность атеросклеротических бляшек и их разрыв являются ключевыми событиями, приводящими к инфаркту миокарда и инсульту. В то же время точные механизмы перехода от "состояния покоя" к нестабильности и разрыву атеросклеротических бляшек неизвестны.



Ученые из Китая идентифицировали новую человеческую длинную некодирующую РНК (днРНК) — *lncAPAT* (atherosclerotic plaque instability-associated transcript), которая высоко экспрессируется в периферической крови пациентов с атеросклерозом коронарных артерий и связана с нестабильностью атеросклеротических бляшек. *lncAPAT* преимущественно экспрессируется в моноцитах/макрофагах, особенно в провоспалительном фенотипе M1, а также в $CD3^+$ Т-клетках. Методом ChIRP-seq установлено, что *lncAPAT* напрямую связывается с промоторной областью гена рибосомного белка L22 (*RPL22*) и подавляет его транскрипцию. *RPL22*, в свою очередь, взаимодействует с мРНК *MCP-1* и способствует ее деградации. Подавление *RPL22* под действием *lncAPAT* приводит к увеличению экспрессии *MCP-1*. *lncAPAT* также усиливает накопление холестерина в макрофагах и ингибирует его обратный транспорт, способствуя формированию пенистых клеток.

Терапевтические и диагностические перспективы

- Высокий уровень *lncAPAT* в периферической крови пациентов с атеросклерозом позволяет рассматривать ее как потенциальный биомаркер нестабильности бляшек.
- Подавление *lncAPAT* с помощью антисмысловых олигонуклеотидов или РНК-интерференции может стать стратегией для снижения воспаления и стабилизации атеросклеротических поражений.

днРНК *lncAPAT* играет ключевую роль в патогенезе атеросклероза, усиливая воспалительный ответ макрофагов и способствуя нестабильности бляшек через ингибирование транскрипции *RPL22* и последующее увеличение экспрессии *MCP-1*. Выявление *lncAPAT* в качестве регулятора воспаления открывает новые возможности для диагностики и таргетной терапии атеросклеротических заболеваний. Дальнейшие исследования должны быть направлены на уточнение роли *lncAPAT* в других иммунных клетках и разработку специфических методов терапевтического воздействия.

Первоисточник:

Rongxia Li, Qiyue Zhang, Yu Chen, Shuting Wang, Shuang Han, Adalaiti Kamili, Yixuan Zhong, Shujun Yang, Weili Zhang, Long non-coding RNA lncAPAT promotes atherosclerotic plaque instability by targeting ribosomal protein L22, Clinical and Translational Medicine, № 16, стр. 1-19/DOI: 10.1002/ctm2.70564