

**Возраст-ассоциированное перераспределение внутриклеточного регулятора
инсулин-зависимого сигнального каскада PTEN**

Научный руководитель – Чечехина Елизавета Сергеевна

Каменков Семён Сергеевич

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
фундаментальной медицины, Москва, Россия

E-mail: kams200303@gmail.com

Мультипотентные стромальные клетки (МСК) играют ключевую роль в процессах обновления и регуляции жировой ткани. Они обладают способностью к пролиферации и адипогенной дифференцировке, поддерживая пул молодых преадипоцитов, а также регулируют гомеостаз ткани за счет секреции паракринных факторов. Основным гормоном-регулятором адипогенеза является инсулин. Нарушение чувствительности к данному гормону при старении – одна из ключевых причин развития возраст-ассоциированных заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром. Несмотря на многолетние исследования, механизмы нарушения адипогенеза в жировой ткани при старении остаются невыясненными.

Ранее нами было показано снижение способности МСК к адипогенной дифференцировке в сенесцентных клетках, связанное с базально повышенным уровнем активации канонических инсулин-зависимых сигнальных каскадов и сниженным ответом [3]. При этом в сенесцентных МСК мы обнаружили повышение уровня PTEN, регулятора инсулин-зависимого сигнального каскада. С помощью иммуноцитохимического анализа и вестерн-блоттинга с разделением фракций, нами было показано, что повышение уровня PTEN в сенесцентных клетках происходит в основном в ядре, а не цитоплазме [1]. Мы исследовали, как воздействие инсулином влияет на распределение PTEN в сенесцентных МСК и методом ИЦХ обнаружили, что уровень этого белка в ядре повышался в ответ на краткосрочное воздействие инсулином. Зная об участии кальций-зависимых механизмов в регуляции ядерной транслокации PTEN [2], мы проверили как изменяется уровень внутриклеточного кальция при воздействии инсулином и показали, что в клетках сенесцентных доноров развиваются высокоамплитудные кальциевые осцилляции.

В данной работе мы показали, что в формировании сенесцентного фенотипа МСК участвуют кальций-зависимые инсулиновые сигнальные каскады. Обнаруженные нами кальциевые осцилляции, могут отражать нарушения в инсулин-зависимой сигнализации и являться механизмом поддержания сенесцентного фенотипа МСК. Кальциевый ответ участвует в поддержании высокого уровня ядерного PTEN, обеспечивая генетическую стабильность и останавливая клеточный цикл [2].

Работа поддержана грантом РНФ #25-75-30005.

Источники и литература

- 1) Chechekhina E. et al. Extracellular Vesicles of Adipose Multipotent Mesenchymal Stromal Cells Propagate Senescent Phenotype by Affecting PTEN Nuclear Import // Int. J. Mol. Sci. 2025. N 15(26). P. 7164.
- 2) Ho J. et al. PTEN Nuclear Functions // Cold Spring Harb Perspect Med. 2020. N 5(10). P. a036079.
- 3) Voynova E. et al. Declined adipogenic potential of senescent MSCs due to shift in insulin signaling and altered exosome cargo // Front. Cell Dev. Biol. 2022. N 10. P. 1050489.