

Анализ экспрессии генных ансамблей поможет в диагностике патологий

Поиск новых биомаркеров патологий человека и прогнозирование клинических исходов для пациентов является сложной задачей, стоящей сегодня перед мировым научным и медицинским сообществом. **Международный коллектив, куда вошел сибирский ученый, занялся изучением генного шума у людей, больных свиным гриппом, COVID-19 и сепсисом. Результаты работы опубликованы в журнале Scientific Reports.**

Сравнивая данные экспрессии генов у пациентов, исследователи выявили общие нарушения для всех этих заболеваний. На основе полученных данных был разработан альтернативный подход, который можно применить для анализа молекулярных изменений, связанных с инфекционными заболеваниями и сепсисом, как наиболее острой формой их проявления. Новый многообещающий метод — шум ансамбля генов — не только помогает выявить критические пути и предсказать тяжесть заболевания при свином гриппе, COVID-19 и смертность у пациентов с сепсисом, но и поможет в борьбе с будущими пандемиями.

«Экспрессия генов описывается двумя параметрами: среднее число копий РНК и шум (отклонение) в числе копий РНК. Практически все исследования по регуляции экспрессии генов фокусируются на определении изменений в среднем числе копий РНК при заболеваниях либо при других условиях эксперимента. Нас же заинтересовали изменения в генном шуме: как независимая величина, отражающая стабильность функционирования биологической системы, и как фактор риска развития патологий, — рассказывает ведущий научный сотрудник лаборатории генетики лабораторных животных ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН», научный сотрудник лаборатории молекулярной цитогенетики Института молекулярной и клеточной биологии СО РАН кандидат биологических наук **Юрий Михайлович Мошкин**. — Действительно, увеличение генного шума неизбежно повлечет за собой рост отклонений в числе копий белка на клетку, а дальше, поскольку многие белки являются ферментами, этот процесс приведет к нежелательным флуктуациям (случайным отклонениям) в концентрации метаболитов и, как результат, к разбалансировке всех функций организма. Подобное состояние возникает при старении организма (ранее в одной из наших работ мы показали, что с возрастом генный шум возрастает для большинства генов, также у людей в годах увеличиваются общие риски развития патологий: рак, деменция, метаболические нарушения и так далее). Поэтому шум генов хорошо отражает старение организма и неизбежно связанные с ним патологические процессы на уровне разбалансировки экспрессии генов, а не на уровне изменений в средней экспрессии отдельных генов».

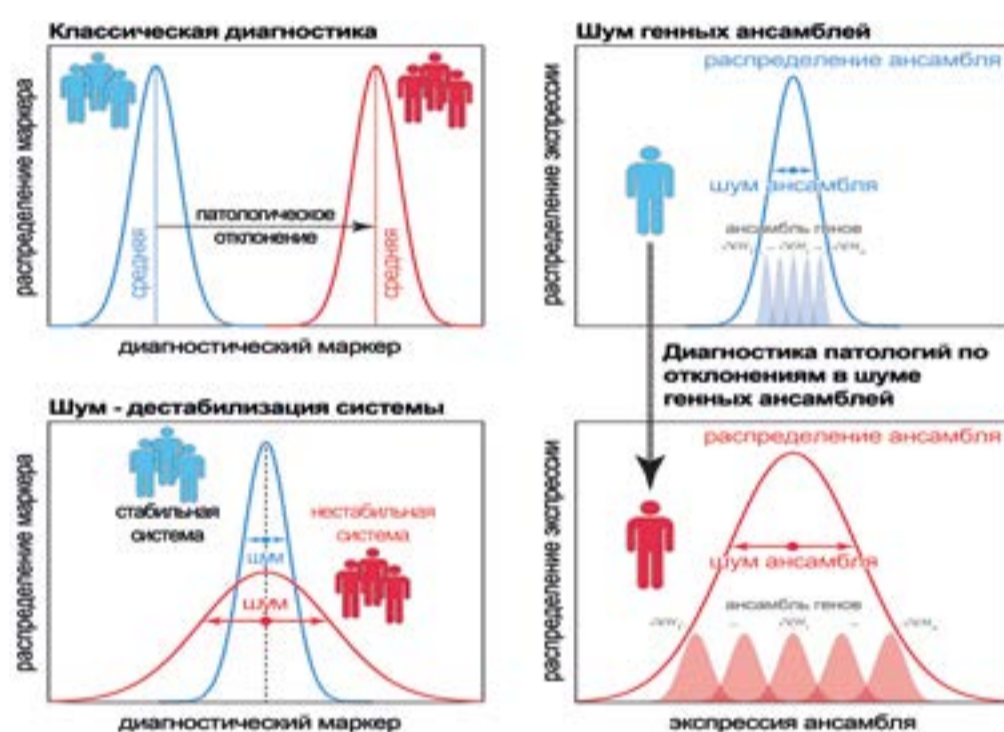
На практике генный шум можно определить, только исследуя популяцию людей или животных и, например, после проведения статистического сравнения по каждому гену для выборки пациентов, больных каким-либо заболеванием (COVID-19, рак и так далее), по отношению к здоровым. Но как определить генный шум для конкретного человека? Теоретически это возможно сделать путем многократных измерений экспрессии генов в течение некоторого времени, чтобы понять, насколько ус-

тойчива экспрессия генов у индивидуума в конкретный промежуток времени. Однако для медицинской диагностики это неприемлемо, поскольку в таком случае человек должен будет сдавать анализы в течение месяца практически каждый день. Однако, так как шум является статистическим признаком, необходима какая-то выборка.

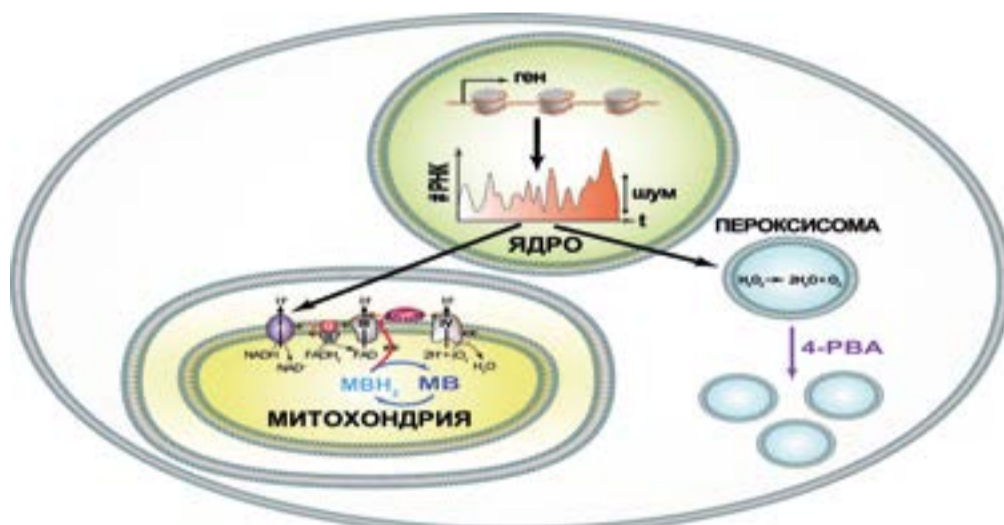
«Здесь возник первый Eureka moment (момент прозрения) — мы можем определить генный шум не для отдельных генов, а для их наборов, объединенных общими свойствами по какому-либо признаку, что мы и назвали шумом генных ансамблей. Примечательно, что любые изменения в шуме генных ансамблей будут отражать изменения как в самом генном шуме, так и нарушения в стехиометрии (пропорциях) в экспрессии генов ансамбля. И первое, и второе будет свидетельствовать о разбалансировке экспрессии ансамбля, а значит, и о нарушениях в биологических функциях, за которые он отвечает. Таким образом, концепция шума генных ансамблей позволяет выявлять и исследовать нарушения не на уровне индивидуальных генов, как это обычно делается, а целиком для биологических функций, кодируемых ансамблями генов», — отмечает Юрий Мошкин.

Мировая пандемия COVID-19 предоставила ученым возможность проверить разрабатываемый подход на практике, хотя изначально у исследователей не было доступных данных по экспрессии генов в крови у пациентов, инфицированных коронавирусом. «Тут возник второй Eureka moment. Я задался вопросом: а почему вообще вирус приводит к смерти? На самом деле на репликацию вирусных частиц уходит всего лишь 2% клеточной энергии (АТФ), то есть для клетки, в наиболее общем смысле и отбросив специфические варианты взаимодействий вируса с клеткой, наличие вируса не представляет какой-то серьезной проблемы. Так что же приводит к гибели? В большинстве случаев риск смерти обуславливается острой иммунной реакцией организма хозяина на патоген, то есть сепсисом. Он возникает как при вирусных, так и при бактериальных инфекциях, и ключевым моментом при его развитии является резкое увеличение энергозатрат, обусловленное ростом воспалительного процесса. При сепсисе затраты клеточной энергии увеличиваются на 20–50%, а при септическом шоке еще больше, в итоге организм убивает сам себя», — добавляет ученый.

К сожалению, современная медицина не умеет эффективно лечить сепсис. Например, в Нидерландах и Великобритании ежегодный процент смертности от сепсиса у пациентов реанимационных отделений составляет около 20–30%, без влияния коронавируса. Большая часть смертей от COVID-19 вызвана пневмонией, которая развивается из-за воздействия сепсиса. Поскольку создание вакцин и



Верхний левый угол: классическая диагностика основывается на регистрации отклонений (увеличение/уменьшение) в каком-либо признаке. Нижний левый угол: шум — независимая от средней величины, указывающая на степень флуктуации в каком-либо признаке. Увеличение шума в экспрессии генов, белков и концентрации метаболитов сигнализирует о дестабилизации организма, т. е. патологическом процессе. Правая панель: шум генных ансамблей позволяет определять патологические отклонения по флуктуациям в функционально связанных генах (ансамблях) и выявлять патологию для конкретного индивидуума



При сепсисе и вирусных заболеваниях (COVID-19, свиной грипп) происходит патологическое увеличение в шуме генных ансамблей, связанных с дыхательной цепью переноса электронов в митохондриях, биогенезом пероксисом и другими процессами

поиск специфических противовирусных препаратов требуют времени и определенного везения, авторы исследования предположили, что первой линией обороны от новых пандемий (в том числе и коронавируса) может стать эффективное лечение сепсиса. Тем самым человечество может быть подготовлено как к пандемии COVID-19, так и к любой другой, новой.

Держа эти рассуждения в уме, ученые занялись исследованием шума генных ансамблей у пациентов реанимационных отделений Нидерландов и Великобритании с пневмонией и сепсисом, вызванными бактериальной инфекцией. Для сравнения в работе использовались данные по РНК-секвенированию крови больных свиным гриппом H1N1 на ранней и поздней стадиях заражения. В итоге ученые обнаружили, что генный шум су-

щественно возрастает у больных сепсисом и у больных свиным гриппом, тем самым подтвердили тезис об общей дестабилизации экспрессии генов. Кроме того, изменения в шуме генных ансамблей оказались достаточно схожими как у больных сепсисом, так и у больных свиным гриппом, поэтому поиск путей лечения сепсиса действительно будет являться первичным инструментом для борьбы с любыми пандемиями на ранней стадии, до создания вакцин и противовирусных препаратов.

«Обнаруженные нами изменения в шуме генных ансамблей дают основания предположить, что при сепсисе дестабилизируются функции митохондрий, пероксисом и других биологических путей. Следовательно, в данном случае анализ шума генных ансамблей позволяет обнаруживать новые фармакологические мишени (которые

Ученые исследовали древние миграции

Международная группа, в состав которой вошли сибирские и дальневосточные ученые, проанализировала 166 полных геномов людей, проживавших в Восточной Азии в течение последних восьми тысяч лет. Исследование показало, что коренные народы российского Дальнего Востока развивались по собственному, самобытному пути. Они имеют генетическое сходство с древними жителями Японии, Тайваня и коренными американцами. Эти и другие результаты исследования опубликованы в Nature.



Побережье Тихого океана

обычно ускользают при простом анализе изменений в средней экспрессии генов). Исходя из этого, мы предложили, что можно использовать ряд известных и относительно безопасных фармакологических препаратов для стабилизации данных функций и, возможно, для лечения сепсиса. Кроме того, на этапе публикации статьи стали доступны данные по экспрессии генов в крови и для пациентов с COVID-19. И, к нашему счастью, оказалось, что в данном случае происходят достаточно схожие изменения в шум генных ансамблей по сравнению с больными сепсисом и свиным гриппом. А значит, ключом к раннему реагированию на пандемию должен стать поиск эффективных подходов лечения сепсиса как саморазрушающей и неспецифической иммунной реакции организма на практически любой патоген», — говорит Юрий Мошкин.

Примечательно, что недавние исследования независимо подтверждают выводы ученых о том, что при развитии воспалительного процесса (сепсиса), как часть неспецифической иммунной реакции, нарушается функция митохондрий, что приводит к эффекту Варбурга. Он связан в основном с раковыми клетками, в которых нарушена функция митохондрий и клеточный метаболизм перестраивается на активный гликолиз. В современной онкологии уже отрабатывается ряд подходов к лечению рака путем восстановления функции митохондрий и подавления гликолиза, то есть эффекта Варбурга. Подобные явления наблюдаются и в иммунных клетках при развитии острой воспалительной реакции. Таким образом, для лечения сепсиса, гриппа, коронавируса и так далее можно заимствовать подходы из онкологии. Кроме того, другим немаловажным маркером сепсиса является окислительный стресс — это процесс, при котором происходит накопление реактивных форм кислорода (пероксид водорода, супероксид и другие), которые и повреждают клетки организма. Здесь на сцену выходит пероксисома — клеточная органелла, участвующая в удалении активных форм кислорода. Иными словами, увеличение шума в геномном ансамбле, кодирующем компоненты пероксисом, дает молекулярное объяснение окислительному стрессу при сепсисе и указывает на то, что препараты, способствующие биогенезу (формированию) пероксисом, также могут использоваться для лечения сепсиса, гриппа, коронавируса.

Благодаря исследованию ученых шум генных ансамблей может использоваться для диагностики различных заболеваний, включая прогнозирование вероятности смерти при сепсисе, предсказания, насколько остро будет проходить коронавирусная инфекция, эффективности лечения рака, посттравматического стрессового расстройства. В случае сепсиса авторы работы сделали также ряд интересных открытий: «Мы установили, что вероятность смерти слабо зависит от возраста, шум генных ансамблей оказался эффективным для подобной диагностики. Точность наших моделей для предсказания смертности при сепсисе превзошла диагностическую модель, разработанную крупным голландским консорциумом Molecular Diagnosis and Risk Stratification of Sepsis, которая основывалась на более традиционном подходе. Таким образом, шум генных ансамблей может широко использоваться для диагностики различных заболеваний и, что не менее важно, для поиска альтернативных мишеней и разработки новых способов лечения, в частности путем репозиционирования известных фармакологических препаратов», — рассказывает Юрий Мошкин.

Андрей Фурцев

Иллюстрации предоставлены Юрием Мошкиным

В истории населения Восточной Азии до сих пор много неизвестного, поскольку пока накоплено мало данных о древних ДНК проживавших там людей. Международная группа ученых под руководством Дэвида Райха из Гарвардского университета решила восполнить этот пробел. Специалисты проанализировали результаты генетических исследований образцов, полученных из останков 166 древних людей, ранее проживавших на территории Восточной Азии. Полученные данные сопоставили с генетической информацией о 383 современных жителях Китая и Непала, а также с уже опубликованными материалами.

«В соавторах этой статьи — существенное число ученых из Китая. Их главная задача — на основе палеогенетических данных установить происхождение китайцев. Кроме того, было важно исследовать население ближайших к Китаю территорий, включающих Тайвань, Японию, Дальний Восток России, Внутреннюю Азию и Тибет, — рассказывает заведующий кафедрой археологии, этнографии и музеологии Института истории и международных отношений Алтайского государственного университета доктор исторических наук Алексей Алексеевич Тишкин. — Эта статья отражает глобальные процессы и мало внимания уделяет отдельным популяциям. Ее специфика — в реконструкции путей распространения древних языковых групп. Что касается происхождения китайцев, то особых открытий сделано немного. Полученные результаты в целом подтвердили или дополнили уже известные заключения, сделанные до этого археологами и антропологами. Было показано: среди компонентов, которые сформировали китайский этнос, преобладали южные китайцы. Они освоили значительные территории Центральной равнины и оказали влияние на население других ближайших территорий. Рассматривались процессы взаимодействия на разных этапах, в том числе с северными народами. Дана оценка влияния миграции с запада. Более значимые материалы получены по Дальнему Востоку. Он представлял собой самостоятельную зону формирования особой цивилизации. В статье заложены направления дальнейшего научного поиска, так как по многим обозначенным аспектам материалов пока недостаточно».

Исследование показало, что коренные народы российского Дальнего Востока тысячелетиями развивали самобытную культуру, перенимая новые технологии соседей постепенно, а не в результате мощных миграционных потоков извне. При этом прослеживается их генетическое сходство с древними жителями Японии, Тайваня и коренными американцами.

«Для юга Дальнего Востока РФ удалось проследить генетическую преемственность коренного населения на протяжении последних шести-семи тысяч лет, начиная с периода нового каменного века (неолита) до современных приамурско-приморских малочисленных народностей. Судя по генетическим данным, замены населения не наблюдается. Скорее всего, большинство культурно-исторических изменений нашего региона происходили в результате самобытного развития местного населения. В определенные периоды оно воспринимало технологические, адаптационные и иные внешние новации, приходившие с незначительными миграционными притоками. Появление этих людей вдоль Тихоокеанского побережья России можно связать с более ранним периодом, около 40–15 тысяч лет назад», — приводит пресс-служба Дальневосточного федерального университета слова директора Учебно-научного музея Школы искусств и гуманитарных наук кандидата исторических наук Александра Николаевича Попова.

Раньше высказывались гипотезы, что южные азиаты продвигались по побережью Тихого океана на север и таким образом сформировали там свои социумы. Сейчас же ситуация видится ученым по-другому. По всей видимости, на территории Дальнего Востока России создавался свой особый мир — с особым климатом, другими людьми, другим хозяйством, и земледелие туда пришло не из Китая.

«Полученные результаты приближают нас к более детальному пониманию процессов взаимовлияния и смены культур в Дальневосточном регионе. Иными словами, не всегда изменение археологических материалов (типов орудий, форм сосудов) указывает на смену их носителей, на новую этническую группу. Анализ ДНК показывает, что от неолита до эпохи палеометалла этнический состав носителей за-

фиксированных археологических культур изменился не так кардинально, как это считалось ранее», — отмечает ведущий научный сотрудник Института археологии и этнографии СО РАН доктор исторических наук Андрей Владимирович Табарев.

В статье рассматривались и процессы взаимодействия древнего населения Китая с северными центральноазиатскими популяциями. «В течение нескольких полувек сезонов наша экспедиция исследовала в Западной Монголии памятники так называемой чумурчекской культуры, которые датируются второй половиной III тысячелетия — началом II тысячелетия до нашей эры. Это европеоиды, которые мигрировали с запада и создали свой мир вокруг Монгольского Алтая и в восточной части Сынцзяна. Фиксируются взаимодействия представителей чумурчекской культуры с центральноазиатскими автохтонными группами, которые сформировались там с периода неолита. Мы дали этим контактам предварительную оценку и обозначили необходимость дальнейшего изучения возможных влияний северных центральноазиатских народов на древнее население Китая, — говорит Алексей Тишкин. — На мой взгляд, сейчас важно переходить к более детальным палеогенетическим исследованиям конкретных древних коллективов, и затем уже на этой основе осуществлять глобальные реконструкции. В том числе касающиеся происхождения современных народов и целых языковых групп. Необходимо изучить неолит Сибири и Монголии. Это мощный фундамент, на который потом накладывались волны мигрантов-европеоидов из Передней Азии и Европы. Именно на таком фундаменте сформировались многие известные нам азиатские народы. Когда мы будем иметь более понятную картину, что представляло собой население периода неолита Сибири и Монголии, то сможем двигаться дальше и изучать, как происходило взаимодействие народов на следующих этапах истории. На мой взгляд, важность опубликованной статьи больше в постановке тех вопросов и направлений, которыми исследователям необходимо заниматься в ближайшем будущем».