МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНЗДРАВ РОССИИ)

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

14.11.2025 № 27-0/1117

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 август и сентябрь 2025 года «Новости науки и медицины 08/2025» и «Новости науки и медицины 09/2025», подготовленные ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России.

Приложение: на 56 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

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

08/2025

IT-ТЕХНОЛОГИИ И РАЗРАБОТКИ В МЕДИЦИНЕ

БИОИНФОРМАТИКА

ВИРУСОЛОГИЯ

ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

ИЗБЫТОЧНЫЙ ВЕС И ОЖИРЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

МИКРОБИОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ

НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

IT-ТЕХНОЛОГИИ И РАЗРАБОТКИ В МЕДИЦИНЕ	• "Электронный нос" для выявления рака легких	3
	• Интерпретируемая нейросетевая модель на основе федеративного обучения для диагностики меланомы	4
	• MOGKAN: новый подход к диагностической классификации разных типов рака с помощью графовых нейронных сетей	5
	• Использование моделей машинного обучения и клинических данных улучшает диагностику злокачественных новообразований в легких	6
БИОИНФОРМАТИКА	• Новый ресурс для изучения разнообразия митохондриальной ДНК человека	7
ВИРУСОЛОГИЯ	• EVE-Vax: система предсказания антигенного дрейфа	8
ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ	• Аденоассоциированная вирусная терапия позволила частично восстановить слух детям с аутосомно-рецессивной глухотой	9
	• Современные подходы к генной терапии мышечной дистрофии Дюшенна	10
ИЗБЫТОЧНЫЙ ВЕС И ОЖИРЕНИЕ	• Тирзепатид в сравнении с семаглутидом для лечения ожирения	11
КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ	• Геномный анализ циркулирующей опухолевой ДНК для мониторинга состояния пациентов при раке молочной железы	12
МИКРОБИОЛОГИЯ	• Разработка вакцины широкого спектра действия против *Salmonella enterica*: оценка эффективности J5-субъединичного препарата	13
МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ	• Эволюционная динамика удвоения генома в клетках серозных карцином яичников	14
МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ	• Формирование NETs нейтрофилами способствует метастазированию опухолей	15
	• Длинная некодирующая РНК MIR181A1HG способствует инвазии и метастазированию рака желудка	16
	• Потеря Y-хромосомы в раковых клетках ассоциирована со снижением противоопухолевого иммунного ответа	17
	• Пространственное протеомное профилирование глиом с различным мутационным статусом	18
НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ	• Опубликованы результаты самого масштабного метаанализа геномных ассоциаций большого депрессивного расстройства	19
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	• Показана роль лития в патогенезе болезни Альцгеймера	20
	• Синдром когнитивной дисфункции у кошек как модель развития болезни Альцгеймера у людей	21
НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ	• Эволюционная адаптация микроглии для регулирования ГАМКергического нейрогенеза в мозге с помощью фактора роста IGF1	22

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА

- Новая микроРНК seq-14465_x69 способствует заживлению ран без рубцов 23
- Подтвержден пул постнатальных нейрональных стволовых клеток 24
- Биомиметические пероксисомы восстанавливают сердце после ишемии 25

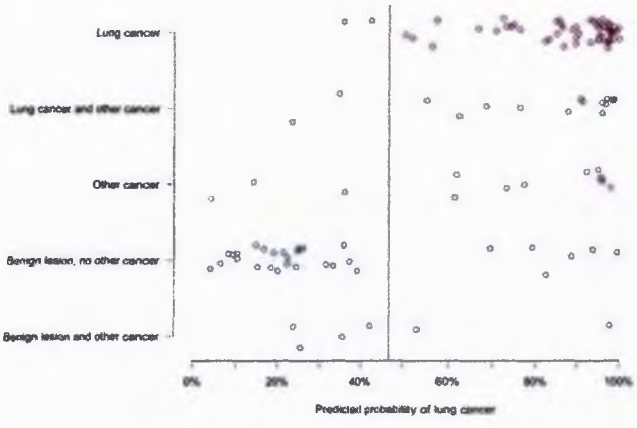
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

- Генно-модифицированные островковые клетки прижились у пациента без иммуносупрессии 26

"Электронный нос" для выявления рака легких

Ключевые слова: Диагностика; Рак легких; Дыхательный тест

Точный и своевременный диагноз крайне важен для улучшения прогноза и лечения пациентов с раком легкого. Чаще всего для обследования лиц с подозрением на рак легкого применяют ПЭТ-КТ и инвазивные процедуры, такие как бронхоскопия, а также различные виды биопсий и/или хирургическое вмешательство. Все эти методы недостаточно точны, зачастую болезненны и требуют много времени для постановки диагноза. Так возникла необходимость в неинвазивных и быстрых альтернативных способах диагностирования рака легкого. Одно из перспективных направлений — анализ выдыхаемого воздуха на предмет летучих органических соединений (ЛОС), характерных для опухолей, с помощью устройств типа "электронный нос" (eNose). eNose — это платформа, использующая массив сенсоров, каждый из которых чувствителен к перекрывающимся группам ЛОС. Эти ЛОС, происходящие из носоглоточной полости и дыхательных путей, отражают метаболические процессы и изменения в них. Анализируя смеси ЛОС с помощью алгоритмов распознавания образов, eNose генерирует «профили выдыхаемого воздуха» в виде многомерных биомаркеров и рассчитывает числовые вероятности наличия или отсутствия конкретных клинических состояний.



Результаты масштабного исследования, проведенного учеными из Нидерландов, подтвердили высокую эффективность eNose для диагностики рака легких (РЛ). В исследовании приняли участие 364 пациента с подозрением на РЛ. Дыхание участников анализировали с помощью устройства SpiroNose®, подключенного к облачной системе обработки данных. Электронный нос успешно выявил РЛ как отдельно у пациентов с ХОБЛ (точность ROC—AUC = 0,92), так и у всей когорты пациентов (ROC—AUC = 0,80—0,83). При этом специфичность составила 51—63%, а отрицательная предсказательная ценность (NPV) — 88—89%. Точность диагностики не зависела от стадии или типа РЛ, размера опухоли, ее расположения в легких, а также от клиники, где проводился анализ.

Исследование показало, что "электронный нос" — достаточно точный и при этом неинвазивный инструмент для выявления рака легких. Внедрение данной технологии в рутинную клиническую практику может сократить до 75% инвазивных процедур, избыточных для здоровых пациентов.

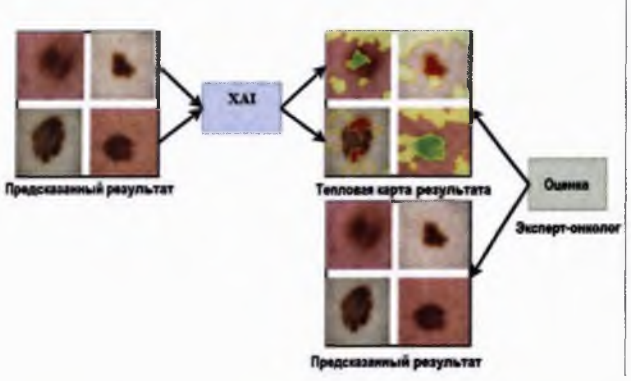
Первоисточник:

A.I.G. Buma, M.B. Muntinghe-Wagenaar, V. van der Noort, R. de Vries, M.M.F. Schuurbiers, P.J. Sterk, S.P.M. Schipper, J. Meurs, S.M. Cristescu, T.J.N. Hiltermann, M.M. van den Heuvel, Lung cancer detection by electronic nose analysis of exhaled breath: a multicentre prospective external validation study, Annals of Oncology, № 7, стр. 786-795/DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.03.013

Интерпретируемая нейросетевая модель на основе федеративного обучения для диагностики меланомы

Ключевые слова: Глубокое обучение; Машинное обучение; XAI; Федеративное обучение; Меланома кожи

Ранняя диагностика меланомы кожи критически важна для успешного лечения. Однако использование искусственного интеллекта в медицине сталкивается с проблемами конфиденциальности данных пациентов. В новом исследовании ученые из Бангладеш предложили инновационный фреймворк, сочетающий глубокое обучение (DL), федеративное обучение (FL) и объяснимый ИИ (XAI), чтобы обеспечить точную диагностику без ущерба для приватности данных.



Фреймворк объединил в себе шесть современных алгоритмов глубокого обучения для автоматизированной диагностики меланомы:

DenseNet169 (показал наивысшую точность в классификации изображений),

VGG16 (продемонстрировал лучшие результаты в среде федеративного обучения),

InceptionV3 и Xception (многослойные сверточные сети для извлечения признаков),

MobileViT (компактная модель, подходящая для мобильных устройств),

InceptionResNetV2 (комбинация Inception и ResNet, обеспечивающая высокую точность).

Для обеспечения конфиденциальности данных применялся **федеративный подход (FL)**, в рамках которого модели обучались локально на разных серверах без обмена исходными данными. Это позволило объединить знания из разных источников, сохраняя приватность.
Для интерпретации решений модели использовался **XAI-метод LIME**, который визуализирует ключевые области изображений, влияющие на диагноз.

Предложенный фреймворк не только обеспечивает высокую точность диагностики меланомы, но и решает ключевые проблемы сохранения конфиденциальности данных пациентов. Использование федеративного обучения и интерпретируемых методов машинного обучения открывает новые возможности для внедрения решений на основе искусственного интеллекта в медицину, делая их более безопасными, а получение результатов — более прозрачным. В будущем авторы планируют расширить систему для работы с более разнообразными клиническими данными и улучшить ее интерпретируемость.

Первоисточник:

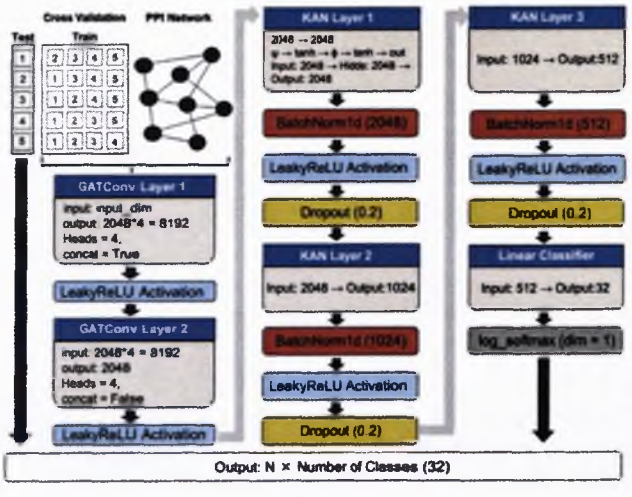
Shuvo Biswas, Sajeeb Saha, Muhammad Shahin Uddin, Rafid Mostafiz, An explainable and federated deep learning framework for skin cancer diagnosis, PLoS One, № 20(7), стр. 1-19/ DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0324393

MOGKAN: новый подход к диагностической классификации разных типов рака с помощью графовых нейронных сетей

Ключевые слова: Диагностика; Графовые нейронные сети; Машинное обучение; Рак; Мультиомикс

Современные технологии машинного обучения открывают новые горизонты в медицине, позволяя анализировать сложные биологические данные с беспрецедентной точностью. Ярким примером является новый метод классификации рака Multi-Omics Graph Kolmogorov-Arnold Network (MOGKAN), разработанный международной командой исследователей. Этот подход объединяет анализ данных о профилях экспрессии мРНК, микроРНК и метилировании ДНК с применением графовых нейросетей для диагностической классификации, достигая точности 96,28% в определении 31 типа рака.

Ключевым преимуществом MOGKAN является инновационная архитектура, сочетающая несколько современных подходов к анализу биомедицинских данных. В основе модели лежат графовые нейросети нового поколения, модифицированные с учетом теоремы Колмогорова-Арнольда. Это позволяет не только достигать высокой точности предсказаний, но и сохранять интерпретируемость результатов, что критически важно для клинического применения.



Для обработки исходных данных исследователи реализовали многоступенчатый конвейер: **DESeq2** использовался для анализа дифференциальной экспрессии генов из RNA-seq данных с применением отрицательного биномиального распределения для учета биологической вариабельности; **LIMMA** применялся к данным метилирования ДНК, позволяя выявлять значимые эпигенетические изменения с помощью линейных моделей и методов эмпирического Байеса; **LASSO-регрессия** использовалась для выполнения окончательного отбора наиболее информативных признаков и устранения избыточности данных.

Особое внимание было уделено интеграции мультимодальных данных (мРНК, микроРНК и метилирования ДНК) через белок-белковые взаимодействия с применением инструмента STRING. Такой подход позволил сохранить биологический контекст и выявить новые взаимосвязи между молекулярными изменениями и конкретными типами рака.

Представленный метод открывает новые возможности для интеграции данных для реализации подходов персонализированной медицины, сочетая высокую точность с прозрачностью способов получения результатов диагностики. В дальнейшем авторы планируют расширить модель, включив дополнительные протеомные и метаболомные данные.

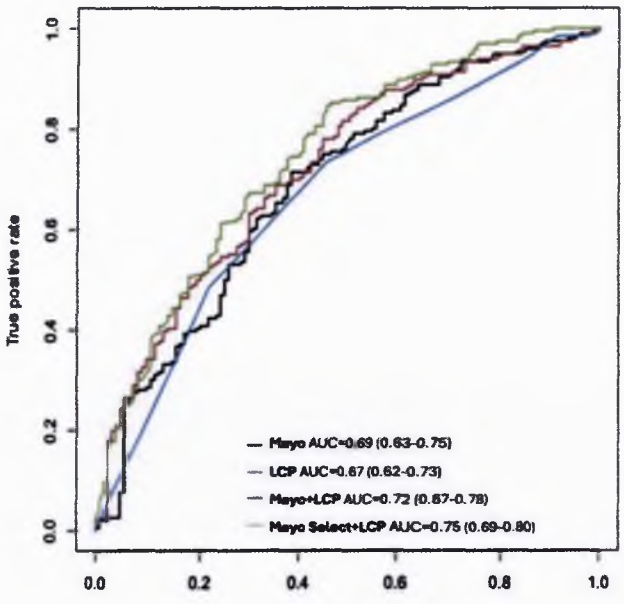
Первоисточник:

Fadi Alharbi, Nishant Budhiraja, Aleksandar Vakanski, Boyu Zhang, Murtada K. Elbashir, Harshith Guduru, Mohanad Mohammed, Interpretable graph Kolmogorov–Arnold networks for multi-cancer classification and biomarker identification using multi-omics data, Scientific Reports, № 15:27607(2025), стр. 1-14/DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-025-13337-0

Использование моделей машинного обучения и клинических данных улучшает диагностику злокачественных новообразований в легких

Ключевые слова: Диагностика; Рак легкого; Машинное обучение

Диагностика новообразований в легких остается сложной задачей, особенно когда речь идет о дифференциации злокачественных новообразований (ЗНО) от доброкачественных опухолей. Новое исследование, опубликованное в *BMJ Open Respiratory Research*, демонстрирует, как методы машинного обучения могут увеличить точность диагностики и сократить количество тканевых биопсий.



Ученые протестировали несколько моделей, включая клиническую модель Mayo Clinic, основанную на логистической регрессии с шестью ключевыми параметрами (возраст пациента, стаж курения, наличие в анамнезе экстраторакального ЗНО, размер узла, локализация опухолевого узла и наличие симптома спикуляции (от англ. *«spiculation sign»*) на КТ), и радиомическую модель LCP (Lung Cancer Prediction) — нейросеть с глубоким мышлением типа DenseNet, которая анализирует 3D-изображения КТ и автоматически выявляет сотни скрытых признаков узелков. Обе модели показали умеренную точность (AUC 0,69 и 0,67 соответственно), но их комбинация, где LCP дополнена тремя наиболее значимыми клиническими переменными (возраст, наличие симптома спикуляции и расположение новообразований в верхней доле легких) через ансамблирование методом логистической регрессии, значительно улучшила результаты (AUC 0,75).

Интегрированная модель правильно переклассифицировала 8 доброкачественных опухолевых узелков в группу низкого риска. Использование такого подхода могло бы предотвратить ненужные инвазивные процедуры, что особенно важно для пациентов в регионах с высокой распространенностью гранулематозных заболеваний, таких как гистоплазмоз, которые часто похожи на опухоли на снимках.

Результаты проведенного исследования подчеркивают потенциал использования комбинации методов глубокого обучения и клинических данных для повышения точности диагностики. Применение данного подхода в клинической практике в перспективе может сократить число диагностических медицинских вмешательств, снижая риски и затраты для пациентов.

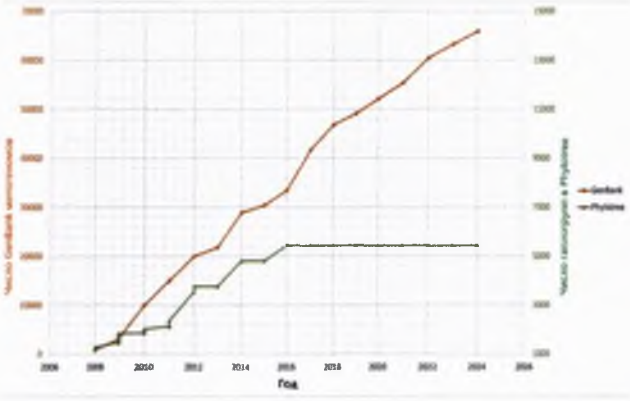
Первоисточник:

David Xiao, Yency Forero, Michael N Kammer, Heidi Chen, Rafael Paez, Brent E Heideman, Oreoluwa Owoseeni, Ian Johnson, Stephen A Deppen, Eric L Grogan, Fabien Maldonado, Radiomic 'Stress Test': exploration of a deep learning radiomic model in a high-risk prospective lung nodule cohort, BMJ Open Respiratory Research, № 12, стр. 1-8/DOI: 10.1136/bmjresp-2024-002687

Новый ресурс для изучения разнообразия митохондриальной ДНК человека

Ключевые слова: Гаплогруппы; мтДНК; Филогенетика

Изучение митохондриальной филогении помогает понять эволюцию человека и исторические миграции. Ресурс PhyloTree (https://www.phylotree.org) способствовал значительному продвижению классификации митохондриальных гаплогрупп и стал ключевой базой для их анализа, однако с 2016 года он не обновлялся и уже не учитывает последние открытия в этой области. Существует множество проблем, связанных с остановкой поддержки ресурса PhyloTree и появлением конфликтующих номенклатур в разных исследовательских группах.



Для разрешения сложившейся ситуации авторы новой работы призывают к созданию международного консорциума и предлагают в качестве площадки ресурс mitoLEAF (https://forensicgenomics.github.io/mitoLeaf/index.html). Данный ресурс аккумулировал лучшие практики для формирования актуального филогенетического дерева мтДНК человека на основе общедоступных данных. В процессе работы авторы объединили филогенетические деревья гаплогрупп, выделенных с 2016 года, преобразовали их в единый формат EMPOP и интегрировали в классическое дерево PhyloTree, расширив классификацию гаплогрупп мтДНК на 17,9%. Дополнительно извлекли 63260 новых образцов митохондриальных геномов из базы данных GenBank. Из собранных образцов отфильтровали патогенные варианты и некачественные образцы (по разработанным авторами критериям) и кластеризовали по гаплогруппам. Таким образом, финальный размер выборки мтДНК оказался на 152% больше выборки, представленной на ресурсе PhyloTree. Кроме того, mitoLEAF предоставляет ценные метаданные, такие как географическое происхождение образцов и технические подробности, касающиеся метода секвенирования и биоинформатической обработки. Изучив географическое происхождение образцов мтДНК, авторы выяснили, что некоторые страны полностью не представлены в митохондриальной выборке. Данный факт дополнительно подчеркивает пробелы в глобальной митохондриальной филогенетике.

mitoLEAF представляет собой общедоступный и своевременно обновляемый ресурс для исследования эволюции митохондриальной ДНК. Он содержит наиболее актуальную информацию о существующих гаплогруппах и их частотах, что помогает более точно типировать образцы и надежнее определять новые гаплогруппы.

Первоисточник:

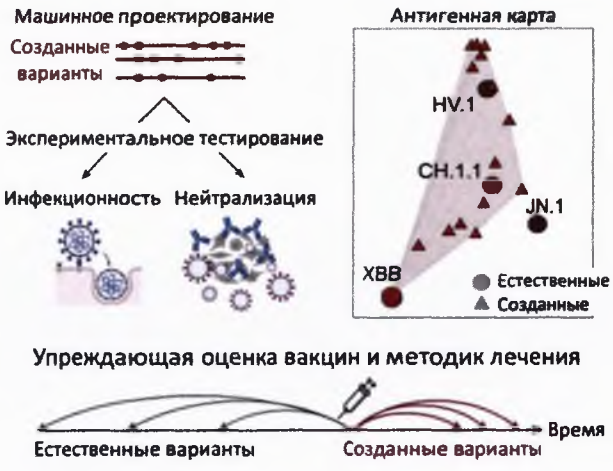
Nicole Huber , Noah Hurmer , Arne Dür , Walther Parson, mitoLEAF: mitochondrial DNA Lineage, Evolution, Annotation Framework, NAR Genomics and Bioinformatics, № 7/DOI: https://doi.org/10.1093/nargab/lqaf079

EVE-Vax: система предсказания антигенного дрейфа

Ключевые слова: Вакцина; Антигенный дрейф; SARS-CoV-2

Вакцинация позволяет сформировать иммунный ответ на возбудители, с которыми организм еще не сталкивался, и играет важную роль в предотвращении эпидемий. Однако для вирусов характерна высокая изменчивость наружных белков капсида, которые распознают антитела. Это позволяет мутировавшим вариантам избегать иммунного ответа за счет понижения сродства измененных белков к антителам.

Существуют методики проведения эволюции вирусов *in vitro*, позволяющие предсказывать возможные пути избегания иммунного ответа, однако они обладают низкой предиктивной силой и недоступны на ранних этапах эпидемий, поскольку используют антитела, вырабатывающиеся у пациентов. Группа ученых из США разработала программу EVE-Vax, которая позволяет предсказать возможные пути эволюции вирусов *in silico*. Она обнаруживает мутации, которые способны избегать иммунного ответа, сохраняя инфекционность вируса.



Модель обучали на ранних вариантах S-белка вируса SARS-CoV-2. Последовавшие эксперименты *in vitro* показали, что 90% предсказанных EVE-Vax вариантов S-белков действительно сохранили свою инфекционность. Как и ожидалось, аффинность модифицированных белков к анти-SARS-CoV-2 антителам оказалась ниже, чем у оригинальных белков. Более того, общие тенденции мутаций совпали с более поздними естественными вариантами вируса.

Авторы также изучили взаимодействие созданных вариантов с бустерными мРНК- и наночастичными вакцинами. Бустерные мРНК-вакцины позволили выработать иммунный ответ к новым штаммам SARS-CoV-2, но через некоторое время вновь появились варианты вируса, невосприимчивые к ним. Предсказанные формы S-белка воспроизвели этот сценарий, поскольку обладали широким спектром аффинностей к выработанным в ответ на бустерные вакцины антителам. В целом наночастичные вакцины оказались менее восприимчивыми к вирусным мутациям, нежели мРНК-вакцины.

Наконец, авторы напрямую сравнили предсказания *in vitro* вирусной эволюции и системы EVE-Vax. Значительно большая доля предсказанных *in silico* вариантов была обнаружена среди появившихся естественным образом вирусов. Более того, большинство предсказанных *in vitro* мутаций могло быть найдено *in silico*, но многие из корректно предсказанных EVE-Vax мутаций не были предсказаны экспериментально.

Новая компьютерная система EVE-Vax способна с высокой точностью предсказывать антигенный дрейф вирусов до начала эпидемий и оценивать эффективность разрабатываемых вакцин против будущих вариантов.

Первоисточник:

Youssef N., Gurev S., Ghantous F. et al., Computationally designed proteins mimic antibody immune evasion in viral evolution, Immunity, № 58(6), стр. 1411-1421/DOI: https://doi.org/10.1016/j.immuni.2025.04.015

Аденоассоциированная вирусная терапия позволила частично восстановить слух детям с аутосомно-рецессивной глухотой

Ключевые слова: Аденоассоциированный вирус; Генная терапия

Мутации в некоторых генах могут приводить к несиндромной глухоте — состоянию, при котором происходит частичная или полная потеря слуха без других клинических симптомов. Большинство таких нарушений наследуются по аутосомно-рецессивному типу, что означает, что они не зависят от пола и могут быть компенсированы единственной "здоровой" версией гена. Аутосомно-рецессивная глухота 9 (DFNB9) связана с мутацией в гене белка отоферлина (OTOF), который играет ключевую роль в работе синапсов улитки внутреннего уха.

Статья, опубликованная в журнале *Nature Medicine*, описывает результаты клинического испытания генной терапии данного состояния с использованием аденоассоциированного вируса (AAV), который доставляет нормальный ген отоферлина в волосковые клетки.

В исследовании приняли участие 10 пациентов в возрасте от 1 до 24 лет. Наблюдение за состоянием участников показало, что в целом терапия безопасна и хорошо переносится. У всех десяти пациентов средний уровень слуха улучшился со 106±9 дБ до 52±30 дБ. Улучшения также были отмечены по другим показателям, причем изменение порога слуховой реакции на щелчок и тональные импульсы оказалось надежным предиктором улучшения слуха. Улучшение слуха было быстрым и достигалось в течение одного месяца после начала терапии. Оптимальные результаты были достигнуты для пациентов в возрасте от 5 до 8 лет, что указывает на важность раннего начала лечения.

Как отмечают авторы работы, это предварительные результаты, исследование продолжается, потребуется более длительное наблюдение для подтверждения долгосрочной безопасности и эффективности терапии.

Первоисточник:

Qi, J., Zhang, L., Lu, L. et al., AAV gene therapy for autosomal recessive deafness 9: a single-arm trial, Nat Med/DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-025-03773-w

Современные подходы к генной терапии мышечной дистрофии Дюшенна

Ключевые слова: МДД; Дистрофин; AAV

Мышечная дистрофия Дюшенна (миодистрофия Дюшенна, МДД) — тяжелое наследственное заболевание, которое вызывает прогрессирующую потерю мышечной массы у мальчиков из-за мутаций в гене дистрофина. Отсутствие этого белка не только разрушает структуру скелетных мышц и сердца, но и сокращает продолжительность жизни пациентов до 30 лет. Основная проблема терапии МДД в том, что традиционные подходы не могут восстановить функцию дефектного гена, а большинство препаратов направлены лишь на облегчение симптомов.

Дистрофин — структурный стержневидный белок, кодируемый самым большим геном в человеческом геноме. Эта особенность затрудняет прямую генотерапию МДД: полноразмерный ген невозможно вместить в современные вирусные векторы, используемые для доставки генетического материала к мышцам.

Микродистрофины — усеченные варианты дистрофина — были разработаны учеными, основывающимися на наблюдении, что пациенты с менее тяжелой формой дистрофии (мышечной дистрофией Беккера) имеют сокращенный, но сохранивший часть функций дистрофин. Для доставки микродистрофиновых генов применяется аденоассоциированный вирус (AAV), обладающий низкой иммуногенностью и высокой безопасностью. Однако его ограниченная емкость требует искусственного сокращения гена дистрофина. Elevidys от компании Sarepta стал первым одобренным FDA препаратом на основе этой технологии.

Ключевые проблемы, выявленные в ходе клинических испытаний препарата:

- у части пациентов были антитела к вирусным капсидам или вводимому белку еще до начала терапии, что снижало ее эффективность;
- отмечены тяжелые побочные эффекты, включая печеночную недостаточность и тромбоцитопению;
- со временем экспрессия гена снижалась из-за потери векторных копий в регенерирующихся мышцах;
- микродистрофины не способны полностью заменить утерянный белок — сохранен лишь базовый функционал.

Ряд компаний (Solid Biosciences, Genethon, REGENXBIO, Insmed) продолжают клинические исследования альтернативных конструкций микродистрофинов и новых серотипов AAV, а также разрабатывают комбинированные терапевтические подходы (генотерапия + экзон-скиппинг, CRISPR), иммуномодулирующие препараты и методы (стероиды, плазмаферез).

Генная терапия с использованием AAV-микродистрофинов открыла новую эпоху в лечении МДД. Однако вопросы эффективности, долгосрочной безопасности и устойчивости эффекта остаются нерешенными. Дальнейшее совершенствование векторных подходов, комбинирование с другими стратегиями и индивидуализация терапии могут повысить результативность и сделать метод более безопасным и доступным для пациентов с МДД.

Первоисточник:

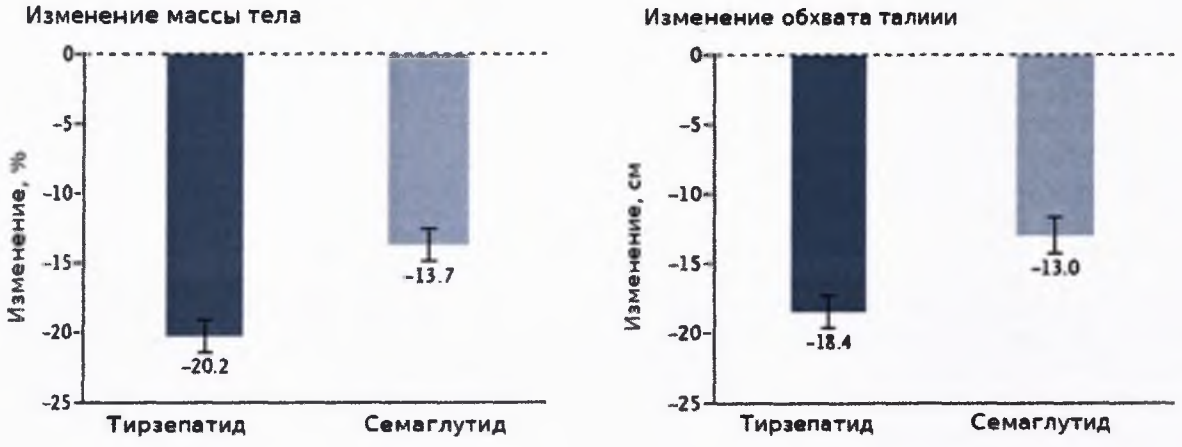
Katarzyna Chwalenia, Vivi-Yun Feng, Nicole Hemmer, Hans J. Friedrichsen, Ioulia Vorobieva, Matthew J. A. Wood & Thomas C. Roberts, AAV microdystrophin gene replacement therapy for Duchenne muscular dystrophy: progress and prospects, Gene Therapy/DOI: https://doi.org/10.1038/s41434-025-00561-6

Тирзепатид в сравнении с семаглутидом для лечения ожирения

Ключевые слова: Ожирение; GLP-1; Клиническое исследование; GIP

Тирзепатид и семаглутид относятся к новому поколению высокоэффективных препаратов для лечения ожирения. Тирзепатид — агонист глюкозозависимого инсулинотропного полипептида длительного действия (GIP) и рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), а семаглутид — агонист рецептора GLP-1 длительного действия. Паттерны центральной экспрессии рецепторов GIP не полностью совпадают с таковыми у рецепторов GLP-1. Кроме того, хотя в адипоцитах отсутствуют функциональные рецепторы GLP-1, у них есть функциональные рецепторы GIP. Предположительно, они и отвечают за прямую регуляцию адипоцитов тирзепатидом.

Ученые из США и Великобритании выдвинули предположение, что двойной агонист тирзепатид более эффективен для снижения веса по сравнению с моноагонистом семаглутидом.



В исследовании приняли участие более 700 пациентов с высоким ИМТ (27 и выше), но без сахарного диабета в анамнезе. Участники были случайным образом распределены в соотношении 1:1, чтобы определить максимально переносимую дозу тирзепатида и максимально переносимую дозу семаглутида в течение 72 недель. К моменту окончания исследования масса тела пациентов в среднем снизилась на 20,2% при приеме тирзепатида и на 13,7% при приеме семаглутида. Обхват талии уменьшился в среднем на 18,4 см и на 13,0 см при приеме тирзепатида и семаглутида соответственно. Наиболее часто наблюдаемыми побочными эффектами в обеих группах лечения были проблемы с желудочно-кишечным трактом (легкой или умеренной степени тяжести), в большинстве случаев они возникали при увеличении дозы.

Для участников с ожирением, не больных сахарным диабетом, лечение тирзепатидом оказалось более эффективным, чем лечение семаглутидом, в отношении снижения массы тела и уменьшения обхвата талии. Терапевтический эффект лечения тирзепатидом значительно превосходит негативное воздействие возможных побочных эффектов.

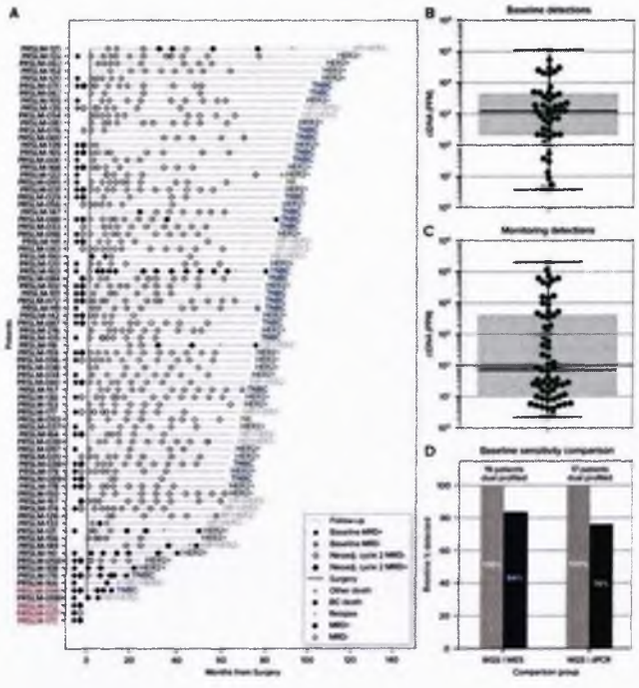
Первоисточник:

Аронн Л. Дж., Хорн Д. Б., Ле Ру К. У., Хо У., Фэлкон Б. Л., Гомес Вальдерас Э., Дас С., Ли С. Дж., Tirzepatide as Compared with Semaglutide for the Treatment of Obesity, The New England journal of medicine, № 393;1, стр. 26-36/DOI: 10.1056/NEJMoa2416394

Геномный анализ циркулирующей опухолевой ДНК для мониторинга состояния пациентов при раке молочной железы

Ключевые слова: Рак молочной железы; Циркулирующая опухолевая ДНК; Онкология; Жидкостная биопсия

Рак молочной железы (РМЖ) остается одной из основных причин смерти от онкологических заболеваний среди женщин, и раннее выявление рецидива критически важно для повышения показателей выживаемости пациентов. Методы лучевой диагностики, рутинно применяемые в клинической практике, часто выявляют прогрессирование заболевания слишком поздно. Ученые активно исследуют возможности малоинвазивных диагностических подходов, таких как анализ циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК), для мониторинга минимальной остаточной болезни на молекулярном уровне и раннего выявления рецидива.



Исследователи разработали ультрачувствительный метод на основе полногеномного секвенирования (WGS) для анализа цоДНК. В исследовании приняли участие 78 пациенток с разными типами РМЖ. Образцы плазмы были взяты в различных временных точках. Уникальность подхода — в отслеживании до 1800 соматических мутаций на пациента, которое позволило обнаруживать цоДНК в концентрации от 2,19 частиц на миллион. Результаты показали, что 98% пациенток имели детектируемую цоДНК до лечения. Анализ цоДНК позволил предсказать 100% рецидивов, при этом средний промежуток времени от обнаружения цоДНК до клинического проявления рецидива составил 15 месяцев. Ни у одной из пациенток, у которых не удалось детектировать наличие цоДНК, рецидива не произошло.

Этот метод открывает новые возможности для персонализированного мониторинга пациентов с РМЖ и раннего выявления прогрессирования заболевания. Дальнейшие исследования помогут интегрировать его в клиническую практику для повышения эффективности лечения данного типа рака.

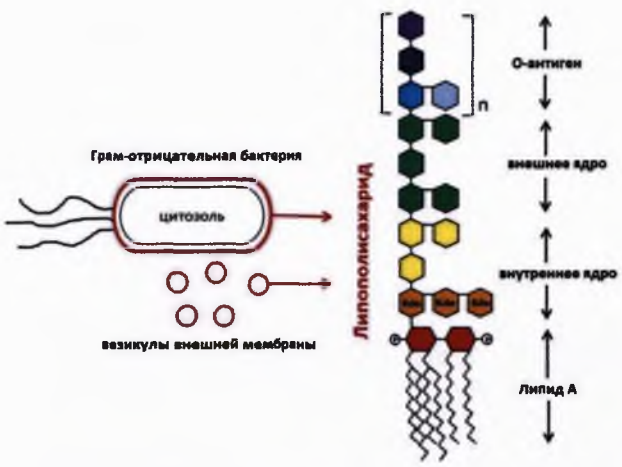
Первоисточник:

I. Garcia-Murillas, C.W. Abbott, R.J. Cutts, S.M. Boyle, J. Pugh, K.C. Keough, B. Li, R.M. Pyke, F.C.P. Navarro, R.O. Chen, K. Dunne, C. Bunce, S.R.D. Johnston, A. Ring, S. Russell, A. Evans, A. Skene, I.E. Smith, N.C. Turner, Whole genome sequencing-powered ctDNA sequencing for breast cancer detection, Annals of Oncology, № 6, стр. 673-681/DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.01.021.

Разработка вакцины широкого спектра действия против *Salmonella enterica*: оценка эффективности J5-субъединичного препарата

Ключевые слова: Вакцина против сальмонеллы; Кросс-протективность

Брюшной тиф, вызываемый сероварами *Salmonella enterica* Typhi и Paratyphi A, а также гастроэнтерит и инвазивные заболевания, обусловленные нетифоидными сероварами сальмонелл (такими как *Typhimurium и Enteritidis*), остаются одной из основных причин летальности и инвалидности во всем мире. В настоящее время не существует вакцины широкого спектра действия, способной защитить от всех патогенных сероваров сальмонеллы. Разработка такой вакцины могла бы значительно снизить глобальную распространенность этих заболеваний.



Ученые из США разработали вакцину широкого спектра действия против грамотрицательных бактерий на основе внутреннего домена ядра детоксицированного липополисахарида *Escherichia coli* O111 (мутантный Rc, J5) — высококонсервативного антигена грамотрицательных бактерий — в комплексе с белком внешней мембраны группы B *Neisseria meningitidis*. В проведенном исследовании субъединичной вакциной J5 иммунизировали модельных мышей и кроликов. Оценивалась перекрестная реактивность антисывороток с липополисахаридами различных сероваров сальмонеллы, а также протективная эффективность пассивной и активной иммунизации вакциной J5 против экспериментальной нетифоидной сальмонеллезной инфекции у мышей.

Вакцинация J5 индуцировала выработку антител IgG, распознающих липополисахариды как из тифоидных, так и из нетифоидных сероваров сальмонеллы, и повышала выживаемость иммунизированных мышей при заражении гетерологичными летальными дозами *S. Typhimurium* и *S. Enteritidis*. Кроме того, пассивный перенос гипериммунной сыворотки, полученной от кроликов после иммунизации J5-вакциной, обеспечил защиту мышей от воздействия липополисахаридом на фоне сенсибилизации D-галактозамином.

Результаты исследования подтверждают перспективность использования ядерных гликолипидов в качестве основы для разработки универсальной вакцины против *Salmonella enterica*. Однако необходимы дальнейшие исследования для определения эффективности вакцины J5 против других клинически значимых сероваров сальмонеллы.

Первоисточник:

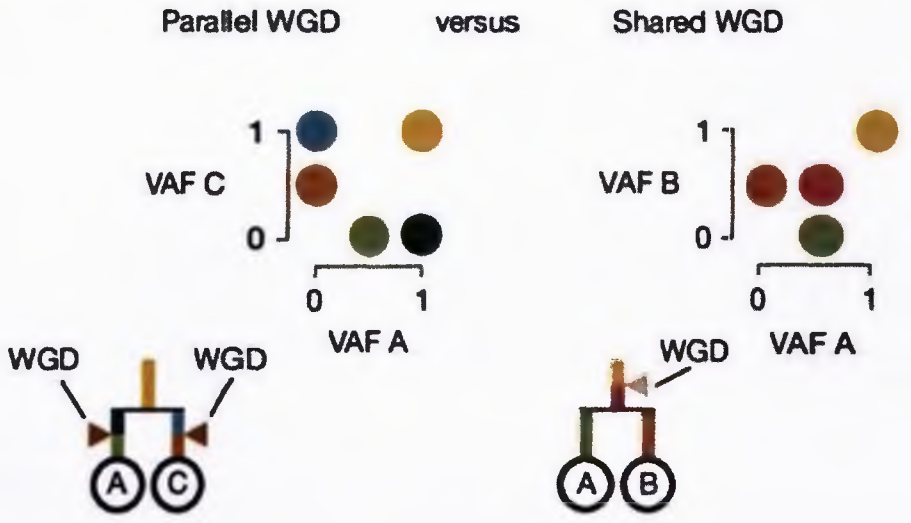
Baliban SM, Shridhar S, Luo K, et al., A Core Glycolipid Vaccine Elicits Cross-reactive Antibodies Against Salmonella Species and Protects Against Invasive Nontyphoidal Salmonella Disease in Mice, The Journal of Infectious Diseases, № 232(1), стр. 133-142/DOI: 10.1093/infdis/jiae641

Эволюционная динамика удвоения генома в клетках серозных карцином яичников

Ключевые слова: Геном; Рак яичников

Полногеномная дупликация — это удвоение генома, которое наблюдается в более чем 30% солидных опухолей различных типов и ассоциировано с устойчивостью опухоли к лекарственной терапии, ростом опухоли и распространением метастазов.

Группа ученых из США разработала методику, которая позволяет выявить эволюционную динамику полногеномной дупликации в серозных карциномах яичников. Методика прослеживания эволюции клонов для отдельно взятого образца опухоли включает в себя три этапа. Вначале выполняют конструирование филогенетического дерева клонов клеток опухоли, выявленных с помощью инструмента SBMClone. Затем определяют, имела ли место полногеномная дупликация в каждой из точек ветвления дерева, сравнивая варианты в копиях генов в каждой паре клонов (по данным полногеномного секвенирования единичных клеток). Наконец, оценивают длину каждой ветви и точки появления вариантов на ветвях на основе совокупности данных секвенирования геномов единичных клеток, принадлежащих клонам на этой ветви. Машинный алгоритм методики, называемой DoubleTime, находится в открытом доступе.



В выборке из 41 случая серозной карциномы яичников у 21 пациентки удвоение генома произошло лишь однажды, но, согласно результатам исследования, все клетки во взятых образцах несли удвоенный геном. У 11 пациенток были обнаружены не клоны, но отдельные небольшие популяции клеток с удвоенным геномом. У остальных пациенток в опухоли были выявлены сосуществующие клоны, в которых геномная дупликация происходила независимо друг от друга, а также клоны с недуплицированным геномом. Примечательно, что в образцах с независимой дупликацией генома в отдельных клонах удвоение во всех клонах произошло приблизительно на одном и том же этапе онкогенеза. Это свидетельствует о том, что существуют внешние факторы, стимулирующие дупликацию. Отсутствие клонов с недуплицированным геномом в большей части образцов указывает на то, что эволюционный отбор способствовал распространению того клона, в котором это удвоение произошло первоначально.

Данный результат подтверждает адаптивное значение полногеномной дупликации в онкогенезе серозных карцином яичников.

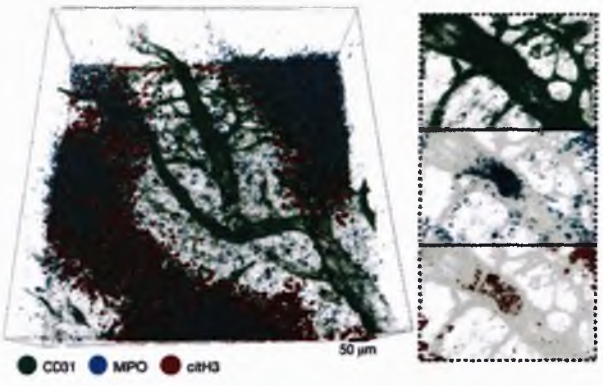
Первоисточник:

McPherson A., Vázquez-García I, Myers M.A., Ongoing genome doubling shapes evolvability and immunity in ovarian cancer, Nature/DOI: 10.1038/s41586-025-09240-3

Формирование NETs нейтрофилами способствует метастазированию опухолей

Ключевые слова: Нейтрофилы; Нетоз; NETs; Метастазирование

Интенсивность опухолевого некроза прямо коррелирует с метастазированием в лимфоузлы и ассоциирована с худшей выживаемостью пациентов. Одна из причин некроза ткани — недостаточное кровоснабжение из-за окклюзии сосудов. Впервые удалось установить, что опухолевые клетки стимулируют продукцию нейтрофилов, которые способны выбрасывать в межклеточное пространство состоящие из ДНК нити (NETs) и этим вызывать тромбообразование.



На модельных системах карцином молочной железы и легкого было продемонстрировано, что у животных, несущих опухолевые ксенографты, в кровотоке появляется популяция нейтрофилов с низкой экспрессией поверхностного антигена Ly6C. Такие нейтрофилы отличаются низкой экстравазацией, но повышенной интенсивностью взаимодействия с тромбоцитами и формирования NETs. Появление и количество таких нейтрофилов регулируются экспрессией гена *CXCL1* опухолевыми клетками. При анализе биообразцов пациентов с трижды негативным раком молочной железы также удалось обнаружить кластер нейтрофилов, регистрируемый в крови и практически отсутствующий в опухоли и других тканях.

В модельных системах у животных, нейтрофилы которых в результате нокаута генов не способны формировать NETs, при введении опухолевых ксенографтов количество метастазов в легких оказалось в несколько раз ниже, чем у животных дикого типа. У таких животных также была значительно снижена доля некроза в опухолевой ткани. Необходимо отметить, что сама некротизированная часть опухоли не давала метастазов, но в перинекротической области опухолей были обнаружены маркеры эпителиально-мезенхимального перехода, что указывает на повышенный метастатический потенциал этих регионов.

Авторы исследования пришли к заключению, что клетки первичной опухоли путем экспрессии *CXCL1* вызывают изменения в процессе кроветворения. Это влечет за собой образование популяции нейтрофилов с повышенной способностью к нетозу и тромбозу в результате формирования NETs, что вызывает окклюзию сосудов и некроз опухолевой ткани.

Первоисточник:

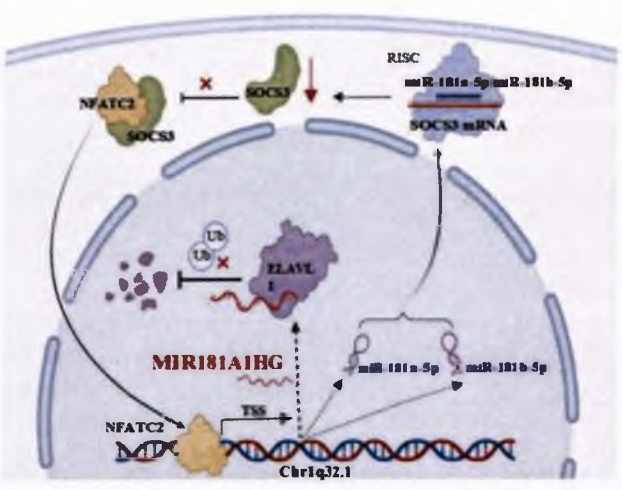
Adrover J.M., Han, X., Sun L. et al., Neutrophils drive vascular occlusion, tumour necrosis and metastasis, Nature/DOI: 10.1038/s41586-025-09278-3

Длинная некодирующая РНК MIR181A1HG способствует инвазии и метастазированию рака желудка

Ключевые слова: днРНК; Рак желудка

Рак желудка (РЖ) является четвертой по значимости причиной смерти от онкологических заболеваний в мире, что объясняется его диагностикой на поздней стадии. Важную роль в развитии различных видов рака играют некодирующие РНК, к которым относятся длинные некодирующие РНК (днРНК, >200 нуклеотидов) и микроРНК (20–22 нуклеотида). В новой работе авторы продемонстрировали, что днРНК MIR181A1HG выполняет онкогенную функцию, способствуя развитию и прогрессированию РЖ.

Анализ дифференциальной экспрессии и количественного ПЦР выявил повышенный уровень экспрессии MIR181A1HG в клетках РЖ. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* подтвердили, что эта днРНК стимулирует пролиферацию клеток РЖ. Дополнительный корреляционный анализ с участием 73 пациентов показал, что высокая экспрессия MIR181A1HG положительно связана с размером опухоли, инвазией опухоли и наличием метастазов в лимфоузлах, что указывает на ее связь с агрессивными клиническими проявлениями заболевания.



Было установлено, что MIR181A1HG взаимодействует с РНК-связывающим белком ELAVL1, который, как известно, способствует эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП) во время прогрессирования опухоли. Это взаимодействие усиливает стабильность ELAVL1, тем самым способствуя ЭМП. При этом подавление MIR181A1HG ослабляет подвижность и инвазивную способность клеток РЖ.

Более того, ген MIR181A1HG кодирует во втором интроне miR-181a-5p и miR-181b-5p. Эти микроРНК в комплексе с RISC участвуют в деградации мРНК SOCS3. Снижение уровня белка SOCS3 высвобождает транскрипционный фактор NFATC2, который, в свою очередь, усиливает транскрипцию самого MIR181A1HG, замыкая петлю положительной обратной связи.

Таким образом, в исследовании продемонстрировано, что днРНК MIR181A1HG высоко экспрессируется при РЖ, стимулирует рост, метастазирование и ЭМП клеток РЖ, а также установлено, что подавление экспрессии MIR181A1HG ингибирует миграцию и инвазию клеток опухоли.

Полученные данные позволяют рассматривать MIR181A1HG в качестве потенциального биомаркера и терапевтической мишени для лечения рака желудка.

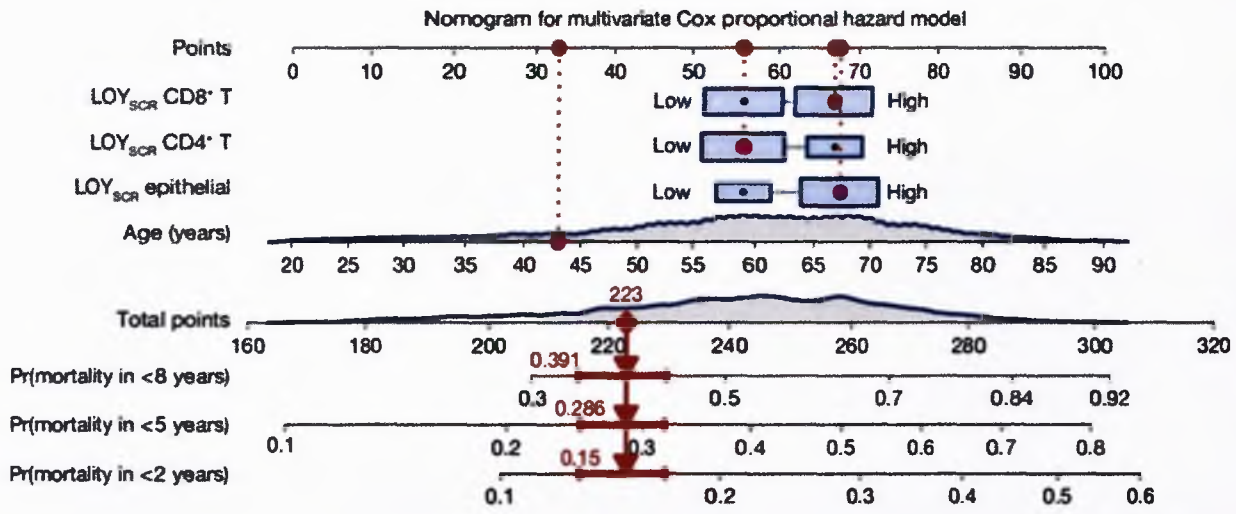
Первоисточник:

Jieming Zhang, Xiangyang Wei, Yanci Xie, Siyang Peng, Ping Yang, Yidong Chen, Xiaodong Huang, Jieke Wu, Linjie Hong, Zheng Guo, Xiaoting Huang, Zhizhao Lin, Fachao Zhi, Side Liu, Li Xiang, Jianjiao Lin, Aimin Li and Jide Wang, Long non-coding RNA-MIR181A1HG acts as an oncogene and contributes to invasion and metastasis in gastric cancer, Oncogene, № 44, стр. 1517–1529/DOI: 10.1038/s41388-025-03323-1

Потеря Y-хромосомы в раковых клетках ассоциирована со снижением противоопухолевого иммунного ответа

Ключевые слова: Иммуносупрессия; Нестабильность генома

Потеря Y-хромосомы в мононуклеарных клетках крови — распространенное возраст-ассоциированное соматическое изменение. Существуют данные о том, что потеря Y-хромосомы в мононуклеарных клетках сопровождается снижением выживаемости у пациентов со злокачественными опухолями эпителиального происхождения.



Группа ученых из США разработала транскрипционную сигнатуру Y-хромосомы и с ее помощью показала взаимосвязь между потерей Y-хромосомы в клетках крови, иммунных клетках опухолевого микроокружения и клетках опухоли. У мышей с ксенографтами колоректального рака человека с отсутствующей Y-хромосомой доля клеток с отсутствующей Y-хромосомой среди доброкачественных клеток в микроокружении опухоли, включая иммунные клетки, превышала норму.

При этом у пациентов с различными типами опухолей наблюдается положительная корреляция между долей иммунных клеток в опухоли с отсутствующей Y-хромосомой и долей таких клеток среди мононуклеарных клеток крови. Из всех типов доброкачественных клеток опухолевого микроокружения наиболее часто отсутствие Y-хромосомы наблюдается у $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеток.

Авторы исследования пришли к заключению о том, что опухолевые клетки с отсутствующей Y-хромосомой способны индуцировать утрату этой хромосомы в клетках нормальных тканей, включая Т-клетки. Следствием этого является снижение в опухолевом микроокружении уровня активации $CD8^+$ Т-клеток, а также повышение уровня регуляторных Т-клеток, имеющих иммуносупрессивное влияние.

Таким образом, утрата Y-хромосомы в эпителиальных опухолевых клетках, с одной стороны, увеличивает геномную нестабильность этих клеток, а с другой — снижает силу противоопухолевого иммунного ответа организма.

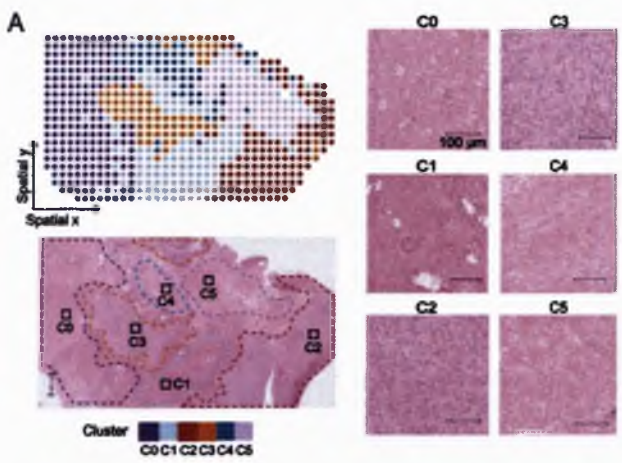
Первоисточник:

Chen X., Shen Y., Choi S. et al., Concurrent loss of the Y chromosome in cancer and T cells impacts outcome, Nature/DOI: 10.1038/s41586-025-09071-2

Пространственное протеомное профилирование глиом с различным мутационным статусом

Ключевые слова: Глиома; Протеомика; Микроокружение опухоли

Пространственный протеомный анализ сложных тканей применяется для изучения функционирования клеток в норме и при патологии. Существующие методы пространственного протеомного анализа не отличаются высокой производительностью, так как требуют затрат ручного труда. Группа ученых из Китая представила новый метод панорамной пространственной протеомики с улучшенным разрешением (PSERP) и применила его для пространственного профилирования протеома глиом с различным мутационным статусом.



Метод включает в себя растяжение ткани с сохранением ее архитектуры и разрезание образца на несколько тысяч кусочков (вокселей) с фиксацией координат каждого кусочка в исходном образце. Затем воксели помещают в лунки планшета для экстракции белков. Анализ белкового состава выполняется методом масс-спектрометрии с жидкостной хроматографией. В отличие от существующих методов пространственной протеомики, PSERP может быть почти полностью автоматизирован.

Протеомный анализ с помощью метода PSERP был выполнен на 9 образцах глиомы: исследовали 3 образца с мутацией в гене *EGFR*, 3 образца с мутацией в гене *IDH1* и 3 образца с отсутствием мутаций в этих двух генах. В каждом из образцов с помощью гистологического окрашивания были определены области здоровой ткани. Всего было получено 2230 вокселей и идентифицировано 12190 белков. Интегрировав результаты пространственного протеомного анализа с данными анализа транскриптомов единичных клеток, авторы показали, что опухолевое микроокружение глиом с мутацией в гене *IDH1* отличается низким содержанием Т-клеток. Также удалось установить, что три типа образцов различаются по превалирующему типу злокачественных клеток и по пространственному распределению нервных и иммунных клеток. Наивысшая концентрация опухоль-ассоциированных макрофагов наблюдалась в образцах с мутацией в гене *EGFR*, а точнее — в пограничной области, примыкающей к здоровой ткани. Комбинированный подход, включающий анализ пространственной протеомики и транскриптомный анализ, позволил обнаружить неизвестные ранее межклеточные взаимодействия: ученые установили, что злокачественные клетки-предшественники олигодендроцитов вступают во взаимодействие с эндотелиальными клетками, что стимулирует ангиогенез в опухоли.

Новая технология PSERP — это высокопроизводительный и относительно недорогой способ характеризации клеточной гетерогенности в образце ткани.

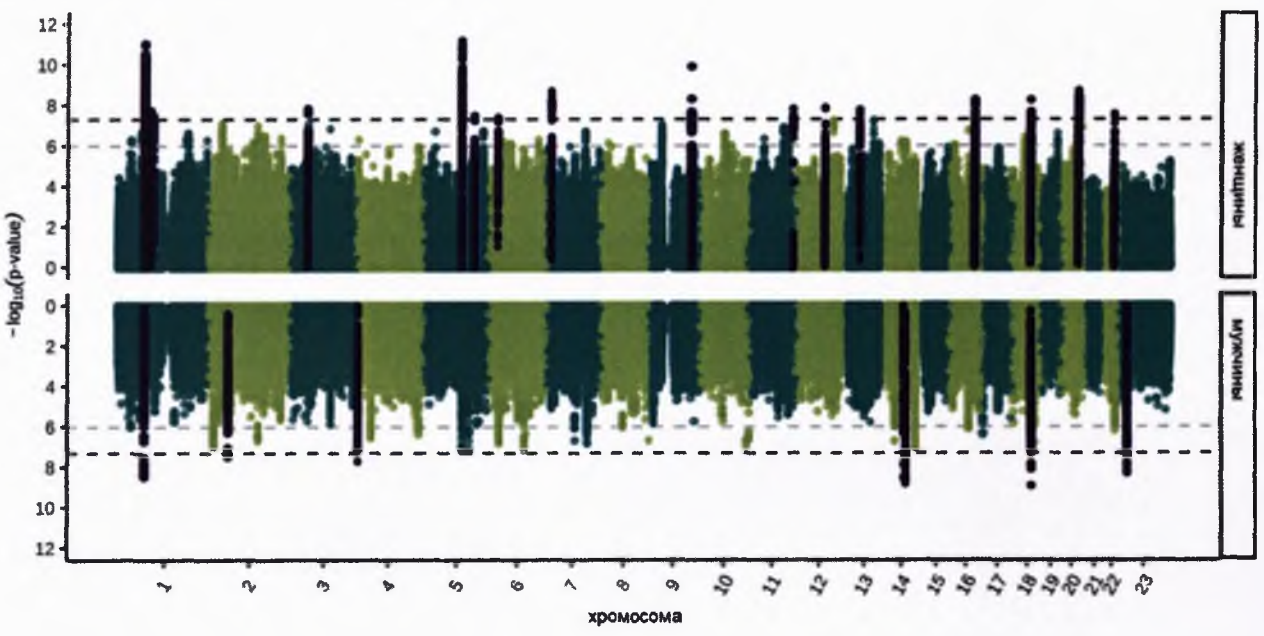
Первоисточник:

Xu Z., Wang Y., Xie T. et al., Panoramic spatial enhanced resolution proteomics (PSERP) reveals tumor architecture and heterogeneity in gliomas, Journal of Hematology & Oncology, № 18 (58)/DOI: /10.1186/s13045-025-01710-5

Опубликованы результаты самого масштабного метаанализа геномных ассоциаций большого депрессивного расстройства

Ключевые слова: GWAS; Психиатрические нарушения; Метаанализ; Депрессия

Женщины почти в два раза чаще, чем мужчины, страдают от большого депрессивного расстройства (Major depressive disorder, MDD), причем различие возникает в период полового созревания и сохраняется в зрелом возрасте. Эта разница не зависит от формы диагностики, страны проживания и культурной принадлежности пациентов. Половые различия распространяются и на симптоматику.



В журнале *Nature Communications* опубликованы результаты самого масштабного на сегодняшний день метаанализа поиска полногеномных ассоциаций MDD с учетом пола, в который вошли данные 486982 человек (289992 женщин и 196990 мужчин). В результате анализа было выявлено 16 значимо ассоциированных с депрессией генетических локусов у женщин и 8 — у мужчин, включая один новый вариант в Х-хромосоме. Доля генетического вклада в развитие депрессии у женщин оказалась выше: авторы обнаружили у них сильную генетическую корреляцию и большее полигенное совпадение между MDD и метаболическими признаками (индексом массы тела и метаболическим синдромом). Многие из генов, которые оказались общими для MDD и метаболических особенностей, связаны с неврологическими расстройствами, такими как эпилепсия, аутизм и болезнь Хантингтона. Авторы предполагают, что специфические для пола плейотропия и патофизиологические механизмы могут оказывать влияние на половые различия в метаболических симптомах и сопутствующих диагнозах у людей с MDD.

Результаты углубляют наше понимание генетической основы половых различий в MDD и подчеркивают важность использования подходов со стратификацией по полу в генетических исследованиях.

Первоисточник:

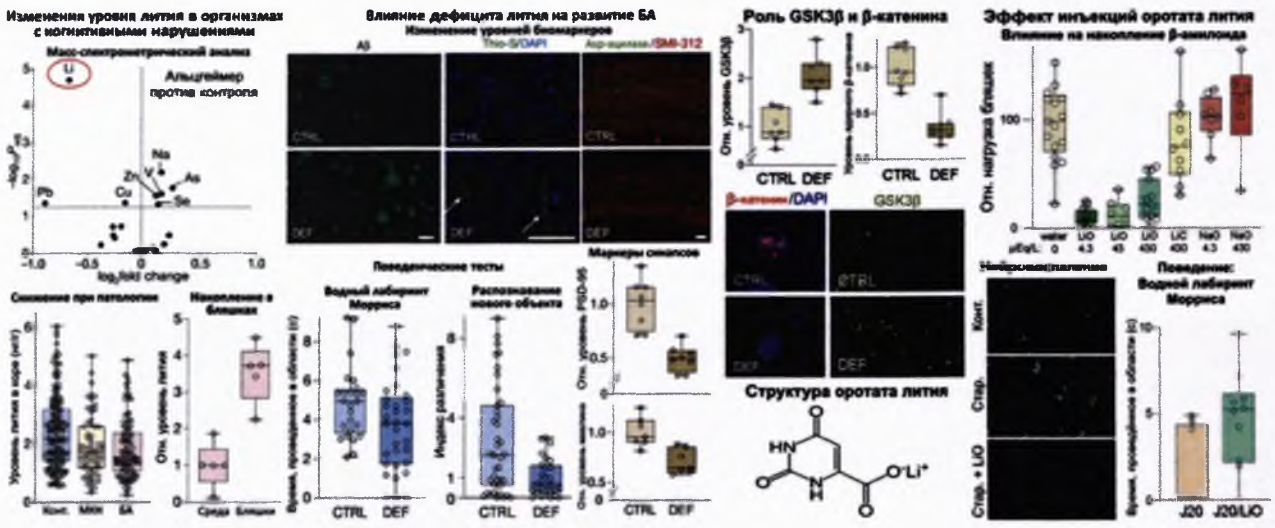
Thomas, J.T., Thorp, J.G., Huider, F. et al., Sex-stratified genome-wide association meta-analysis of major depressive disorder, Nat Commun, № 16/DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-025-63236-1

Показана роль лития в патогенезе болезни Альцгеймера

Ключевые слова: Ионы металлов; Амилоидоз; Болезнь Альцгеймера

Лечение нейродегенеративных заболеваний наиболее эффективно на ранних этапах патогенеза, но самые ранние молекулярные изменения при болезни Альцгеймера (БА) плохо изучены.

Североамериканские исследователи взялись изучить роль различных металлов в амилоидной конверсии бета-амилоидного белка. Эксперименты проводили на мышах дикого типа и мышах 3xTg14 с моделью БА. Мышей вовлекали в поведенческие тесты: открытое поле, водный лабиринт, распознавание нового объекта. Обследовали также *post-mortem* образцы мозга пациентов и образцы мозга мышей. Состав металлов в образцах мозга оценивали методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. Срезы мозга и выделенные клетки микроглии оценивали с помощью иммунохимических методов и окрашивания специфическими к амилоидам красителями. Механизмы участия лития в патогенезе изучали, анализируя транскриптом и активность ферментов.



Из проанализированных в работе металлов литий оказался единственным, уровень которого в головном мозге был значительно снижен у людей с умеренными когнитивными нарушениями, предшествующими БА. При снижении эндогенного кортикального Li^+ примерно на 50% отложение бета-амилоида и накопление фосфо-тау заметно возрастало, наблюдались провоспалительная активация микроглии, потеря синапсов, аксонов и миелина, ускоренное снижение когнитивных функций. Эти эффекты были опосредованы активацией пути бета-катенина и киназы GSK3β. Биодоступность Li^+ дополнительно снижалась при БА за счет связывания ионов металла амилоидом. Терапия оротатом лития (соль с пониженными электропроводностью и способностью связываться с амилоидом) предотвращала нейровоспаление и потерю памяти у модельных мышей с БА и стареющих мышей дикого типа.

Ранее обнаруженная роль лития в развитии и терапии когнитивных нарушений подтверждается результатами проведенного исследования. Возможно, литий — элемент, играющий критически важную роль в процессе мультисистемной дегенерации мозга.

Первоисточник:

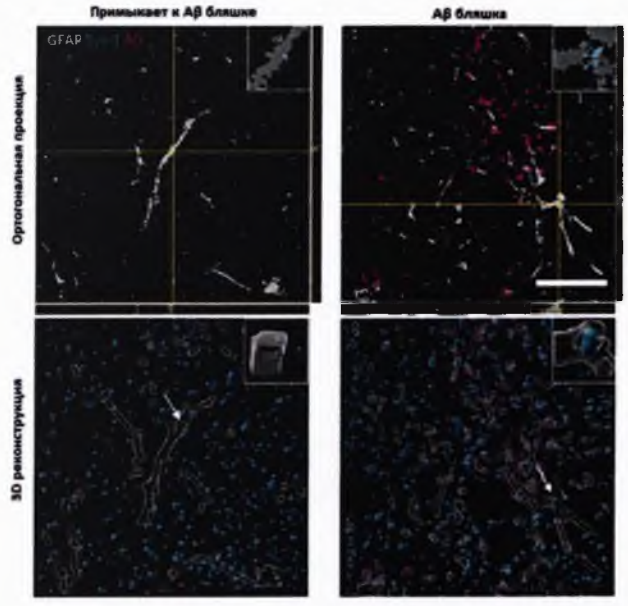
Aron, L., Ngian, Z.K., Qiu, C. et al., Lithium deficiency and the onset of Alzheimer's disease, Nature/DOI: 10.1038/s41586-025-09335-x

Синдром когнитивной дисфункции у кошек как модель развития болезни Альцгеймера у людей

Ключевые слова: Модельные объекты; Болезнь Альцгеймера

На данный момент для изучения механизмов развития болезни Альцгеймера используют генетически модифицированные линии мышей. В статье, опубликованной в журнале *European Journal of Neuroscience*, группа исследователей из университета Эдинбурга представила результаты изучения роли бета-амилоида в развитии синдрома когнитивной дисфункции (CDS) у кошек — состояния, наблюдаемого у пожилых кошек и сходного с человеческим слабоумием. Для CDS характерны изменения в поведении: повышенная вокализация, повышенное стремление к комфорту и вниманию со стороны владельца, изменения в цикле сна–бодрствования, дезориентация, нечистоплотность, беспокойство и проблемы с обучением и памятью.

При помощи методов иммуногистохимии и конфокальной микроскопии были проанализированы образцы теменной коры мозга молодых, пожилых и страдающих CDS кошек. Картина наблюдаемых изменений оказалась сходна с проявлениями болезни Альцгеймера.



В мозге пожилых и страдающих CDS кошек было обнаружено накопление бета-амилоида в синапсах, что может указывать на возможную связь с развитием когнитивных нарушений. Причем, в отличие от здоровых пожилых кошек, у кошек с CDS бета-амилоидные бляшки оказывали более выраженное токсическое воздействие на синапсы, что может объяснить более выраженные когнитивные нарушения у этих животных. В областях с бета-амилоидными бляшками были отмечены увеличение количества клеток микроглии и астроцитов и усиление поглощения поврежденных синапсов с бета-амилоидом. Это наблюдение согласуется с гипотезой о роли микроглии в развитии болезни Альцгеймера.

Результаты исследования подтверждают, что синдром когнитивной дисфункции у кошек может служить моделью для изучения болезни Альцгеймера у людей. Это открывает новые возможности для понимания патогенеза заболевания и разработки терапевтических подходов.

Первоисточник:

McGeachan, R., L. Ewbank, M. Watt, et al., Amyloid-Beta Pathology Increases Synaptic Engulfment by Glia in Feline Cognitive Dysfunction Syndrome: A Naturally Occurring Model of Alzheimer's Disease, European Journal of Neuroscience, № 62, no. 3, стр. e70180/DOI: https://doi.org/10.1111/ejn.70180

Эволюционная адаптация микроглии для регулирования ГАМКергического нейрогенеза в мозге с помощью фактора роста IGF1

Ключевые слова: Мозг; Эмбриогенез; Нейробиология; Микроглия

В неокортексе взрослого человека до 50% корковых нейронов — ГАМКергические тормозные интернейроны. Они служат основными источниками кортикального тормозного сигнала и играют важную роль в поддержании баланса возбуждения-торможения в мозге, а их обилие и разнообразие способствуют расширению когнитивных способностей людей. Пути такого нейрогенеза в человеческом мозге долго оставались неизученными. Американские ученые смогли установить механизм микроглиальной регуляции пролиферации ГАМКергических предшественников и нейробластов в медиальном ганглиозном бугорке человека (hMGE), который имеет особенности, характерные для пренатального нейрогенеза и постнатальной организации нейронов, являющиеся результатом адаптации к возросшей потребности коры головного мозга человека в интернейронах.

Авторы установили, что микроглия в основном распределяется в пролиферирующей зоне. Также были идентифицированы инсулиноподобный фактор роста IGF1 и его рецептор IGR1R — основа коммуникации микроглия-предшественник в пренатальном hMGE. Используя недавно разработанные нейроиммунные органоиды hMGE, имитирующие его развитие, ученые продемонстрировали, что IGF1, полученный из микроглии, стимулирует пролиферацию клеток-предшественников и образование ГАМКергических нейронов. Напротив, нейтрализующие IGF1 антитела и нокаутирование IGF1 подавляли пролиферацию таких клеток. Согласно данным нейроиммунных органоидных моделей, микроглия усиливает пролиферацию радиальной глии, секретируя IGF1, что подчеркивает важный нейроиммунный механизм в развитии мозга.

Результаты, подсветившие ранее не оцененную роль IGF1, полученного из микроглии, в стимуляции пролиферации клеток-предшественников и развития ГАМКергических нейронов в мозге, указывают на эволюционную адаптацию функции микроглии к возросшей потребности коры в интернейронах. Микроглия является основным источником IGF1, способствующего производству интернейронов. Введение IGF1 потенциально может смягчать аутистические симптомы.

Первоисточник:

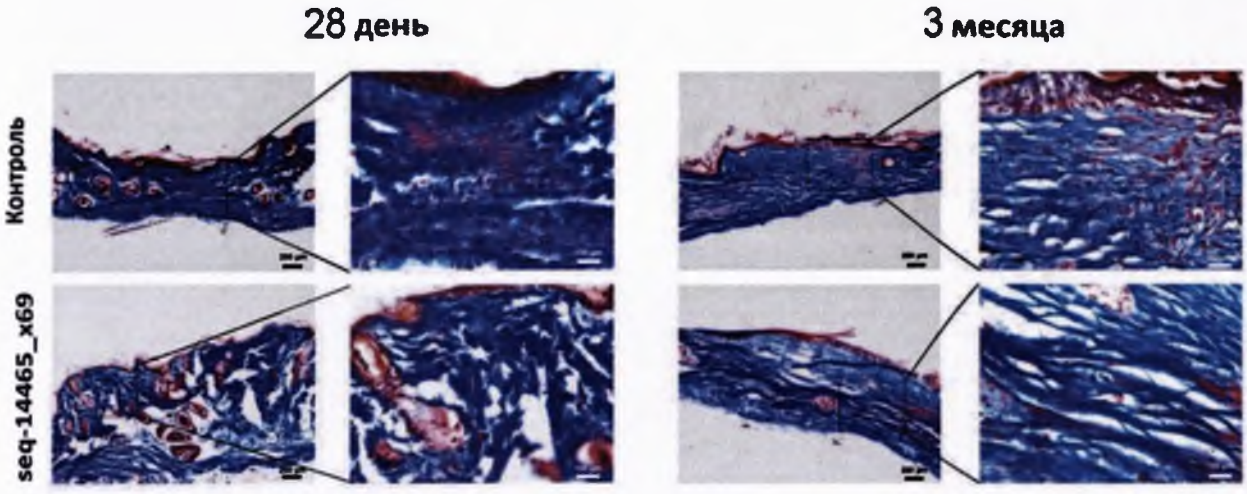
Yu, D., Jain, S., Wangzhou, A. et al., Microglia regulate GABAergic neurogenesis in prenatal human brain through IGF1, Nature/DOI: 10.1038/s41586-025-09362-8

Новая микроРНК seq-14465_x69 способствует заживлению ран без рубцов

Ключевые слова: МикроРНК; Новые методы лечения

Кожа служит защитным барьером для нашего организма, но способности кожи к постоянному обновлению и заживлению ран не безграничны. Формирование шрамов и фиброзов представляет собой большую проблему. Однако до 28 недели беременности фетальные клетки кожи обеспечивают полную регенерацию как эпидермиса, так и дермы, способствуя заживлению ран без образования рубцов или воспалений. После наступления этого срока реакция кожи плода на травму меняется с регенеративной на фиброзную.

Для изучения того, как микроРНК регулируют заживление ран, исследователи из Шэньяна (Китай) выделили кератиноциты из кожи плода в середине (22–23 недели) и на поздних сроках (33–36 недель) беременности и провели секвенирование микроРНК. Результаты работы опубликованы в журнале Cellular Signalling.



Авторам удалось идентифицировать новую микроРНК seq-14465_x69, высоко экспрессирующуюся в середине беременности. Эта микроРНК подавляет экспрессию генов, связанных с фиброзом (T*GF-β2, TGF-βR2, SMAD3*), и таким образом модулирует миграцию и дифференцировку фибробластов по пути TGF-β/SMAD, что в конечном итоге способствует заживлению ран без рубцов. Эксперименты на мышах показали, что введение seq-14465_x69 оказывает стимулирующий эффект на миграцию фибробластов. Это позволяет предположить, что seq-14465_x69 влияет на ремоделирование тканей в процессе заживления кожных ран.

Результаты исследования указывают на потенциальную терапевтическую роль seq-14465_x69 в механизме заживления ран без рубцов. Это открытие может привести к разработке новых методов лечения в области регенеративной медицины.

Первоисточник:

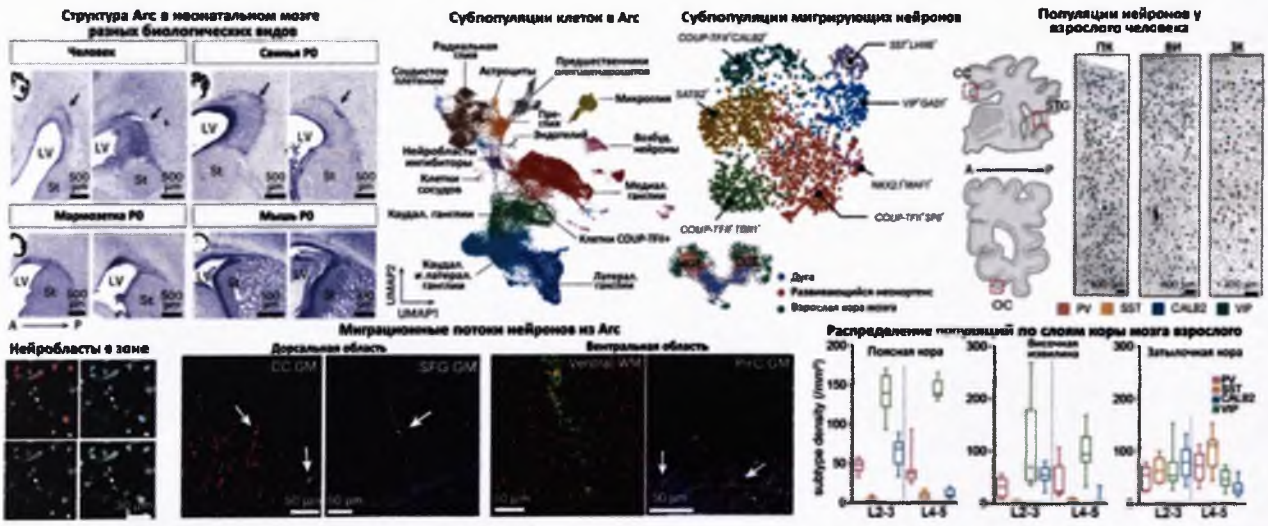
Feng Zhao, Jie Fu, Xiaohang Li, Hongxin Lang, Novel microRNA seq-14465_x69 promotes scarless wound healing by targeting TGF-β/SMADs pathway in keratinocytes, Cellular Signalling, № Volume 135, стр. 112060/DOI: https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2025.112060

Подтвержден пул постнатальных нейрональных стволовых клеток

Ключевые слова: Миграция нейронов; Нейрональные клетки-предшественники; Нейропластичность

Анализ постнатальной дифференцировки и миграции нейронов может быть очень ценным инструментом при разработке терапевтических подходов для регенерации повреждений центральной нервной системы. Однако регенеративный потенциал мозга и возможные пулы незрелых нейробластов в настоящее время слабо изучены.

Американские ученые исследовали потенциал нейропластичности, обеспечиваемой пулом клеток из субвентрикулярной зоны боковых желудочков. Исследования проводили на мозге человека, свиньи, мармозетки и мыши. В экспериментах *in vivo* использовали метод МРТ и *post-mortem* исследования (секвенирование одноядерной РНК, иммунохимическое окрашивание, флуоресцентную микроскопию).



Авторам удалось установить, что в мозге людей субвентрикулярная зона приобретает сложную структуру, получившую название «дуга» (Arc) из-за ее изогнутой морфологии, и что в ней выявляется расширенная популяция ГАМКергических нейробластов. Arc-популяция представлена в основном вставочными нейронами 15 субпопуляций, распределенными по 4 слоям: вдоль стенки желудочка (субэпендимальный), рассредоточенные, вокруг кровеносных сосудов и в виде кластеров, ориентированных по направлению к мягкой мозговой оболочке в развивающемся белом веществе. Рассредоточенные и околососудистые нейробласты при взрослении распределяются по мозгу, а субэпендимальные частично остаются в зоне Arc. При миграции нейронов из субэпендимального слоя во фронтальную, поясную и височную кору повышается уровень вазоактивного кишечного пептида (VIP+) в дополнение к маркерам COUP-TFII+. Миграция ориентируется по хемокинам, а нейроны в разных миграционных потоках различаются молекулярными профилями.

Понимание места и механизмов миграции нейробластов может быть очень полезным для разработки методов терапии болезней ЦНС. Для дальнейших исследований необходимо изучить сохранность и активность этих нейронов при старении, а также влияние на их дифференцировку через состав цереброспинальной жидкости.

Первоисточник:

Kim, J., Poddar, A., Sandoval, K. et al., An expanded subventricular zone supports postnatal cortical interneuron migration in gyrencephalic brains, Nature Neuroscience, № 28, стр. 1598–1609/DOI: 10.1038/s41593-025-01987-2

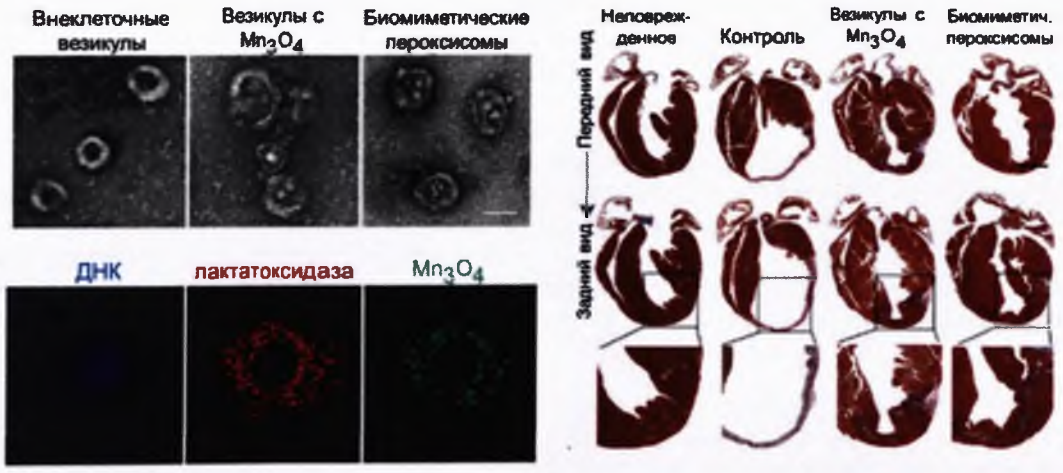
Биомиметические пероксисомы восстанавливают сердце после ишемии

Ключевые слова: Регенерация сердца; Пероксисома; Ишемия; Окислительный стресс

Ишемия приводит к генерации активных форм кислорода и лактата в тканях из-за нехватки энергии, что в свою очередь вызывает повреждения ДНК и клеточную гибель. Ишемия сердца вызывает фиброз, истончение сердечных стенок и сердечную недостаточность.

Важную роль в борьбе с окислительным стрессом играют пероксисомы — клеточные везикулы, способные разрушать лактат и удалять активные формы кислорода.

Ученые из Китая разработали биомиметические пероксисомы, объединившие в себе внеклеточные везикулы мезенхимальных стволовых клеток (МСК), катализатор Mn_3O_4, лактатоксидазу и тромбоцитарную мембрану. Везикулы МСК стимулируют регенерацию тканей, Mn_3O_4 способен катализировать реакции пероксидации и восстанавливать активные формы кислорода. Лактатоксидаза расщепляет молочную кислоту, способную привести к ацидозу. Поместив лактатоксидазу на мембраны наночастиц, авторы также добились аккумуляции созданных пероксисом в областях организма, испытывающих кислородное голодание. Наконец, включение тромбоцитарной мембраны позволило пероксисомам распознавать места повреждения за счет фактора фон Виллебранда.



Биомиметические пероксисомы показали сродство к поврежденным клеткам и местам скопления лактата *in vitro*, способность сливаться с человеческими клетками и защищать их от окислительного стресса. Наконец, было проведено исследование пероксисом на мышах, переживших ишемию сердца. Наночастицы локализовались в местах повреждения, разрушали накопившийся в них лактат, предотвращали повреждение ДНК и восстанавливали активность митохондрий. Более того, созданные пероксисомы активировали пролиферацию клеток и рост новых сосудов. Сердца мышей, которым ввели пероксисомы, оказались значительно слабее подвержены фиброзу, сохранили толщину своих стенок и были функционально близки к сердцам здоровых мышей.

Созданные на основе биологических везикул пероксисомы защищают клетки от окислительного стресса и ацидоза, а также стимулируют ангиогенез и регенерацию тканей, восстанавливая сердце после ишемических повреждений.

Первоисточник:

Zhang N., Gao M., Hu X. et al., Biomimetic peroxisome targets myocardial injury and promotes heart repair and regeneration, Biomaterials, № 319/DOI: https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2025.123214

Генно-модифицированные островковые клетки прижились у пациента без иммуносупрессии

Ключевые слова: Поджелудочная железа; Генно-модифицированные аллогенные бета-клетки

При сахарном диабете первого типа происходит аутоиммунная гибель бета-клеток островков поджелудочной железы, производящих инсулин, из-за чего пациентам требуется пожизненное введение препаратов этого гормона. Оно связано с опасностью развития гипогликемии и риском других местных и системных осложнений, поэтому активно разрабатывается более радикальный подход — трансплантация островков поджелудочной железы или их очищенных клеток. Подобные клеточные препараты, полученные от мертвых доноров, уже применяются, но их количество ограничено. Обнадеживающие предварительные результаты дали клинические испытания бета-клеток, полученных из донорских плюрипотентных стволовых клеток. Оба эти подхода требуют проведения иммуносупрессивной терапии (для профилактики отторжения), которая вызывает соответствующие осложнения.

В качестве альтернативы Пер-Ола Карлссон с коллегами и сотрудниками компании Sana Biotechnology воспользовались технологией CRISPR-Cas12b и лентивирусной трансдукцией, чтобы внести генетические модификации в клетки островков поджелудочной железы, полученные от мертвого донора (ранее эту технологию успешно испытали на гуманизированных мышах и макаках с диабетом). В пилотных испытаниях при создании гипоиммунной платформы (HIP) островковых клеток использовали, в частности, клетки подходящего по группе крови мертвого 60-летнего донора, не страдавшего сахарным диабетом. Клетки были извлечены через 5 часов 11 минут после холодовой ишемии. С помощью CRISPR-Cas в них инактивировали гены *B2M* и *CIITA*, необходимые для функционирования человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) I и II классов соответственно (результативность 85,7% и 100%), чтобы предотвратить Т-клеточное отторжение. Также с помощью вирусного вектора в эти клетки внесли дополнительные копии гена, кодирующего поверхностный белок CD47 (результативность 46,4%), для повышения его экспрессии с целью ингибирования клеток врожденного иммунитета — макрофагов и NK-клеток.

Под общей анестезией пациенту сделали небольшой кожный разрез и ввели 79,6 млн генно-модифицированных клеток путем 17 инъекций в форме «нитки жемчуга» в плечелучевую мышцу левой руки. Противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию не назначали.

Авторы сообщают об успехе пилотного эксперимента. На протяжении 12 недель после операции в отсутствие иммуносупрессивной терапии признаков гибели и отторжения клеток не наблюдалось, они прижились и функционировали. Ученые также подчеркивают, что дополнительной гарантией безопасности в случае непредвиденного роста пересаженных клеток служит наличие препарата моноклональных антител к CD47 магролимаба, который можно использовать для уничтожения трансплантата, что было подтверждено ранее в эксперименте на мышах.

Первоисточник:

Per-Ola, C., Hu, X., Scholz, H. et al., Survival of Transplanted Allogeneic Beta Cells with No Immunosuppression, The New England Journal of Medicine, № 9, стр. 887-894/DOI: 10.1056/NEJMoa2503822

ФГБУ «ЦСП»
ФМБА РОССИИ

НОВОСТИ НАУКИ И МЕДИЦИНЫ

09/2025

IT-ТЕХНОЛОГИИ И РАЗРАБОТКИ В МЕДИЦИНЕ

SARS-COV-2

БИОИНФОРМАТИКА

БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ

ВИРУСОЛОГИЯ

ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

КОСМИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

МИКРОБИОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ

НОВОСТИ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ БИОМЕДИЦИНЫ

ПАРАЗИТОЛОГИЯ

РАДИОЛОГИЯ И ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

РЕПРОДУКТОЛОГИЯ, АКУШЕРСТВО И ПЕДИАТРИЯ

IT-ТЕХНОЛОГИИ И РАЗРАБОТКИ В МЕДИЦИНЕ	• AI-HOPE-TP53: ИИ-платформа для анализа p53-регулируемого пути при раннем колоректальном раке с учетом социодемографических факторов	3
SARS-COV-2	• Новая мишень для разработки вакцины от SARS-CoV-2	4
БИОИНФОРМАТИКА	• Viro3D: база данных предсказанных структур вирусных белков для изучения их функций и эволюции	5
БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ	• Как особые последовательности ДНК связаны с продолжительностью жизни?	6
ВИРУСОЛОГИЯ	• мРНК-вакцина против болезни Лайма	7
ГЕНЕТИКА И ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ	• Заглядывая за горизонт: о чем расскажут результаты полногеномного секвенирования полумиллиона человек? • Зависимость качества наработки AAV от размера и некодирующих элементов генома AAV • *In vivo* ABE-терапия как способ коррекции наследственной потери слуха • Программируемая самовоспроизводящаяся нанотерапия на основе вируса японского энцефалита для лечения амиотрофического латерального склероза	8 9 10 11
КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ	• Персонализированные функциональные нервно-мышечные органоиды	12
КЛИНИЧЕСКАЯ ОНКОЛОГИЯ	• Как «карты транскриптома» помогают ИИ типировать рак • Лечение рака на основе «клик-химии»	13 14
КОСМИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	• Микрогравитация ускорила старение стволовых клеток	15
МИКРОБИОЛОГИЯ	• Обнаружение нейросетью тысяч новых антибиотиков в археях дает надежду на победу в борьбе с устойчивыми инфекциями	16
МОЛЕКУЛЯРНАЯ ОНКОЛОГИЯ	• Анализ крови по PS-положительным везикулам позволяет выявлять 12 видов рака с высокой точностью • Для раннего колоректального рака обнаружен характерный молекулярный отпечаток • Прогнозирование динамики развития лимфоидных новообразований с помощью EVOFLUx • Длинная некодирующая РНК *FMR1-AS1* играет нейропротекторную роль при болезни Альцгеймера • Как сигналы нервов запускают мелкоклеточный рак легкого	17 18 19 20 21
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	• Флоризин облегчает депрессивные состояния через восстановление микробиоты кишечника • Применение машинного обучения в геномике на примере болезни Альцгеймера	22 23
НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ	• О чем говорят… нейроны?	24
НОВОСТИ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ БИОМЕДИЦИНЫ	• Мышцы растут за счет деления саркомеров	25

ПАРАЗИТОЛОГИЯ

- мРНК-вакцина для борьбы с малярией 26

РАДИОЛОГИЯ И ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

- Уровень железа в мозге предскажет развитие болезни Альцгеймера 27

РЕПРОДУКТОЛОГИЯ, АКУШЕРСТВО И ПЕДИАТРИЯ

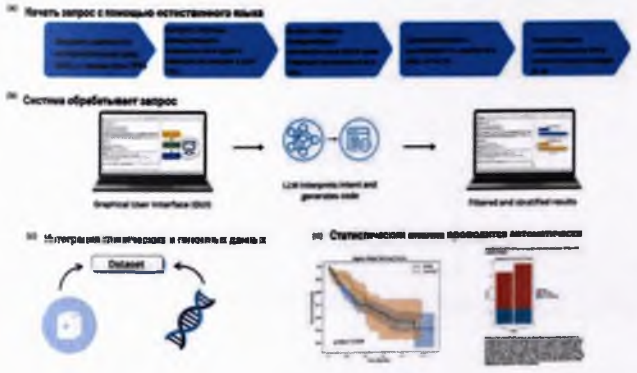
- Ученые сделали первый шаг к созданию человеческих яйцеклеток и сперматозоидов в лабораторных условиях 28

AI-HOPE-TP53: ИИ-платформа для анализа p53-регулируемого пути при раннем колоректальном раке с учетом социодемографических факторов

Ключевые слова: TP53; Колоректальный рак; Машинное обучение; ИИ

Колоректальный рак (КРР) с ранним началом (до 50 лет) становится все более распространенным во всем мире, что требует новых инструментов для исследования биологических и социальных факторов этого заболевания. Международная команда исследователей из США (City of Hope, Калифорния, США) и специалисты в области искусственного интеллекта (ИИ) (PolyAgent, Сан-Франциско, США) представили публичную платформу **AI-HOPE-TP53** — диалоговый ИИ-агент, предназначенный для анализа молекулярных изменений в пути p53 при раннем колоректальном раке (EOCRC). Система использует гармонизированные клинико-геномные данные и позволяет исследователям формулировать запросы на естественном языке.

В основе AI-HOPE-TP53 лежит тонко настроенная большая языковая модель (LLaMA 3), адаптированная для биомедицинских задач. Модель преобразует текстовые запросы в программные инструкции для анализа данных из открытого источника cBioPortal (содержит сведения из проектов TCGA, MSK-IMPACT, GENIE). Система поддерживает стратификацию по возрасту, полу, этнической принадлежности, стадии опухоли и типу лечения. С помощью машинного обучения автоматически генерируются кривые Каплана-Майера, таблицы сопряженности, расчет отношения шансов (odds ratio) и другие статистические выводы.



Важной особенностью является использование подхода генерации результатов, дополненной поиском во внешних базах (Retrieval-Augmented Generation (RAG)), что снижает риск «галлюцинаций» ИИ и обеспечивает привязку ответов к реальным данным. Платформа успешно воспроизвела известные ассоциации, например, более высокую частоту мутаций TP53 у пациентов с EOCRC и худший прогноз при наличии мутаций. Также выявлены тенденции к повышенной частоте изменений в TP53-пути среди латиноамериканцев и гендерные различия в назначении химиотерапии. Все анализы выполняются менее чем за 15 секунд, что делает инструмент удобным для медицинских исследователей без навыков программирования.

AI-HOPE-TP53 демонстрирует потенциальные возможности ИИ в обеспечении широкого доступа к сложным клинико-геномным данным и ускорении исследований в области прецизионной онкологии. Платформа уже доступна в открытом доступе и может стать ценным ресурсом для изучения патогенеза онкологических заболеваний с учетом этнических и молекулярных факторов. Дальнейшее развитие разработки предполагает интеграцию с электронными медицинскими картами и мультиомикснымы данными.

Первоисточник:

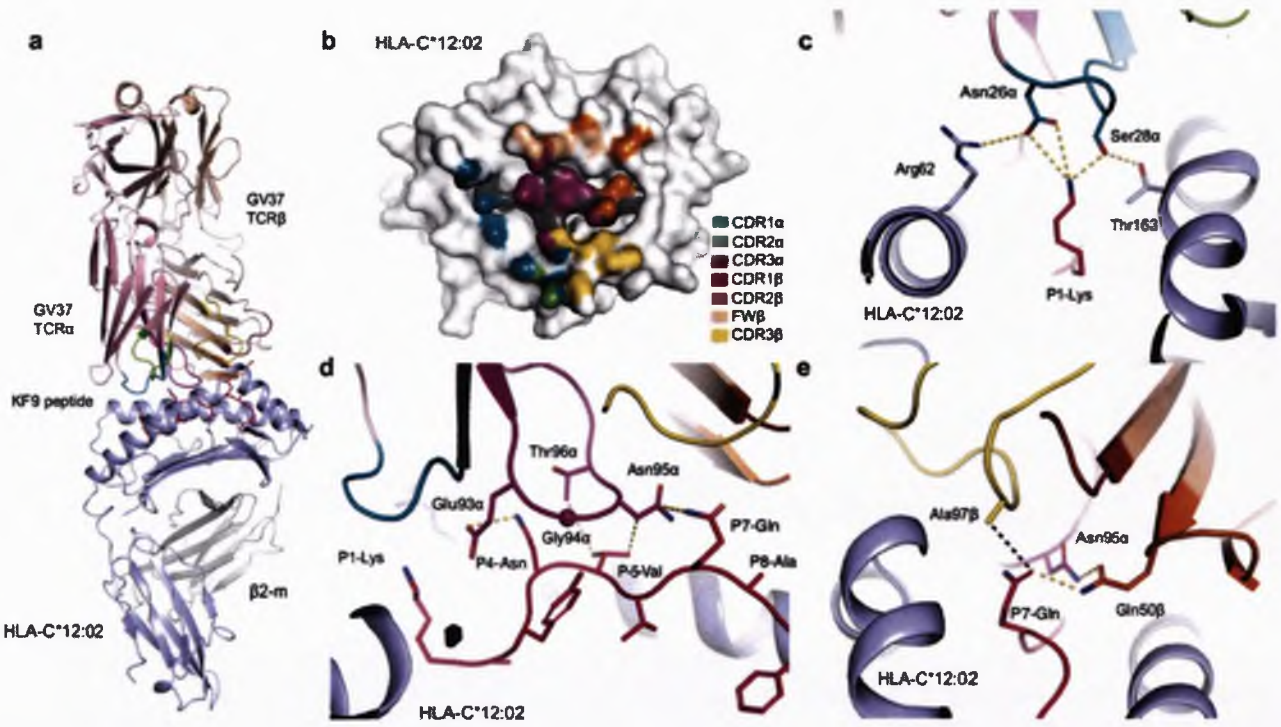
Yang EW, Waldrup B, Velazquez-Villarreal E, AI-HOPE-TP53: A Conversational Artificial Intelligence Agent for Pathway-Centric Analysis of TP53-Driven Molecular Alterations in Early-Onset Colorectal Cancer, Cancers (Basel), № 17(17):2865, стр. 1-19/DOI: 10.3390/cancers17172865

Новая мишень для разработки вакцины от SARS-CoV-2

Ключевые слова: CTL; Вакцинация; SARS-CoV-2; HLA-C

Появление новых вариантов вируса SARS-CoV-2 представляет собой серьезную угрозу, однако их способны распознавать Т-клетки. Большинство исследований сосредоточено на цитотоксических Т-лимфоцитах (CTL), рестриктированных молекулами HLA-A и HLA-B, а роль реакций с участием HLA-C изучена меньше.

Японские ученые проанализировали реакции CTL у выздоровевших после COVID-19 доноров. Белок нуклеокапсида (N) индуцировал более активный ответ Т-клеток $CD8^+$, чем шиповидные или мембранные белки. Ориентируясь на распространенный японский гаплотип (HLA-A24-B52-C12), исследователи идентифицировали иммунодоминантный эпитоп белка N: пептид KF9, который ограниченно распознается HLA-C*12:02. Специфические Т-клетки KF9 были обнаружены у всех доноров с HLA-C*12:02 и продемонстрировали высокоавидное распознавание, высокую цитотоксичность и разнообразный репертуар Т-клеточных рецепторов (TCR). Авторы продемонстрировали, что Т-клетки обладают большой продолжительностью жизни, сохраняясь в качестве клеток памяти до 12 месяцев после инфицирования и сохраняя высокую способность к быстрой пролиферации.



Исследование кристаллической структуры TCR, связанного с комплексом HLA-C*12:02-KF9, выявило неожиданный факт: петля CDR3β Т-клеточного рецептора практически не контактирует с пептидом KF9.

Работа подчеркивает критическую важность воздействия на высококонсервативные вирусные регионы для разработки вакцин нового поколения.

Первоисточник:

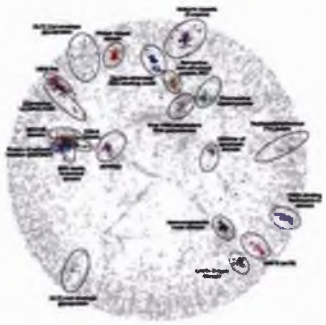
Goto Y, Ahn YM, Toyoda M, et al., Molecular basis of potent antiviral HLA-C-restricted CD8+ T cell response to an immunodominant SARS-CoV-2 nucleocapsid epitope, Nature Communications, № 16, стр. 8062/DOI: 10.1038/s41467-025-63288-3

Viro3D: база данных предсказанных структур вирусных белков для изучения их функций и эволюции

Ключевые слова: Вирусные белки; AlphaFold; ESMFold

Исследователи из Центра вирусных исследований MRC Университета Глазго (Великобритания) разработали открытую базу данных Viro3D, содержащую более 85000 предсказанных структур белков от 4400 вирусов человека и животных. Необходимость ее создания связана с ограниченной представленностью вирусных белков в существующих ресурсах: экспериментально определенные структуры составляют менее 10% записей в Protein Data Bank, что ограничивает возможности функциональной аннотации и реконструкции эволюционных связей.

Для моделирования использованы два метода машинного обучения: AlphaFold2-ColabFold, основанный на множественных выравниваниях, и ESMFold, работающий напрямую с аминокислотными последовательностями. Применение обоих подходов позволило увеличить структурное покрытие вирусных протеомов более чем в 30 раз. По метрике pLDDT около двух третей аминокислотных остатков в моделях ColabFold имели высокую или очень высокую достоверность, тогда как ESMFold показал преимущество при предсказании длинных белков и в случаях отсутствия близких гомологов. Сравнение с недавно полученными экспериментальными структурами подтвердило высокую точность предсказаний.



Кластеризация моделей выделила около 19000 уникальных структурных групп, из которых 64% представлены одним белком. Более 80% этих групп не имеют гомологов среди белков клеточных организмов, что указывает на значительную структурную новизну вирусных белков. Использование сети структурного сходства позволило выявлять отдаленные гомологи при идентичности последовательности менее 7%, что существенно расширяет возможности филогенетического анализа.

На примере гликопротеинов слияния класса I, ключевых для таких вирусов, как SARS-CoV-2, вирус гриппа и ВИЧ, показано, что их распространение шире, чем предполагалось ранее: такие белки обнаружены у Herpesviridae и Baculoviridae. Совместный анализ структуры и последовательности согласуется с гипотезой о древнем обмене генами между коронавирусами и водными герпесвирусами, в результате которого мог сформироваться спайк-гликопротеин.

Ресурс Viro3D предоставляет доступ к протеомному уровню структурных моделей и может применяться для фундаментальной вирусологии, анализа эволюции и структурно-ориентированного проектирования противовирусных препаратов и вакцин. Дальнейшее развитие проекта предполагает расширение таксономического охвата, улучшение аннотаций и внедрение новых методов предсказания, что позволит детальнее исследовать структурные варианты вирусов.

Первоисточник:

Ulad Litvin et al, Viro3D: a comprehensive database of virus protein structure predictions, Molecular Systems Biology, № 2025/DOI: 10.1038/s44320-025-00147-9

Как особые последовательности ДНК связаны с продолжительностью жизни?

Ключевые слова: Мутагенез; Старение; Динамические последовательности

На Земле живут организмы с очень разной продолжительностью жизни: одни виды могут жить два года, другие — двести лет. Одной из причин является разная скорость накопления мутаций.

В своей работе Стивен С. Смит (Beckman Research Institute) исследовал особые участки генома — динамические последовательности ДНК, способные образовывать структуры, отличные от двойной спирали ДНК (например, триплексы, G-квадруплексы, I-мотивы и структуры типа шпилек). Они важны для регуляции активности генов, но обладают высоким мутагенным потенциалом. Сравнив геномы 126 млекопитающих с разной продолжительностью жизни, ученый выделил две группы таких последовательностей: без CG-сайтов (например, $(GAA)_{12}$) и с CG-сайтами (например, $(CCG)_6$). Оказалось, что у долгоживущих видов последовательности без CG-сайтов встречаются реже, что указывает на «вычищение» опасных мутагенных структур естественным отбором. Последовательности с CG-сайтами, напротив, сохраняются в геноме долгоживущих млекопитающих. Почему так происходит? Как известно, CG-сайты являются потенциальными мишенями для метилирования. Автор статьи предполагает, что метилирование и связанные с ним белки могут подавлять способность этих последовательностей формировать динамические структуры и вносить мутации в геном. Важно отметить, что частота последовательностей без CG-сайтов коррелирует со скоростью мутаций и потерей метилирования с возрастом. Это говорит о том, что такие последовательности могут являться одним из драйверов возрастного накопления повреждений. В то же время последовательности с CG-сайтами, хоть и находятся под контролем, представляют собой скрытый резерв мутагенности, который может активироваться при распаде паттернов метилирования с возрастом.

Данное исследование описывает новый механизм, объясняющий связь между старением, мутациями и продолжительностью жизни млекопитающих. В будущем следует рассмотреть детали этого процесса и его роль в развитии возрастных заболеваний.

Первоисточник:

Steven S Smith, The Influence of CG sites on dynamic DNA sequence mutagenesis in the genomic evolution of mammalian lifespan, Nucleic Acids Research/DOI: 10.1093/nar/gkaf762

мРНК-вакцина против болезни Лайма

Ключевые слова: мРНК-вакцина; Болезнь Лайма; Боррелиоз

Болезнь Лайма (клещевой боррелиоз) является самым распространенным заболеванием человека, передающимся через укус клеща. Ежегодно она диагностируется более чем у 500 тыс. человек по всему миру. При тяжелом течении пораженными могут оказаться суставы, нервная система, глаза и сердце. Тем не менее на данный момент не существует коммерчески доступных вакцин от боррелиоза для человека.

Болезнь Лайма возбуждается бактериями рода *Borrelia*. Группа ученых из Франции разработала мРНК-вакцину против вида *Borrelia burgdorferi*, главного возбудителя болезни Лайма в США. Для того чтобы вакцина была эффективной, она должна представлять мембранные белки разных штаммов. В качестве такого антигена был выбран липопротеин OspA, позволяющий бактериям закрепляться в средней кишке клещей. Этот белок консервативен и обладает схожим уровнем экспрессии среди штаммов *B. burgdorferi*. OspA активно экспрессируется, когда бактерия находится в кишечнике клещей, поэтому предполагается, что выработанные против него антитела смогут обезвреживать действие бактерий еще в клеще, когда в его пищеварительную систему попадет кровь укушенного человека.

Были использованы четыре версии белка: нативная последовательность, секретируемая модификация, трансмембранная модификация и дегликозилированная форма. Четвертая последовательность была создана для того, чтобы избежать некорректного N-гликозилирования в клетках млекопитающих, способного повлиять на фолдинг белка или закрыть его эпитопы. Проверка эффективности вакцин была проведена на лабораторных мышах: им ввели одну из версий мРНК-вакцины, а затем подвергли грызунов укусам клещей, переносящих *B. burgdorferi*. Все контрольные (невакцинированные) мыши заразились боррелиозом. Разработанные ранее вакцины предотвратили заражение от 50% до 60% мышей, в то время как разные версии мРНК-вакцин к OspA показали эффективность от 55% до 100%. Интересно, что 100% эффективность показала именно вакцина, созданная на основе нативной мРНК OspA.

Продемонстрирован большой потенциал мРНК-вакцины к белку OspA в предотвращении заражения млекопитающих болезнью Лайма. При укусе клеща выработанные к OspA антитела способны нейтрализовать бактерии еще до того, как они попадут в организм человека. Необходимо, однако, заметить, что экспрессия OspA сильно снижается после попадания в кровоток, поэтому выработанный к нему иммунитет окажется малоэффективным, если инфекция все же разовьется.

Первоисточник:

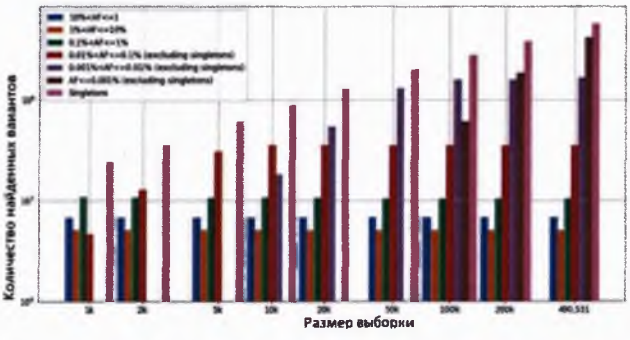
Tahir D., Geolier V., Bruant H. et al., A Lyme disease mRNA vaccine targeting Borrelia burgdorferi OspA induces strong immune responses and prevents transmission in mice, Mol Ther Nucleic Acids, № 36(2)/DOI: 10.1016/j.omtn.2025.102514

Заглядывая за горизонт: о чем расскажут результаты полногеномного секвенирования полумиллиона человек?

Ключевые слова: Генетическая предрасположенность; GWAS; WGS; Секвенирование ДНК; Генетические варианты

В августе 2025 года британские ученые из UK Biobank опубликовали результаты анализа данных полногеномного секвенирования 490640 участников. На текущий момент это самая масштабная коллекция, полученная в рамках одного проекта. Такие данные могут быть использованы для решения вопросов, связанных с разработкой лекарственных препаратов, включая выбор терапевтических мишеней, валидацию, оценку безопасности их применения и выявление групп пациентов с генетическими факторами, способствующими развитию заболеваний.

По расчетам ученых, использование данных WGS дает увеличение количества обнаруживаемых генетических вариантов почти в 19 раз по сравнению с импутированными данными генотипирования и в 40 раз по сравнению с данными экзомного секвенирования. Всего в выборке из 490640 участников выявлено около 1,5 млрд генетических вариантов (SNP, инсерции, делеции, структурные варианты), что значительно расширяет знания о человеческом геноме. Из найденных вариантов особенно ценными являются наиболее редкие варианты, встречаемые с частотой ≤0,001%, – их можно найти только в выборках очень больших размеров, как, например, редкий вариант сдвига рамки считывания (MAF = $5{,}1\times10^{-5}$) в гене *FOXE3* chr1:47417015:GC:G (rs1176723126), который значимо ассоциирован с катарактой.



Также наблюдается значительная разница в распространенности генетических вариантов среди различных этнических групп, что подчеркивает необходимость учета разнообразия популяций в генетических исследованиях. Одним из примеров является миссенс-вариант в гене *HBB* (β-цепь гемоглобина) chr11:5227002:T:A (rs334). Несмотря на то, что данный вариант является причиной серповидноклеточной анемии, он широко распространен среди африканского населения благодаря защитному эффекту против малярии. Еще одна вариация в гене *HBB* (chr11:5226925:C:G, rs33915217), ассоциированная с увеличением частоты встречаемости β-талассемии и анемии, широко распространена в южноазиатских популяциях, что может быть обусловлено генетическим дрейфом, эффектом основателя или неизвестным селективным преимуществом.

Исследователи подчеркивают необходимость изучения эффектов генетических вариаций вне кодирующей части генома, так как они могут влиять на активность генов, регулируя транскрипционные процессы и экспрессию ключевых белков. Они также могут нарушать структуры ДНК, вызывая нестабильность хромосом и изменение экспрессии регуляторных элементов.

Полученные данные имеют большое значение для медицины, поскольку позволят лучше понимать механизмы развития многих заболеваний и разрабатывать персонализированные подходы к их диагностике и лечению.

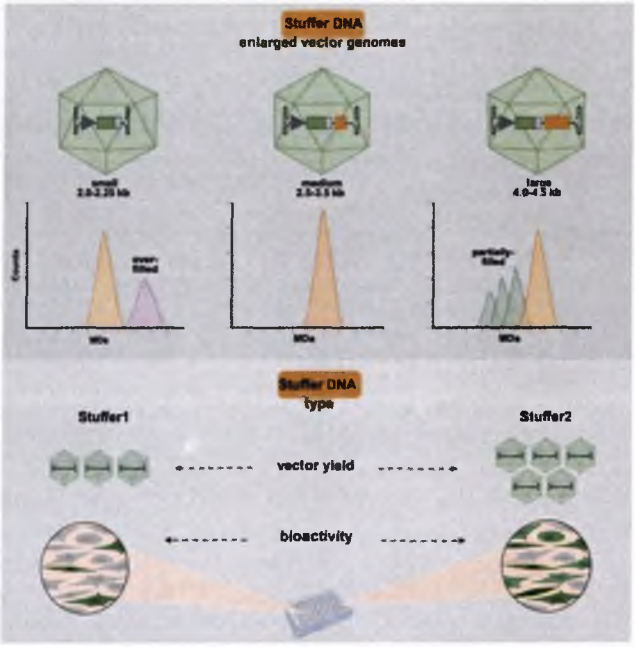
Первоисточник:

The UK Biobank Whole-Genome Sequencing Consortium, Whole-genome sequencing of 490,640 UK Biobank participants, Nature, стр. 1-10/DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-025-09272-9

Зависимость качества наработки AAV от размера и некодирующих элементов генома AAV

Ключевые слова: Векторы AAV; Аденоассоциированный вирус; AAV

В настоящее время векторы на основе аденоассоциированных вирусов (AAV) стали предпочтительным методом терапевтической доставки генов. Обеспечение эффективного производства AAV и целостности векторов, определяемых эффективностью упаковки полноразмерных геномов, высоким соотношением полных/пустых вирусных частиц (ВЧ) и оптимальной биологической активностью, имеет первостепенное значение для содействия процессам клинических разработок.



Исследователи из Германии разработали одноцепочечные кассеты экспрессии CMV-EGFP-p(A), увеличивающиеся с 2,0 до 5,0 кб для моделирования влияния различных размеров генома AAV. Все конструкции были упакованы в AAV6.2 с использованием клеточной линии HEK-293 и очищены с помощью градиентов плотности йодоксанола и ультрафильтрации. Для контроля качества и анализа упаковки общий выход AAV был количественно определен с помощью ITR-, EGFP- и поли(A)-специфичной цифровой ПЦР. Целостность вектора оценивали с помощью гель-электрофореза ДНК, секвенирования нанопор и массовой фотометрии для определения соотношения полных / частично заполненных / пустых ВЧ. Биологическую активность определяли с помощью анализа трансдукции *in vitro* в клетках HEK-293.

Полученные результаты показали систематическое снижение выхода и биологической активности AAV с увеличением размера генома AAV. Большое влияние на эти параметры оказала последовательность, используемая для увеличения генома AAV. Кроме того, удалось установить, что малые по размеру геномы AAV (2,0–2,25 кб) склонны к переполнению ВЧ, в то время как большие геномы AAV (4,5–5,0 кб) с большей вероятностью будут усечены. Появление частично заполненных или переполненных ВЧ AAV было минимальным при размерах генома 3,0–3,5 кб.

В исследовании показано, что размер генома является важным параметром, влияющим на выход, биологическую активность, целостность генома и соотношение полных / частично заполненных / пустых ВЧ AAV. Помимо этого, сама удлиняющая последовательность оказывает значительное влияние на характеристики качества и требует тщательной оценки.

Первоисточник:

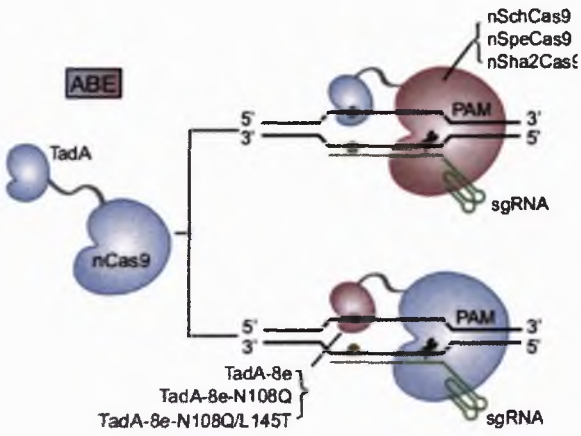
Gina Blahetek, Benjamin Lindner, Martin Oti, Christian Schön, Benjamin Strobel, AAV yield, bioactivity, and particle heterogeneity are impacted by genome size and non-coding DNA elements, Molecular Therapy Methods & Clinical Development, № 33, стр. 101499/DOI: 10.1016/j.omtm.2025.101499

In vivo ABE-терапия как способ коррекции наследственной потери слуха

Ключевые слова: Редактирование генома; ABE; Генетика; CRISPR

Потеря слуха — одно из самых распространенных сенсорных нарушений, затрагивающее около 430 миллионов человек во всем мире (около 5% населения). Существенный вклад вносит генетическая предрасположенность. В недавней работе исследователи предложили терапевтический подход, позволивший частично восстановить слуховую функцию у мышей с моделью наследственной тугоухости DFNA15.

Ученые создали гетерозиготную трансгенную модель мышей Pou4f3 WT/Q113*, несущих мутацию *POU4F3* Q113* (c.337C>T). Эта замена (C•G → T•A) в экзоне 2 формирует преждевременный стоп-кодон и укороченный белок, лишенный ядерного локализационного сигнала. У таких животных наблюдаются прогрессирующая дегенерация волосковых клеток и постепенная постнатальная потеря слуха, клинически сходная с фенотипом пациентов DFNA15. К трем месяцам после рождения слуховая функция у мутантных мышей была существенно снижена по сравнению с животными дикого типа. Для коррекции мутации исследователи разработали серию адениновых базовых редакторов (ABE).



Они скомбинировали три варианта аденин-дезаминаз (TadA-8e, TadA-8e-N108Q и TadA-8e-N108Q/L145T) с тремя вариантами Cas9 (SchCas9, SpeCas9, Sha2Cas9), получив в итоге 9 комбинаций. Для доставки редакторов был выбран AAV-капсид Anc80L65, обладающий высокой эффективностью трансдукции волосковых клеток улитки. В конструкцию дополнительно включили WPRE (woodchuck hepatitis virus posttranscriptional regulatory element) — элемент, повышающий экспрессию трансгена. Эффективность и специфичность редактирования оценивали по уровню коррекции патогенного аллеля и частоте побочного (off-target) редактирования.

Наиболее результативной оказалась система SchABE8e (комбинация SchCas9 с TadA-8e). С помощью Anc80L65-капсида SchABE8e-sgRNA3 был доставлен в улитку новорожденных мышей *Pou4f3* WT/Q113*. Это обеспечило редактирование патогенного варианта на уровне кДНК в среднем 14,2±2,5%, что позволило сохранить функцию слуха на уровне, близком к мышам дикого типа.

Успешное восстановление слуха в этой модели подчеркивает потенциал прецизионного геномного редактирования как будущей терапии наследственных форм тугоухости, включая DFNA15 у человека.

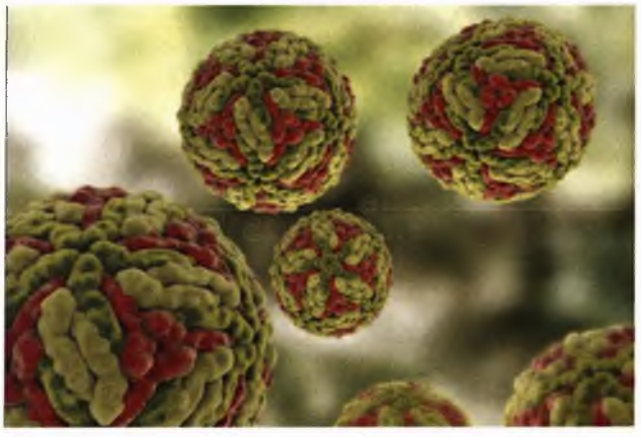
Первоисточник:

Man Wang, Ziyu Zhang, Xiaohan Wang, Liyan Zhang, Xiangyan Chen, Nianci Li, Qiuhan Sun, Yicheng Lu, Zuhong He, Hongbo Yang, Fangzhi Tan, Jieyu Qi & Renjie Chai, Optimized in vivo base editing restores auditory function in a DFNA15 mouse model, Nature Communications/ DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-025-63613-w

Программируемая самовоспроизводящаяся нанотерапия на основе вируса японского энцефалита для лечения амиотрофического латерального склероза

Ключевые слова: Антисенс-олигонуклеотиды; Антисмысловые олигонуклеотиды; Энцефалит; Склероз

Амиотрофический латеральный склероз (АЛС) — фатальное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей дегенерацией моторных нейронов, приводящей к параличу и дыхательной недостаточности. Современные методы лечения имеют ограниченную эффективность, что обусловливает необходимость разработки новых терапевтических стратегий. В статье предложен инновационный подход, основанный на использовании вируса японского энцефалита (JEV) как наноконтейнера для целевой доставки терапевтических молекул в центральную нервную систему.



Авторы разработали программируемую систему самовоспроизводящихся наночастиц на основе модифицированного JEV, обладающую способностью доставлять антисмысловые олигонуклеотиды непосредственно в моторные нейроны. Использование естественной нейротропности JEV и механизма запуска "троянского коня" через иммунные клетки позволяет обойти гематоэнцефалический барьер и обеспечить длительную терапевтическую экспрессию. В систему встроена микроРНК-модуляция для повышения безопасности и специфичности распределения. Эта платформа предоставляет перспективу существенного улучшения эффективности генной терапии при АЛС и других нейродегенеративных заболеваниях.

Представленная нанотерапия — потенциально революционный инструмент для таргетированной и устойчивой доставки терапевтических РНК в ЦНС. Она открывает новые возможности для развития эффективных методов лечения АЛС, преодолевая существующие ограничения доставки генных препаратов. Однако результаты остаются пока теоретическими, и необходимы дальнейшие экспериментальные исследования для оценки безопасности и терапевтической эффективности подхода.

Данная работа предлагает принципиально новый метод лечения нейродегенеративных заболеваний с использованием самовоспроизводящихся вирусных наночастиц.

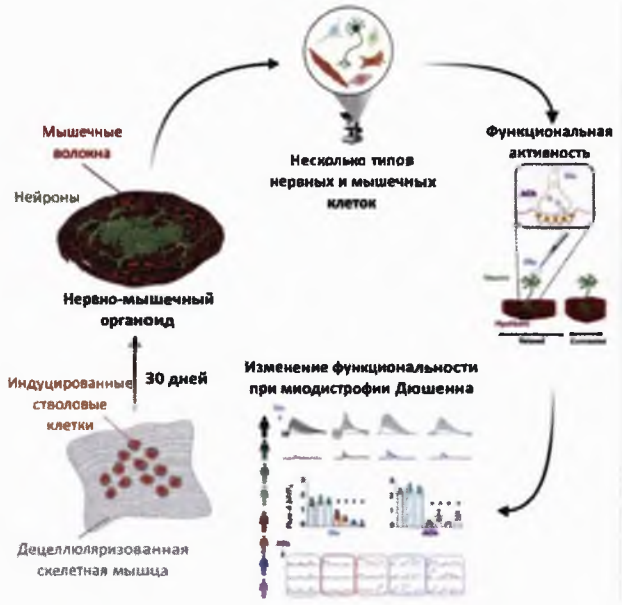
Первоисточник:

Yan Shan Loo, Nur Aininie Yusoh, Keyin Yap & Chen Seng Ng, Programmable self-replicating JEV nanotherapeutics redefine RNA delivery in ALS, Communications Biology, № 8, стр. 1282/ DOI: https://doi.org/10.1038/s42003-025-08579-7

Персонализированные функциональные нервно-мышечные органоиды

Ключевые слова: Органоиды; Миодистрофия Дюшенна; Стволовые клетки

Исследования *in vivo*, необходимые для наиболее точного воспроизведения условий клинических исследований, обладают рядом недостатков: невозможность применения многих методик, строгие ограничения для экспериментов на человеке, трудность в интерпретации откликов сложных живых систем, а также большие затраты времени и финансов. Многообещающим направлением развития экспериментальной биомедицины являются органоиды — *in vitro* системы, выращиваемые из клеточных культур и способные наиболее близко воспроизвести органы человека.



Большую сложность представляет создание органоидов скелетных мышц: эти системы должны представлять собой упорядоченные структуры из внеклеточного матрикса, миоцитов, нейронов и вспомогательных клеток, способные к одновременному направленному сокращению при воздействии на нейроны. Ранее было установлено, что внеклеточный матрикс регулирует дифференцировку клеток мышц, задает геометрию нервных и мышечных волокон, а также стимулирует формирование нервно-мышечных синапсов. Группа ученых из Италии использовала децеллюляризированные фрагменты мышиной диафрагмы в качестве каркаса для выращивания нервно-мышечных органоидов из клеток человека. Клеточная культура смогла распространиться по предоставленному каркасу и дифференцировалась в нервные, мышечные и вспомогательные клетки под действием сигнальных молекул, воспроизводящих среду нервно-мышечной ткани при эмбриогенезе. Форма и расположение новых клеток соответствовали первоначальной геометрии использованного участка диафрагмы. На 15 день роста органоид начал совершать самопроизвольные сокращения, а на 30 день полностью занял предоставленный каркас. Стимуляция нейронов 30-дневного органоида глутаматом привела к возникновению кальциевого сигнала и направленному сокращению мышечных волокон. При выращивании органоида без внеклеточного матрикса его организация была менее выраженной, активность клеток — слабее, а сократимость — меньше. Авторы решили проверить, способны ли созданные органоиды служить в качестве модельных объектов для исследования мышечных заболеваний человека. Соматические клетки четырех пациентов, страдающих от миодистрофии Дюшенна, были обращены в плюрипотентные стволовые клетки, из них вырастили нервно-мышечные органоиды по описанному протоколу. Полученные органоиды демонстрировали пониженную сократимость и измененный профиль кальциевого сигнала, соответствующие клинической картине миодистрофии Дюшенна.

Органоиды, построенные на основе человеческих клеток и животного матрикса, позволяют достоверно воссоздать функционал поперечнополосатых мышц пациента *in vitro*, причиняя минимальный вред донору клеток.

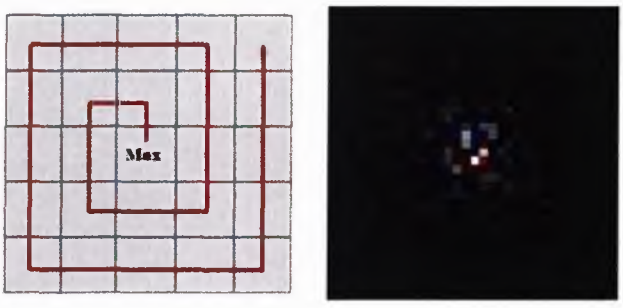
Первоисточник:

Auletta B., Chiolerio P., Cecconi G. et al., Tissue-engineered neuromuscular organoids, Commun Biol, № 8(1)/DOI: 10.1038/s42003-025-08484-z

Как «карты транскриптома» помогают ИИ типировать рак

Ключевые слова: Онкология; RNA-seq; Классификация опухолей; Нейросети; Транскриптомные карты

Традиционные методы диагностики опухолей, основанные на определении клинических признаков и морфологической диагностике, имеют ряд ограничений и демонстрируют высокий уровень ошибок, что сужает их применимость. В некоторых случаях, несмотря на морфологическое сходство опухолевых и нормальных клеток, генетическая, молекулярная и клеточная гетерогенность рака приводит к появлению множества подтипов. В связи со сложностью точной диагностики разных типов и подтипов рака существует необходимость в более продвинутых методах диагностики.



(A) (B)

Одним из передовых методов анализа является секвенирование транскриптома единичных клеток (scRNA-seq). Однако высокая стоимость ограничивает его применимость. Метод секвенирования всей РНК (bulk RNA-seq) является более доступным, но детектирует среднюю активность генов во всех клетках сразу, что приводит к потере различий между клетками. В связи с этим в настоящее время ученые ищут новые алгоритмические подходы, которые позволят с высокой точностью анализировать даже такие «сглаженные» данные. Группа китайских исследователей (Ming Yan и др.) применила метод визуализации транскриптома в виде двумерных «транскриптомных карт» и разработала на этой основе новую высокоточную ИИ-модель для классификации опухолей. Для работы они использовали данные проекта The Cancer Genome Atlas (TCGA), который включает информацию более чем о 27 типах опухолей и 11000 пациентов. Для создания «транскриптомных карт» гены упорядочивались по среднему уровню экспрессии и размещались в матрице «по спирали»: их располагали от центра матрицы к краям против часовой стрелки. Различия в экспрессии генов выделялись цветом: повышенная активность отмечалась синим, пониженная — красным. Такой подход превращал таблицы чисел в наглядные изображения, подходящие для анализа сверточными нейронными сетями (CNN). На рисунке изображена схема «транскриптомной карты»: (A) — Серпантинное расположение генов в матрице: гены упорядочены по среднему уровню экспрессии и размещены «по спирали», (B) —Цветная карта транскриптома одного пациента. Для классификации авторы применили CNN с модификациями Inception и Gated-SCNN, что обеспечило точность 91,8% при определении 27 типов рака. Более того, с помощью такого подхода удалось выявить гены, характерные для каждого типа рака отдельно и 31 ген, общий для 14 типов рака. Среди них особенно выделяются гены *ANXA5* и *ACTB*, которые участвуют в ангиогенезе, метастазировании и устойчивости к терапии, что делает их перспективными биомаркерами.

Хотя идея преобразования транскриптома в изображения уже встречалась в других работах, именно эта модель показала действительно высокую точность и продемонстрировала потенциал метода в персонализированной медицине. Полученные результаты открывают путь к созданию новых диагностических систем и поиску перспективных биомаркеров.

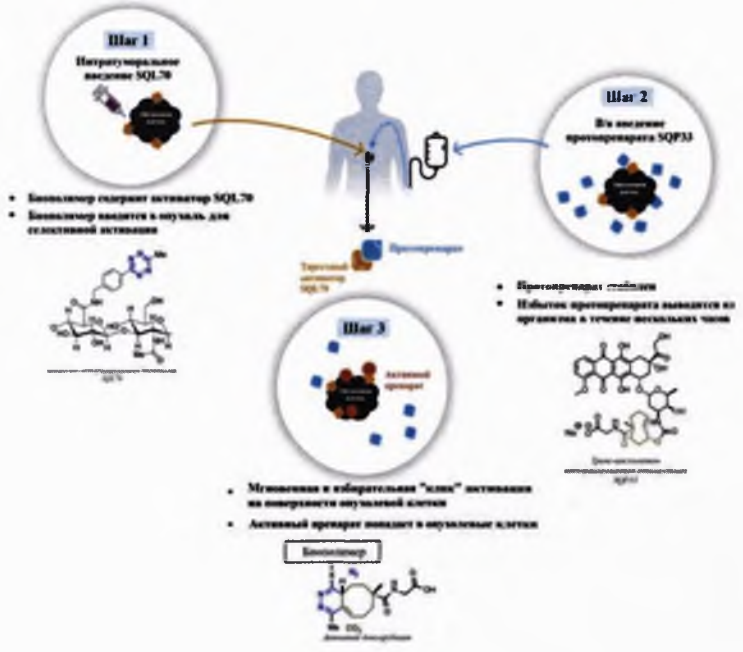
Первоисточник:

Ming Yan a, Zirou Dong a, Zhaopo Zhu c, Chengliang Qiao a, Meizhi Wang a, Zhixia Teng b, Yongqiang Xing a, Guojun Liu a, Guoqing Liu a, Lu Cai a, Hu Meng a, Cancer type and survival prediction based on transcriptomic feature map, Computers in Biology and Medicine/ DOI: 10.1016/j.compbiomed.2025.110267

Лечение рака на основе «клик-химии»

Ключевые слова: Таргетная терапия; Клиническое исследование; Клик-химия

Технология Click Activated Protodrugs Against Cancer (CAPAC) использует биоортогональную "клик-химию" *in vivo* для селективного захвата и активации лекарств в опухолях и может быть применена к широкому спектру таргетных терапевтических средств. Первый в своем классе терапевтический препарат на основе CAPAC — двухкомпонентный SQ3370 — состоит из агента предварительного наведения (SQL70, вводится в опухоль) и неактивного «протопрепарата» доксорубицина (SQP33, вводится внутривенно). В опухоли они вступают в быструю химическую реакцию («клик»), высвобождая активный химиотерапевтический агент (доксорубицин).



В доклинических исследованиях на мышах SQ3370 эффективно подавлял рост различных типов опухолей (меланома, карцинома, саркома), превосходя по эффективности стандартный доксорубицин и вызывая значительно меньшее снижение массы тела. Тесты на собаках, высокочувствительных к кардиотоксичности доксорубицина, показали хорошую переносимость SQ3370. Методы визуализации (масс-спектрометрия) подтвердили, что SQ3370 создает в опухолях чрезвычайно высокие концентрации активного доксорубицина, недостижимые при стандартном лечении. Клинические исследования 1 фазы SQ3370 (NCT04106492) продемонстрировали благоприятный профиль безопасности у 38 пациентов с тяжелыми формами рака. Побочные эффекты (тошнота, усталость, анемия) были сопоставимы с таковыми при стандартной химиотерапии. Фармакокинетические данные у людей согласуются с доклиническими: протопрепарат (SQP33) быстро захватывается и активируется, что приводит к длительной системной экспозиции активного доксорубицина, но с пиковой концентрацией ниже, чем при стандартном введении. Терапия SQ3370 вызвала значительные изменения в иммунной системе пациентов: активацию цитотоксических Т-клеток, снижение маркеров их истощения и усиление апоптоза в опухолях.

В исследовании показано первое успешное применение технологии с использованием биоортогональной "клик-химии" для лечения рака у человека.

Первоисточник:

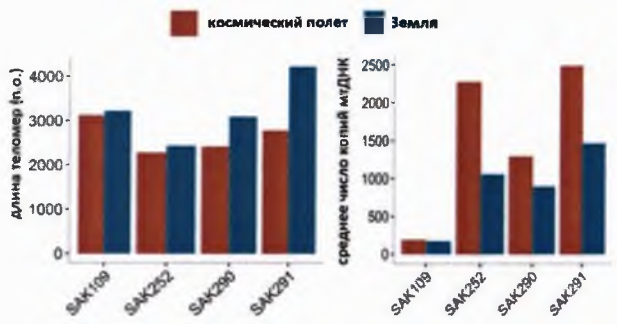
Sangeetha Srinivasan et al., Development of a First-in-Class Click Chemistry–Based Cancer Therapeutic, from Preclinical Evaluation to a First-in-Human Dose Escalation Clinical Trial, Clinical Cancer Research, № 31 (17), стр. 3662-3677/DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-2539

Микрогравитация ускорила старение стволовых клеток

Ключевые слова: Космические полеты; Стволовые клетки

Известно, что пребывание человека в космосе вызывает различные физиологические изменения, например, ослабление мышц и потерю костной массы. Однако влияние условий космического полета на клеточном уровне изучено в меньшей степени.

Для выяснения этого вопроса группа американских исследователей провела серию экспериментов на борту Международной космической станции. На протяжении четырех миссий длительностью от 32 до 45 дней в специальных нанобиореакторах выращивали гемопоэтические стволовые и прогениторные клетки (HSPC).



Для изучения влияния условий космического полета проводили секвенирование (WGS, RNA-seq и scRNA-seq), анализ цитокинов. Полногеномное секвенирование клеток, перенесших условия низкоорбитального полета, показало тенденцию к сокращению длины теломер по сравнению с контрольными образцами, находившимися на Земле. По сравнению с облучением на Земле в сопоставимых дозах полет вызвал в 5 раз больше мутаций, большинство из которых были однонуклеотидными заменами С на Т. Транскриптомное секвенирование единичных клеток установило, что экспрессия таких важных для репликации теломер генов, как *POLA1* и *POLA2*, значимо снижена. Также авторы наблюдали изменения в уровне воспалительных цитокинов, амплификацию митохондриальной ДНК, изменение экспрессии генов окислительного фосфорилирования, что подтвердило результаты предыдущих исследований, показавших нарушение регуляции воспалительных цитокинов и митохондриальный стресс при длительных космических полетах. Наблюдавшееся сокращение времени покоя клеток, посттранскрипционные и митохондриальные изменения свидетельствовали об ускоренном старении стволовых клеток в космосе.

Полученные результаты помогут в проведении исследований, направленных на прогнозирование и понимание молекулярных изменений при длительных космических полетах, и могут стать основой для разработки терапевтических стратегий, направленных на смягчение последствий пребывания в космосе. Исследования также будут полезны для разработки ускоренных моделей старения и изучения связанных с возрастом злокачественных новообразований.

Первоисточник:

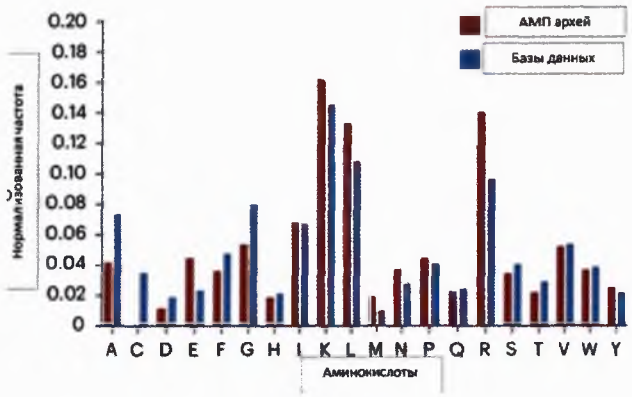
Pham, Jessica et al., Nanobioreactor detection of space-associated hematopoietic stem and progenitor cell aging, Cell Stem Cell, № Volume 32, Issue 9, стр. 1403 - 1420.e8/DOI: https://doi.org/10.1016/j.stem.2025.07.013

Обнаружение нейросетью тысяч новых антибиотиков в археях дает надежду на победу в борьбе с устойчивыми инфекциями

Ключевые слова: Антибиотикорезистентность; Микробиология; Противомикробная терапия

Рост устойчивости бактерий к противомикробным препаратам снижает эффективность антибиотиков и усложняет лечение инфекций, что представляет серьезную угрозу для глобального здравоохранения. При этом современные вычислительные методы, включая глубокое обучение, расширяют возможности поиска новых препаратов за счет анализа больших пространств последовательностей.

Археи, несмотря на свое эволюционное и биохимическое разнообразие, остаются малоизученным источником потенциальных антибиотиков. Их уникальные мембраны, метаболизм и стрессовые механизмы влияют на структуру и функции зашифрованных пептидов (ЗП), которые могут обладать широкой антимикробной активностью. Учитывая эту уникальность, ЗП архей могут представлять новый класс антимикробных агентов с отличными структурными и функциональными свойствами.



В новом исследовании авторы использовали APEX 1.1 для систематического анализа 233 протеомов архей из Swiss-Prot UniProt. Этот подход позволил выявить 12 623 потенциальных антимикробных пептида (археазина), из которых 80 были синтезированы и протестированы *in vitro*, при этом 93% проявили антимикробную активность. Эффективность археазина-73 дополнительно подтвердилась в доклинических моделях мышиных инфекций, где его действие было сопоставимо с полимиксином B.

Авторы обнаружили, что археи кодируют обширный репертуар пептидов с многообещающим терапевтическим потенциалом. Результаты проведенного исследования демонстрируют потенциал поиска зашифрованных в археоме антимикробных пептидов и подчеркивают эффективность интеграции глубокого обучения с экспериментальной валидацией для ускорения разработки антибиотиков.

Первоисточник:

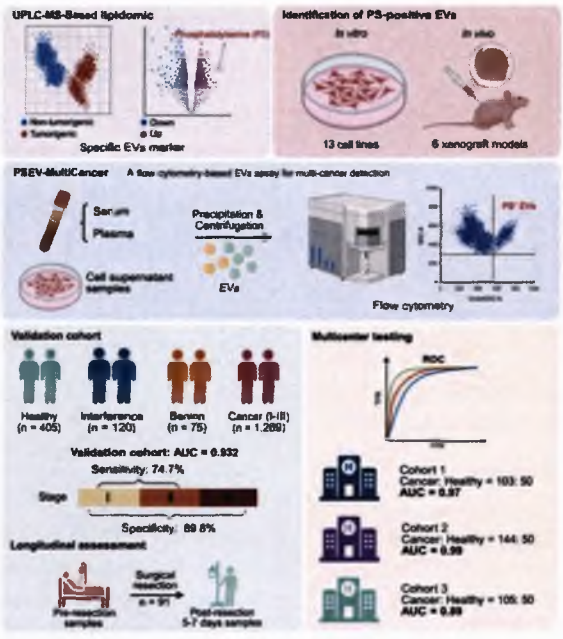
Torres, M.D.T., Wan, F. & de la Fuente-Nunez, C., Deep learning reveals antibiotics in the archaeal proteome., Nature Microbiology, № 10, стр. 2153–2167 (2025)/DOI: 10.1038/s41564-025-02061-0

Анализ крови по PS-положительным везикулам позволяет выявлять 12 видов рака с высокой точностью

Ключевые слова: Внеклеточные везикулы; Ранняя диагностика рака; Фосфатидилсерин; Жидкостная биопсия

Исследователи из Нанкинского университета и партнерских клинических центров опубликовали в Cell Reports результаты разработки анализа крови PSEV-MultiCancer, выявляющего до 12 видов операбельного рака по циркулирующим внеклеточным везикулам (EV).

Ключ к методу — фосфатидилсерин (PS) как универсальный маркер EV опухолевого происхождения: липидомика EV из восьми опухолевых и пяти неканцерогенных линий показала повышенное содержание PS в опухолевых EV; при этом PS-положительные везикулы коррелировали с опухолевой нагрузкой и снижались после операции. Для идентификации всех EV авторы использовали CD63, который они определили как универсальный маркер внеклеточных везикул. Порог теста установлен на уровне 19 PS-положительных везикул на 10000 CD63-положительных EV.



Тест проверен на 1269 пациентах с раком молочной железы, легкого, желудка, печени, колоректальным раком, раком поджелудочной железы, пищевода, яичников, мочевого пузыря, носоглотки, щитовидной железы и почки (стадии I–III) и 600 контрольных образцах (здоровые доноры, пациенты с доброкачественными опухолями и пациенты с воспалительными или аутоиммунными заболеваниями). Показатели: AUC 0,932 (95% ДИ 0,92–0,94), чувствительность 84,7%, специфичность 89,8%; для ранних стадий I–II чувствительность достигала 74,7%, для стадии I — около 51,4%. В трех независимых «слепых» когортах получены AUC 0,97; 0,99; 0,89, чувствительность 82,5%; 96,5%; 68,6% и специфичность 98%; 98%; 96% (средняя специфичность 97,3%).

Метод основан на проточной цитометрии одиночных EV; по данным авторов, требуется 1 мл крови, время выполнения занимает около 3 часов, ориентировочная себестоимость составляет ~5USD за пробу.

С учетом заявленной точности, простоты лабораторного процесса и низкой себестоимости PSEV-MultiCancer — реалистичный кандидат для превращения в готовую тест-систему. Следующий шаг — крупные проспективные исследования в немаркированных популяциях с сохранением установленного порога и контролем преаналитических факторов; при подтверждении результатов такой анализ может лечь в основу скрининга в группах риска и сместить диагностику в сторону более ранних, излечимых стадий.

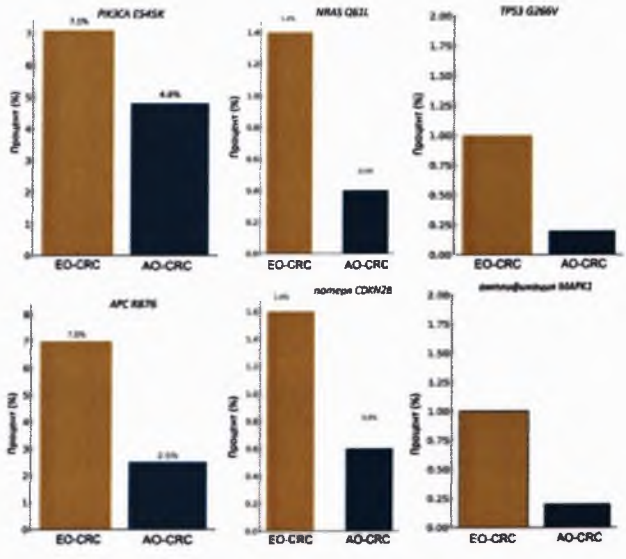
Первоисточник:

Jin F, Yang P, Xu R, Zhang S, Li L, et al., Phosphatidylserine-positive extracellular vesicles for detecting multiple operable cancers., Cell Reports, № 2025 Sep 23;44(12):116259/DOI: DOI: 10.1016/j.celrep.2025.116259

Для раннего колоректального рака обнаружен характерный молекулярный отпечаток

Ключевые слова: Молекулярное профилирование; Колоректальный рак; Таргетное секвенирование

Колоректальный рак (КРР, CRC) — третий по распространенности тип злокачественных новообразований и вторая по значимости причина смерти от рака в мире. В последнее время наряду со снижением заболеваемости и смертности среди лиц пожилого возраста растет количество случаев КРР с ранним началом (EO-CRC). Согласно прогнозам, к 2030 году 25% случаев рака прямой кишки и 10—12% случаев рака толстой кишки будут диагностироваться у пациентов в возрасте до 50 лет.



Проведенное таргетное секвенирование панели из 324 генов для 1209 пациентов с метастатическим КРР (298 случаев в группе EO-CRC и 911 — в группе со средним началом, AO-CRC) показало, что для случаев EO-CRC характерен уникальный профиль изменений в геноме. Между группами с EO-CRC и AO-CRC не было обнаружено существенных различий в мутациях генов *KRAS*, *NRAS* и *BRAF*. Но случаи EO-CRC характеризовались повышенной частотой амплификации генов *MYC*, *RAD21*, *GNAS* и *MAPK1*, потери *CDKN2B* и рецидивирующими мутациями в генах *APC (*R876), *NRAS* (Q61L), *PIK3CA (*E545K) и *TP53* (G266V). Анализ сигнальных путей показал обогащение таких путей, как WNT, MAPK, PI3K-AKT и TP53. Это говорит о том, что EO-CRC демонстрирует характерный биологически агрессивный молекулярный профиль, характеризующийся изменениями в генах, связанными с пролиферацией клеток и реакцией на стресс.

Результаты подтверждают классификацию EO-CRC как отдельного клинического диагноза заболевания, для которого характерны значительные изменения в сигнальных путях. Необходимы дальнейшие исследования для разработки персонифицированных терапевтических подходов, основанных на возрастных особенностях молекулярного профиля пациентов.

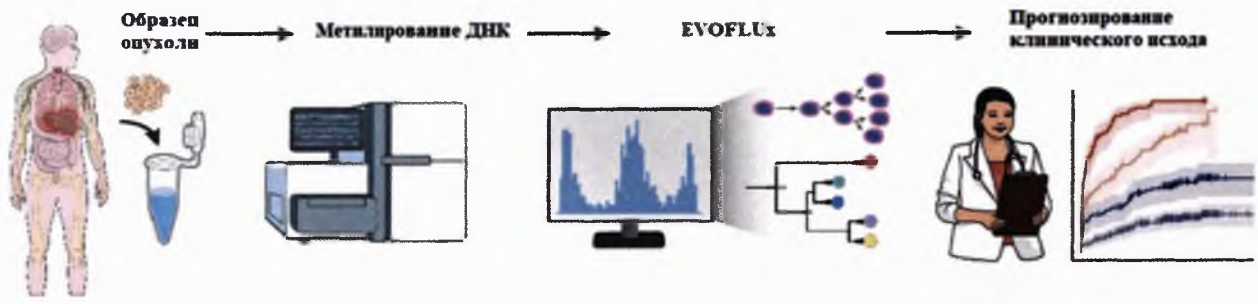
Первоисточник:

A. Pretta et al., Early-onset colorectal cancer patients exhibit a distinct molecular fingerprint: insights from a large-scale NGS study of 1209 patients, ESMO Open, № 10, стр. Issue 9/DOI: https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.105756

Прогнозирование динамики развития лимфоидных новообразований с помощью EVOFLUx

Ключевые слова: Лимфоидные новообразования; EVOFLUx; Прогнозирование

Развитие злокачественных новообразований (ЗНО) является эволюционным процессом. Поэтому на основе сведений о динамике развития ЗНО можно предсказать, как будет протекать болезнь у пациента. Однако определение этой динамики является сложной и дорогостоящей задачей.



Интернациональная группа исследователей провела работу по идентификации метилирования ДНК в некоторых сайтах CpG, стохастически флуктуирующих с течением времени. Эти флуктуирующие CpG (fCpG) функционируют как «штрихкод метилирования», на основании которого отслеживаются изменения в образцах пациентов. На основе fCpG была разработана количественная модельная структура, называемая evolutionary inference using fluctuating methylation – EVOFLUx. Эта модель позволяет делать точный количественный вывод об эволюционной динамике раковых клеток из клинических образцов.

С помощью EVOFLUx были сформированы описание клеточного происхождения и патогенеза, а также прогноз клинического поведения 1976 лимфоидных новообразований, которые охватывают широкий спектр заболеваний с разными клинико-биологическими характеристиками.

Использование EVOFLUx позволяет количественно измерять эволюционную динамику ЗНО в большом количестве образцов пациентов. Это открывает новые возможности для персонализированного лечения лимфоидных новообразований.

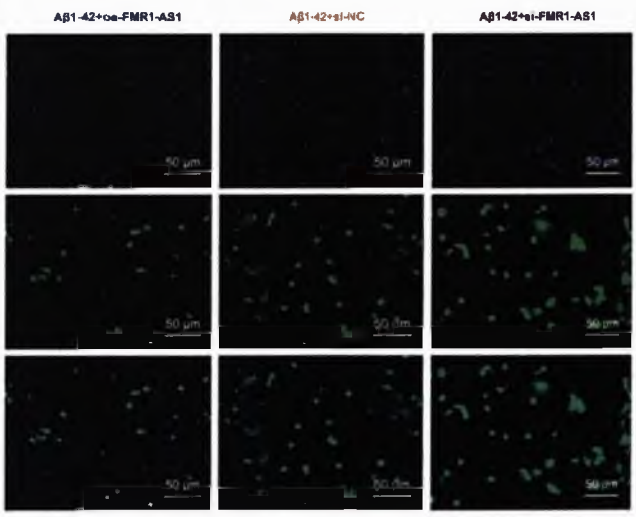
Первоисточник:

Gabbutt, C., Duran-Ferrer, M., Grant, H.E. et al., Fluctuating DNA methylation tracks cancer evolution at clinical scale, Nature, № 2025/DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-025-09374-4

Длинная некодирующая РНК *FMR1-AS1* играет нейропротекторную роль при болезни Альцгеймера

Ключевые слова: днРНК; Болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера (БА) является основной причиной деменции в мире, эффективные методы ее лечения отсутствуют. Длинные некодирующие РНК (днРНК) играют важную регуляторную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний, однако их конкретные функции при БА изучены недостаточно. В данном исследовании авторы с помощью биоинформатического анализа и экспериментов *in vitro* изучили роль днРНК *FMR1-AS1* в патогенезе БА.



Анализ данных РНК-секвенирования тканей мозга 17 пациентов с БА и 19 здоровых людей с построением взвешенной сети ко-экспрессии генов (WGCNA) выявил 8 днРНК, тесно ассоциированных с БА. Среди них для дальнейшего изучения была выбрана днРНК *FMR1-AS1*. Данная ассоциация поддерживается следующими известными из литературы фактами:

- ДнРНК *FMR1-AS1* высоко экспрессируется в головном мозге и связана с развитием нервной системы. В клетках модели болезни Альцгеймера наблюдается пониженная экспрессия *FMR1-AS1*.
- Ген *FMR1-AS1* расположен на антисмысловой цепи по отношению к гену *FMR1* и, как известно, регулирует его экспрессию посредством комплементарного связывания с мРНК *FMR1*.
- *FMR1* кодирует рибонуклеопротеин ломкой Х-хромосомы 1 (FMRP), который регулирует трансляцию синаптических белков и участвует в нейрональной пластичности. Потеря функции FMRP напрямую связана с когнитивными нарушениями и нейродегенерацией при синдроме ломкой Х-хромосомы.

В модели повреждения нейронов SH-SY5Y, индуцированного пептидом Aβ1–42, было показано, что сверхэкспрессия *FMR1-AS1* значительно повышает выживаемость клеток и подавляет апоптоз, что, вероятно, опосредовано поддержанием экспрессии *FMR1*. Кроме того, *FMR1-AS1* способна ослаблять окислительный стресс, снижая уровень активных форм кислорода, повышая активность супероксиддисмутазы и уменьшая содержание малондиальдегида. Важным открытием стало то, что *FMR1-AS1* значительно снижает гиперфосфорилирование тау-белка — одного из ключевых патологических маркеров БА, — а нокдаун *FMR1-AS1*, напротив, усугубляет все перечисленные патологические проявления, вызванные Aβ1–42.

Результаты исследования демонстрируют, что днРНК *FMR1-AS1* играет нейропротекторную роль в патогенезе болезни Альцгеймера. Полученные данные позволяют рассматривать *FMR1-AS1* в качестве потенциальной мишени для разработки новых терапевтических стратегий при БА.

Первоисточник:

XiangYu, Hao Cai, Cai He, Zhong Ouyang, Yongchang Li, Liang Chen, Regulatory role of LncRNA FMR1-AS1 in the pathogenesis of alzheimer's disease based on bioinformatics and in vitro experimental validation, Scientific Reports, № 15, стр. 1-14/DOI: 10.1038/s41598-025-15242-y

Как сигналы нервов запускают мелкоклеточный рак легкого

Ключевые слова: ЗНО; Мелкоклеточный рак легкого

Мелкоклеточный рак легкого (SCLC) — один из самых агрессивных типов рака: он быстро прогрессирует и рано дает метастазы. Новые данные показывают, что нервная система не просто соседствует рядом с опухолью, а реально «подкармливает» опухоль и способствует ее росту. В легких решающей оказывается работа блуждающего нерва, а в мозге клетки SCLC буквально «подключаются» к нейронам и используют их электрическую активность.

В моделях на мышах после раннего частичного удаления блуждающего нерва в области шеи заметно замедлялись как запуск и рост первичной опухоли, так и возникновение метастазов в печени, увеличивался показатель выживаемости. На раннем этапе эффект был выражен наиболее заметно, при более позднем вмешательстве — в особенности для быстрорастущих вариантов опухоли — слабее. Это означает, что именно начальная «нервная подпитка» помогает раку инициировать рост.

В экспериментах на образцах метастазов из мозга человека в зонах, богатых нервными волокнами, содержалось больше делящихся опухолевых клеток. В платформах совместного культивирования активные нейроны ускоряли рост SCLC, а подавление электрической активности этот эффект убирало. Под микроскопом были видны контактные «розетки» нейронов с опухолевыми клетками. Записи электрических сигналов показали, что SCLC получает стимулирующие импульсы не только от возбуждающего глутамата, но и от обычно «тормозного» медиатора ГАМК, который в данном случае действует как газ из-за особенностей ионного баланса внутри опухолевых клеток.

Результаты исследования говорят о том, что SCLC является «оппортунистом» нервной системы: в легких ему помогает блуждающий нерв на старте, а в мозге — прямые контакты с нейронами и их электрическая активность. Представляется перспективной с точки зрения разработки новой терапевтической стратегии идея вмешаться в цепочку «нейрон → опухоль», чтобы управлять активностью сети и/или блокировать передачу сигналов.

Первоисточник:

Solomiia Savchuk, Kaylee M. Gentry, Wengang Wang и др., Neuronal activity-dependent mechanisms of small cell lung cancer pathogenesis, Nature/DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-025-09492-z

Флоризин облегчает депрессивные состояния через восстановление микробиоты кишечника

Ключевые слова: Микробиота кишечника; Флоризин; Депрессия

Депрессия — сложное психическое расстройство, характеризующееся подавленным настроением, потерей интереса и усталостью, — демонстрирует рост заболеваемости среди молодежи. Современные антидепрессанты ограничены по эффективности и имеют побочные эффекты, что подчеркивает потребность в новых подходах.

Команда ученых из Пекинского университета обнаружила, что флоризин, природное противовоспалительное соединение, может эффективно облегчать депрессивные симптомы посредством восстановления микробиоты кишечника.

Исследование проводили на мышиной модели депрессии, вызванной кортикостероном. Введение флоризина в дозах 20–50 мг/кг продемонстрировало впечатляющие результаты: он остановил потерю веса, повысил интерес к сладкому (тест предпочтения сахарозы), сократил периоды неподвижности в тестах вынужденного плавания и подвешивания за хвост, а также увеличил моторную активность в тесте "открытое поле". Ключевым открытием стало влияние на мозг: флоризин подавлял активацию микроглии (иммунных клеток мозга), сдвигая их поляризацию от провоспалительной M1 к противовоспалительной M2. Это приводило к снижению уровня провоспалительных цитокинов IL-1β и TNF-α и росту противовоспалительных IL-4 и IL-10.

Анализ микробиоты кишечника выявил, что флоризин восстанавливает разнообразие бактерий, снижая соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* (маркер дисбиоза) и повышая количество полезных родов, таких как *Parabacteroides*, *Parasutterella* и *Alistipes*. Это, в свою очередь, модулирует метаболизм: в сыворотке и гиппокампе вырос уровень L-метионина (L-Met) и S-аденозилметионина — ключевых аминокислот, подавляющих воспаление. Чтобы подтвердить роль микробиоты, ученые применили антибиотики широкого спектра действия: они заблокировали рост L-Met, что ослабило эффект флоризина. В клеточной модели микроглии BV2, индуцированной липополисахаридом, L-Met усилил антинейровоспалительные свойства флоризина.

Работа показала, что, регулируя микробиоту и метаболизм метионина, можно значительно снизить уровень нейровоспаления. Это открытие дает перспективы для разработки новых, более безопасных антидепрессантов.

Первоисточник:

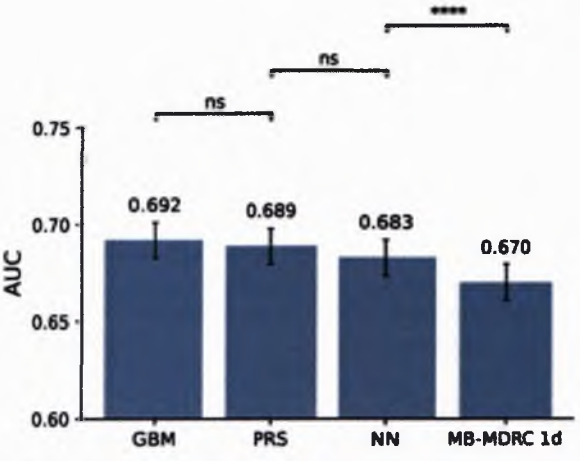
Li L. et al., Phlorizin Alleviates Depression-like Behaviors via Gut Microbiota Reprogramming-Induced Methionine to Inhibit Neuroinflammation in Mice Hippocampus, Pharmaceuticals, № 18(9), стр. 1395/DOI: 10.3390/ph18091395

Применение машинного обучения в геномике на примере болезни Альцгеймера

Ключевые слова: Машинное обучение; Исследование генетических ассоциаций; Болезнь Альцгеймера

Первая четверть XXI века ознаменована множеством достижений в области геномики человека: завершение проекта «Геном человека» (2001), развитие технологий секвенирования ДНК и появление крупных геномных проектов — например, 1000 Genomes и UK Biobank. Все это сделало возможным проведение масштабных исследований наследственных болезней. Классические методы генетического анализа, основанные на статистике, например, полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) и полигенные шкалы риска (PRS), связали десятки тысяч вариантов в ДНК с риском различных заболеваний. Однако их возможности ограничены: они плохо выявляют сложные взаимодействия между генами. Методы машинного обучения (ML) могут преодолеть этот барьер, но требуют больших массивов данных.

В июле 2025 года международная группа исследователей из Великобритании и Бельгии опубликовала работу, посвященную применению ML в генетике болезни Альцгеймера. Для анализа использовали данные крупнейшего в мире специализированного биобанка — Европейского консорциума болезни Альцгеймера (EADB), содержащего генотипы более 41 тысячи человек. Ученые протестировали три ML алгоритма: градиентный бустинг (GBM), нейронные сети (NN) и более специализированный метод многофакторного снижения размерности (MB-MDRC 1d). Прогноз индивидуального риска болезни показал любопытные результаты: GBM и NN продемонстрировали качество, сопоставимое с классическими PRS, тогда как MB-MDRC 1d значительно уступал.



Помимо прогноза, ML-методы выявили новые генетические ассоциации, связанные с болезнью Альцгеймера, обнаружив шесть генов, которые ранее оставались «невидимыми» для классических методов. Среди них — ген *LY6H*, продукт которого влияет на работу нейронных рецепторов. Его уровень в спинномозговой жидкости оказался связан с тяжестью болезни, что дает новые подсказки для понимания механизмов ее развития.

Результаты исследования показывают, что достигнут масштаб геномных данных, при котором методы машинного обучения могут работать наравне с классическими статистическими подходами. Более того, они становятся не просто альтернативой, а ценным дополнением, позволяющим не только прогнозировать риск заболеваний, но и открывать новые молекулярные мишени. Все это в будущем может привести к более точной диагностике и эффективной терапии болезни Альцгеймера.

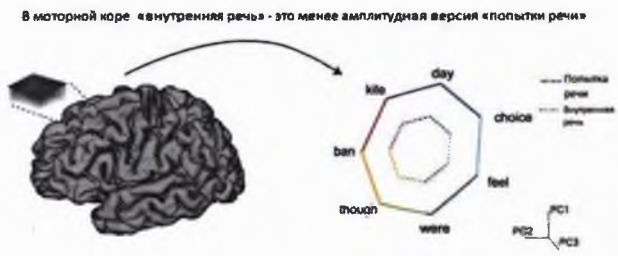
Первоисточник:

Matthew Bracher-Smith, Federico Melograna, Brittany Ulm, Céline Bellenguez, Benjamin Grenier-Boley, Diane Duroux, Alejo J. Nevado, Peter Holmans, Betty M. Tijms, Marc Hulsman, Itziar de Rojas, Rafael Campos-Martin, Sven van der Lee, Atahualpa Castillo, Fahri Küçükali, Oliver Peters, Anja Schneider, Martin Dichgans, Dan Rujescu, Norbert Scherbaum, Jürgen Deckert, Steffi Riedel-Heller, Lucrezia Hausner, Laura Molina-Porcel, EADB, ...Valentina Escott-Price, Machine learning in Alzheimer's disease genetics, Nature Communications, № 16/DOI: 10.1038/s41467-025-61650-z

О чем говорят... нейроны?

Ключевые слова: Нейробиология; БАС; Интерфейс

Системы, которые позволяют транслировать речь человека непосредственно из мозга, являются необходимостью для парализованных людей, утративших возможность общаться. К счастью, существуют технологии, основанные на чтении “попытки речи”, которые позволяют зафиксировать сигналы речи в моторной коре головного мозга (с помощью вживленных микроэлектродных матриц) и декодировать сигналы в речь. Существующие системы требуют от пользователей попыток воспроизвести речь в меру своих возможностей ("попытка речи"), что может быть утомительно и иметь ограничения по скорости. Группа Стэнфордских ученых представила интригующее исследование, которое позволило создать версию алгоритма, распознающую “внутренний голос”. При этом испытуемому необязательно пытаться воспроизвести слово. Безусловно, подобное открытие вызывает вопрос: а не будет ли данная система непроизвольно транслировать внутренний голос и буквально “читать мысли”?



В исследовании участвовали четыре человека: двое с тяжелой дизартрией вследствие бокового амиотрофического склероза (БАС), один с дизартрией после инсульта моста и четвертый с анартрией и необходимостью искусственной вентиляции легких. Ученые изучили нейронную репрезентацию одних и тех же слов при попытке речи, внутренней речи, слушании и молчаливом чтении, чтобы выяснить взаимосвязь между нейронными репрезентациями слов при разных типах поведения. Было показано, что внутренняя речь представлена в том же нейронном ансамбле, что и попытка речи. В таком случае почему внутренняя речь не дает двигательного отклика? Первая гипотеза состояла в том, что попытка речи может кодироваться независимо от внутренней речи. Альтернативная — в том, что попытка речи и внутренняя речь могут находиться в одном и том же нейронном подпространстве, но различаться по амплитуде. Стэнфордская группа подтвердила вторую гипотезу: внутренняя речь не достигает нужной амплитуды активации нейронов. Далее было доказано, что внутренний голос от попытки речи сильно, а главное, стабильно отличается, а значит, алгоритм сможет декодировать попытку речи, при этом не транслируя “внутренний голос”. Будет ли алгоритм "читать мысли" и транслировать их вслух? Нет, без намеренного использования "внутренней речи" декодируются только отдельные слова. Объясняться это может тем, что каждый использует свою “долю” вербализации при размышлениях, ведь существуют иные ментальные стратегии для размышлений. Любопытно, что в опытах, где не было явного указания на использование “внутреннего голоса”, но при этом задание подразумевало использование “внутреннего счета”, модель успешно предсказывала “внутренний счет”.

Разработанный интерфейс возможно обучить игнорировать внутреннюю речь, с высокой точностью при этом транслируя попытки речи. Дополнительно была разработана система, в которой произнесенное "ключевое слово" позволяет пользователю "блокировать" и "разблокировать" произношение мысли вслух.

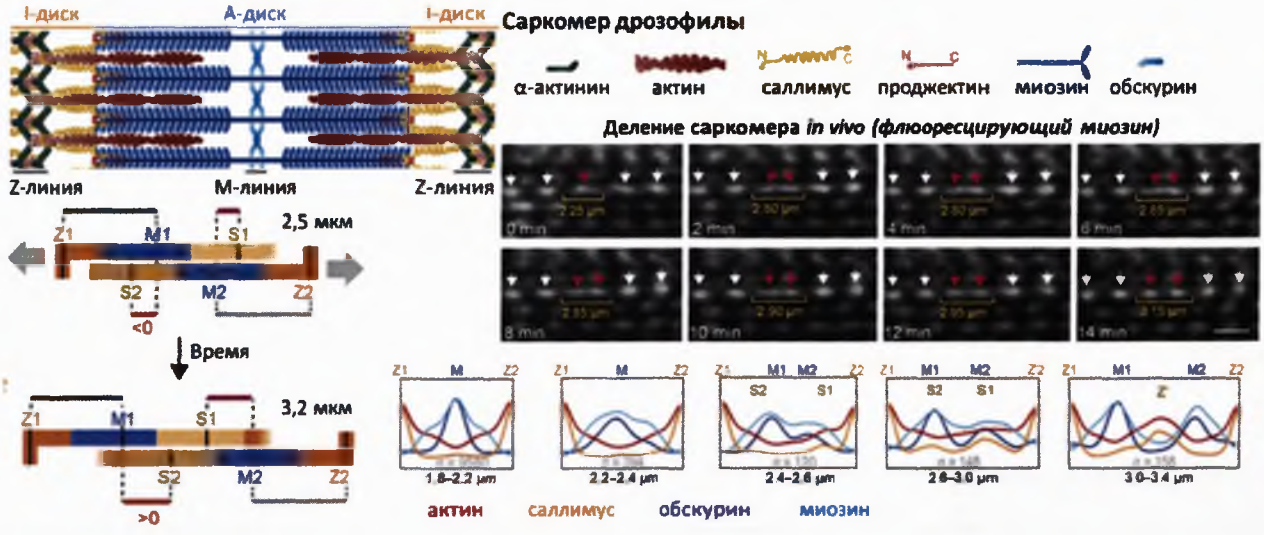
Первоисточник:

Kunz, Erin M. et al., Inner speech in motor cortex and implications for speech neuroprostheses, Cell, № 188, стр. 4658-4673/DOI: DOI: 10.1016/j.cell.2025.06.015

Мышцы растут за счет деления саркомеров

Ключевые слова: Саркомер; Дрозофила; Титин; Развитие мускулатуры

Саркомер — элементарная сократительная единица поперечнополосатых мышц. Во всех мышцах саркомеры имеют одинаковые размеры (порядка нескольких мкм), независимо от возраста, размера и ее функции. Рост мускулатуры происходит за счет увеличения количества саркомеров, а не изменения их размеров. Но как в активной мышце могут формироваться новые саркомеры без нарушения целостности сократительного волокна? Долгое время считалось, что новые саркомеры собираются на концах сократительных волокон, где добавление новых элементов может происходить без изменения структуры мышцы. Однако группа ученых из Европы смогла проследить рост мышц дрозофилы *in vivo* и обнаружила, что мышечные волокна равномерно растут по всей своей длине.



Сокращение саркомеров происходит за счет скольжения волокон актина и миозина друг относительно друга. Концы волокон актина собираются в т.н. Z-линиях, а концы миозинов — в М-линиях. Саркомером же называют участок между двумя Z-линиями. Z-линии также связываются с миозинами специальными линкерными белками. Была создана система, позволяющая автоматически отслеживать движение белков мышцы, которая показала, что увеличение числа саркомеров происходит за счет их деления. При делении Z-линии расходятся, удлиняя саркомер, а М-линия разделяется на две. После расхождения образовавшихся М-линий между ними начинает формироваться новая Z-линия, и на месте одного саркомера возникают два. Согласно картине движения белков, при делении саркомера часть волокон миозина отрывается от одной Z-линии, а другая часть – от противоположной. Вследствие этого волокна начинают скользить друг относительно друга, пока их концы не окажутся на одном уровне, где они связываются новой Z-линией, но уже по разные стороны от нее. Таким образом, саркомер делится на две части без потери своей структурной целостности. Авторы предполагают, что деление саркомеров стимулируется механическим натяжением мышц, возникающим при росте скелета. Это натяжение отличается от того, что наблюдается при сокращении мускулатуры, поскольку оно распространяется на связку Z-линии с миозином, которая не вовлечена в сокращение мышцы.

Приобретенное понимание процесса роста мускулатуры обладает большой значимостью для регенеративной и спортивной медицины, а также для терапии нарушений мышечной эластичности, таких как титинопатия.

Первоисточник:

Rodier C., Estabrook I.D., Chan E.H. et al., Muscle growth by sarcomere divisions, Sci Adv, № 11(28)/DOI: 10.1126/sciadv.adw9445

мРНК-вакцина для борьбы с малярией

Ключевые слова: мРНК-вакцина; Плазмодий; Малярия

По оценкам ВОЗ, в год происходит до 300 млн случаев заражения малярийными плазмодиями и около 800 тыс летальных исходов. На сегодняшний день эффективность существующей вакцины против малярийного плазмодия низка (менее 50%). Оплодотворение малярийного паразита происходит в средней кишке самки комара рода *Anopheles stephensi*. Ингибирование оплодотворения паразита предотвращает передачу малярийного плазмодия от комаров человеку, поэтому вакцины, блокирующие передачу, являются важными инструментами для победы над малярией. Белки Pfs230 и Pfs48/45 малярийного плазмодия имеют решающее значение в его размножении.

Австралийские ученые из института медицинских исследований Уолтера и Элизы Холл создали новую вакцину от малярии на основе мРНК, при введении которой вырабатываются антитела против доменов 13 и 14 белка Pfs230. Используя когорту людей из эндемичного по малярии региона Папуа-Новой Гвинеи, ученые показали, что домены 13 и 14 белка Pfs230 являются мишенями естественно приобретенного иммунитета. С использованием криоэлектронной микроскопии удалось выяснить, как устроен белковый комплекс, образующийся в процессе размножения плазмодия. В этом комплексе белок Pfs48/45 связывается с доменами 13 и 14 белка Pfs230. Трансгенные линии паразита с удаленными доменами были дефектны в локализации гамет Pfs230 и показали сниженное образование ооцист. Разработанная мРНК-вакцина на основе липидных наночастиц блокировала формирование белкового комплекса Pfs230-Pfs48/45.

В исследованиях эффективности *in vivo* на мышах было показано, что разработанная вакцина вызывает наработку антител к доменам 13 и 14.

Чтобы понять, насколько хорошо антитела блокируют передачу инфекции, самок комаров *Anopheles stephensi* кормили сывороткой иммунизированных мышей. В этих экспериментах антитела смогли уменьшить передачу инфекции на 47 процентов.

Результаты исследования указывают на то, что домены 13 и 14 белка Pfs230 являются потенциальными мишенями вакцин против малярии. Хотя исследования находятся на начальных этапах, данная вакцина в будущем может стать частью стратегии в комплексной борьбе с малярией.

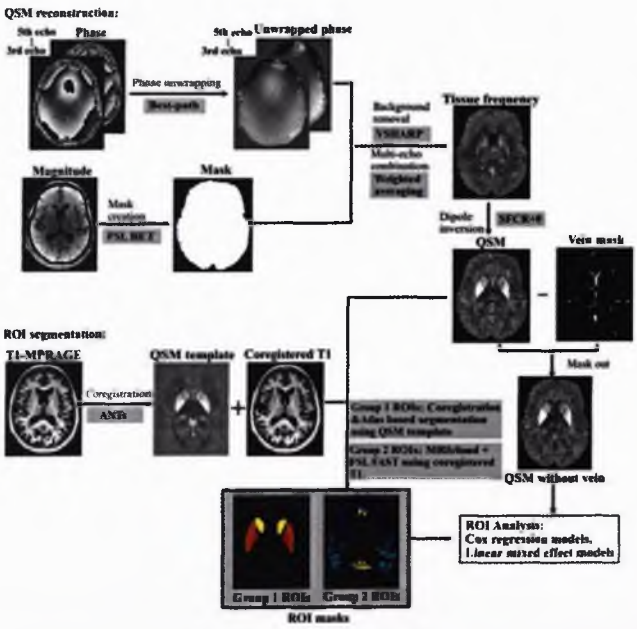
Первоисточник:

Dietrich M.H., Chmielewski J., Chan L.-J., et.al., Cryo-EM structure of endogenous Plasmodium falciparum Pfs230 and Pfs48/45 fertilization complex, Science, № 6765/DOI: 10.1126/science.ady0241

Уровень железа в мозге предскажет развитие болезни Альцгеймера

Ключевые слова: МРТ; Болезнь Альцгеймера; Нейродегенерация

Болезнь Альцгеймера, основная причина деменции во всем мире, характеризуется накоплением внеклеточных бляшек β-амилоида и внутриклеточных нейрофибриллярных клубков тау-белка. Развитию болезни Альцгеймера предшествуют легкие когнитивные нарушения, при которых снижается концентрация внимания и появляется забывчивость. Важно не пропустить эти первые признаки заболевания, так как многие препараты для лечения болезни Альцгеймера замедляют образование амилоидных бляшек и прогрессию заболевания только в том случае, если болезнь находится на ранней стадии. Одна из возможных причин возникновения болезни Альцгеймера — нарушение метаболизма металлов в мозге. Исследования на животных моделях выявили, что железо, цинк и медь могут провоцировать накопление амилоида, фосфорилирование тау-белка и окислительный стресс. Кроме этого, в амилоидных бляшках у пациентов с болезнью Альцгеймера находили отложения меди и железа.



Исследователи из Университета Джонса Хопкинса выдвинули гипотезу, что локальное повышение содержания железа в мозге может предсказать развитие легких когнитивных нарушений в дальнейшем. Уровень железа в тканях мозга они оценивали, используя метод количественного картирования восприимчивости с помощью МРТ. Данный метод позволяет получать изображения с высоким пространственным разрешением, выявляющие магнитную восприимчивость тканей, и обеспечивает четкий контраст для идентификации парамагнитного железа в тканях коры головного мозга и глубокого серого вещества. В работе приняли участие 158 человек (средний возраст 69,5 года) без каких-либо когнитивных нарушений на момент начала исследования. Всем им провели МРТ, а затем следили за их здоровьем на протяжении 5—7 лет. За это время у 27 человек развились когнитивные нарушения. После статистического анализа, включавшего в себя регрессию Кокса, ученые обнаружили, что более высокая магнитная восприимчивость в энторинальной коре связана с повышенным риском развития легких когнитивных нарушений. Энторинальная кора расположена в височной доле и участвует в формировании памяти, а при болезни Альцгеймера поражается в первую очередь.

Метод количественного картирования магнитной восприимчивости можно использовать в качестве скрининга болезни Альцгеймера, поэтому в будущем ученым предстоит провести дополнительные исследования с большим числом людей, чтобы разработать диагностические стандарты, которые можно было бы применять в клинической практике.

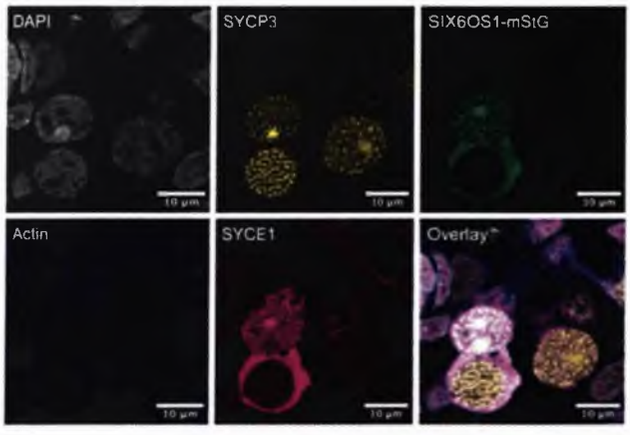
Первоисточник:

Chen, L., Soldan, A., Li, X., et al., Susceptibility MRI helps predict mild cognitive Impairment onset and cognitive decline in cognitively unimpaired Older Adults, Radiology, № Том 316, № 3/DOI: https://doi.org/10.1148/radiol.250513

Ученые сделали первый шаг к созданию человеческих яйцеклеток и сперматозоидов в лабораторных условиях

Ключевые слова: Стволовые клетки

Проблема бесплодия затрагивает в той или иной степени каждого шестого взрослого человека в мире. Основная причина бесплодия — нарушение процесса мейоза. Отсутствие модели мейоза человека *in vitro* препятствует развитию понимания механизма этого процесса.



Исследователи из Института Висса при Гарвардском университете и Гарвардской медицинской школы представили инновационный метод получения мейотических клеток из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC) минуя стадию примордиальных половых клеток (PGC). Для инициации мейоза применили комбинированный подход, включавший ингибирование метилазы DNMT1, активацию рецептора ретиноевой кислоты и сверхэкспрессию регуляторных факторов (антиапоптотического белка BCL2 и промейотических белков HOXB5, BOLL, MEIOC). Длительность протокола составляет 15 дней. От 16% до 22% клеток в трех протестированных клеточных линиях по данным секвенирования единичных клеток были определены как мейотические оогонии. Конфокальная микроскопия показала наличие клеток на стадии лептотены и на стадии зиготены. Изредка также наблюдали клетки с признаками стадии пахитены, включая формирование центрального элемента синаптонемного комплекса.

Разработанная методика позволяет получать клетки с экспрессией генов, сходной с мейотическими оогониями и с низким уровнем метилирования ДНК, что открывает возможности для изучения человеческого мейоза в условиях *in vitro*. Полученные результаты позволят углубить наше понимание репродуктивных процессов и разработать терапевтические подходы для лечения бесплодия.

Первоисточник:

Merrick Pierson Smela et al., Initiation of meiosis from human iPSCs under defined conditions through identification of regulatory factors, Sci. Adv., № 11, стр. eadu0384/DOI: 10.1126/sciadv.adu0384