

**Установление механизмов регуляции остеогенной дифференцировки стволовых клеток компонентами внеклеточного матрикса, продуцируемыми мезенхимными стромальными клетками.**

**Научный руководитель – Ефименко Анастасия Юрьевна**

*Миловская И.Г.<sup>1</sup>, Ефименко А.У.<sup>2</sup>*

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра биохимии, Москва, Россия, *E-mail: irina.20152016@mail.ru*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Кафедра биологической и медицинской химии, Москва, Россия, *E-mail: efimenkoan@gmail.com*

**Введение.** Мультипотентные мезенхимные стволовые/стромальные клетки (МСК) способны дифференцироваться в адипогенном, хондрогенном и остеогенном направлениях [1]. МСК располагаются в специализированном окружении, называемом нишей, важнейшей составляющей которого является внеклеточный матрикс (ВКМ). ВКМ обладает инструктирующим потенциалом в отношении судьбы МСК [2]. Целью работы являлось установление механизмов регуляторного воздействия ВКМ на дифференцировку МСК в остеогенном направлении.

**Материалы и методы.** МСК, культивировали на разных типах подложек, которые представляли собой различный по составу ВКМ. Нативный ВКМ (дВКМ) получали от клеток разных типов (иммортиализованные МСК жировой ткани (hTERT-МСК), дермальные фибробласты). В качестве контрольной подложки использовали культуральный пластик. Наличие дифференцировки оценивали по гистологической окраске и изменению экспрессии маркеров дифференцировки с помощью ПЦР. Различия в уровнях экспрессии основных участников сигнальных каскадов оценивали с помощью вестерн-блоттинга.

**Результаты.** Показано, что первичные МСК, культивируемые на дВКМ от hTERT-МСК, медленно пролиферируют, но значительно быстрее дифференцируются в остеогенном направлении после индукции. Результаты вестерн-блоттинга демонстрируют различие в уровнях экспрессии протеинкиназы ERK: в МСК, культивируемых на дВКМ от hTERT-МСК, уровень выше по сравнению с МСК контрольных подложек. Наблюдали активацию сигнального пути ФАК в МСК, культивируемых на дВКМ. Уровень pYAP был повышен в клетках, культивировавшихся на дВКМ и фибронектине, по сравнению с контрольными образцами.

**Выводы.** 1. дВКМ, продуцируемый hTERT-МСК, способствует поддержанию МСК в состоянии готовности к дифференцировке в остеогенном и адипогенном направлениях. Готовность к ответу на конкретный стимул проявляется с одинаковой эффективностью.

2. дВКМ, продуцируемый hTERT-МСК, способствует поддержанию активированного состояния МСК, что проявляется в поддержании активности MAPK-ERK сигнального пути.

3. Клетки, культивируемые на дВКМ, демонстрируют повышенный уровень активированной ФАК (pFAK), что говорит об установлении контактов «клетка-матрикс» различного типа и запуске контакт-опосредованной сигнализации.

4. Клетки, культивируемые на дВКМ, демонстрируют повышенный уровень фосфорилированного YAP, что может рассматриваться, как маркер активированного состояния.

*Работа выполнена при поддержке РФФ (грант №19-75-30007) и РФФИ (грант № 19-315-90060).*

**Источники и литература**

- 1) C. M. Kolf, E. Cho, R. S. Tuan, Mesenchymal stromal cells: Biology of adult mesenchymal stem cells: regulation of niche, self-renewal and differentiation//Arthritis Research & Therapy. 9, 1–10 (2007).
- 2) F. Gattazzo, A.Urciuolo, P.Bonaldo, Extracellular Matrix: A Dynamic Microenvironment for Stem Cell Niche. //Biochim Biophys Acta. 1840, 2506–2519 (2014).