

УДК 611/612

**ОКИСЛЕННАЯ ВНЕКЛЕТОЧНАЯ ДНК СТИМУЛИРУЕТ МИОГЕННУЮ
ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК****В.А. Сергеева, Е.С. Ершова, Н.Н. Вейко, Е.М. Малиновская, А.А. Кальянов, Л.В. Каменева,
М.С. Конькова, О.А. Долгих, М.С. Абрамова, С.В. Костюк***Медико-генетический научный центр, Москва, Россия*

Нами были получены данные, свидетельствующие об активации генов миогенной дифференцировки при действии на мезенхимные стволовые клетки (МСК) окисленных фрагментов вкДНК (вкДНКокси). В работе использовались методы ПЦР в реальном времени, проточной цитофлуориметрии и флуоресцентной микроскопии. Во время дифференцировки белок MYOD контролирует экспрессию ранних генов: молекул адгезии, клеточного матрикса; промежуточных генов факторов транскрипции; и поздних генов, кодирующих белки цитоскелета [1]. Ген MYF5 активируется в ранний период дифференцировки, однако отмечается, что уровень мРНК может сохраняться повышенным во время процесса дифференцировки МСК, уменьшаясь только в поздний период дифференцировки [2]. Наши результаты свидетельствуют о постоянно повышенном уровне мРНК MYOD1 и MYF5 в процессе культивирования с фрагментами окисленной вкДНК на протяжении 14 дней. Уровень экспрессии белков MYOD и MYF5 повышался в 1,7–1,8 раз и в 2,5–3 раза, соответственно, при культивировании МСК в течение 14 дней с фрагментами вкДНКокси. Как *in vitro*, так и *in vivo*, экспрессия миогенина предшествует терминальной дифференцировке стволовых клеток и контролирует синтез белков, составляющих сократительный аппарат клеток [3]. MRF4 является маркером позднего времени мышечной дифференцировки [4]. Уровень экспрессии генов MYOG и MRF4 через 7 и 14 дней возрастал в процессе культивирования с фрагментами окисленной вкДНК. Уровень экспрессии белка MYOG возрастал в 1,5–2 раза, а белка MRF4 – в 1,7–2 раза при культивировании МСК в течение 14 дней с фрагментами окисленной вкДНК. Таким образом, нами показано, что окисленная вкДНК в диапазоне концентраций 20–100 нг/мл является стимулятором миогенной дифференцировки МСК человека. С одной стороны, полученные результаты объясняют стимуляцию миогенной дифференцировки при физических нагрузках, когда наблюдается выброс в циркуляцию окисленных фрагментов вкДНК, с другой стороны, дают основу для выбора оптимальной терапии при трансплантации стволовых клеток, поскольку вклад вкДНК в активацию генов дифференцировки существенен, его необходимо учитывать при проведении терапии стволовыми клетками. *Работа поддержана грантом РФФИ № 16-04-01099_А.*

Ключевые слова: окисленная внеклеточная ДНК, дифференцировка стволовых клеток.

Литература

1. S.J. Tapscott/ The circuitry of a master switch: MyoD and the regulation of skeletal muscle gene transcription // Development. - 2005. - V.132. - P. 2685–2695.
2. A. Bareja. Human and mouse skeletal muscle stem cells: convergent and divergent mechanisms of myogenesis. / Bareja A., Holt J.A., Luo G., Chang C., Lin J., Hinken A.C., Freudenberg J.M., Kraus W.E., Evans W.J., Billin A.N. // PLoS One. – 2014. – V. 28. – P.90398.
3. A. Blais. An initial blueprint for myogenic differentiation / Blais A, Tsikitis M, Acosta-Alvear D, Sharan R, Kluger Y, Dynlacht D. // Genes Dev. – 2005. – V.19. – P. 553–569.
4. I. Moretti. MRF4 negatively regulates adult skeletal muscle growth by repressing MEF2 activity / Moretti I, Ciciliot S, Dyar KA, Abraham R, Murgia M, Agatea L, Akimoto T, Biciato S, Forcato M, Pierre P, Uhlenhaut NH, Rigby PW, Carvajal JJ, Blaauw B, Calabria E, Schiaffino S. // Nat Commun. - 2016. - V.3. - P.12397.