

## ВЛИЯНИЕ ОСНОВНОГО ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ НА СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ В КЛЕТКАХ РЕТИНАЛЬНОГО ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ ЧЕЛОВЕКА

© 2019 г. А. В. Кузнецова<sup>1</sup>\*, Л. А. Ржанова<sup>1</sup>, А. М. Куринов<sup>1</sup>, М. А. Александрова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва, 119334 Россия

\*E-mail: avkuzn@list.ru

Поступила в редакцию 15.10.2018 г.

После доработки 29.12.2018 г.

Принята к публикации 16.01.2019 г.

Ретинальный пигментный эпителий (РПЭ) играет ключевую роль в развитии многих заболеваний глаз, проявляющихся нарушением зрения и даже слепотой. Использование клеточных культур для моделирования изменений РПЭ позволяет изучать стимулирующие их факторы и сигнальные пути, координирующие клеточные и молекулярные механизмы межклеточных взаимодействий в условиях патологии. Кроме того, появляется возможность определить мишени и разработать специфическую терапию, эффективно нацеленную на устранение патологических изменений в сетчатке. На основе результатов ранее полученных экспериментальных данных о понижении уровня дифференцировки клеток РПЭ в сторону нейроэпителия после однократного воздействия на них оФРФ было продолжено исследование в этом направлении и изучены изменения в Wnt-, BMP- и Notch-сигнальных путях, что необходимо для более глубокого понимания механизмов, понижающих уровень дифференцировки клеток РПЭ. Так, после добавления фактора в культуре отмечено снижение иммуноцитохимического окрашивания на  $\beta$ -катенин, усиление окрашивания на Wnt7a, BMP2 и BMP7 и изменение локализации BMP4. Кроме того, методом количественной ПЦР в реальном времени в клетках РПЭ, обработанных оФРФ, выявлено увеличение экспрессии мРНК *BMP2*, снижение экспрессии мРНК *CTNNB1*, *BMP4*, *BMPR2*, а также мРНК генов Notch-сигнального пути: *JAG1*, *NOTCH1*, *HES1* и *HEY1*. Анализ полученных данных свидетельствует об инактивации Wnt/ $\beta$ -катенин- и Notch-сигнальных путей, активации неканонического Wnt/PCP-сигнального пути и модулировании BMP-сигналинга в клетках РПЭ взрослого человека на ранних сроках действия оФРФ, что приводит к понижению уровня их дифференцировки. Таким образом, полученные результаты уточняют механизмы дедифференцировки клеток РПЭ под влиянием оФРФ.

**Ключевые слова:** ретинальный пигментный эпителий, основной фактор роста фибробластов, Wnt, BMP, Notch

**DOI:** 10.1134/S0041377119040023

Ретинальный пигментный эпителий (РПЭ) представляет собой монослой сильнопигментированных клеток, располагающихся между фоторецепторами сетчатки и сосудистой оболочкой глаза. У взрослых позвоночных клетки РПЭ относятся к окончательно дифференцированным, которые в нормальных условиях обладают крайне низкой митотической активностью (Al-Hussaini et al., 2008), однако при повреждении или экспериментальной активации способ-

ны к делению, что приводит к регенерации сетчатки у амфибий (Chiba et al., 2006) и является причиной разнообразных патологий зрения у человека (Yang et al., 2015). Установлено, что одним из факторов, высвобождаемым из клеток внутреннего ядерного слоя и ганглиозных клеток нейральной сетчатки при действии различных повреждающих факторов (гипоксии, нарушения метаболизма, травмы, повреждения лазером) является основной фактор роста фибробластов (оФРФ) (Wen et al., 1995; Cao et al., 1997). Освобожденный оФРФ активирует клетки РПЭ, они теряют контакты, пролиферируют, депигментируются, приобретают способность к миграции, экспрессируют нехарактерные белки, т.е. дедифференцируются, и у низших позвоночных дифференцируются в клетки нейральной сетчатки, регенерируя ее (Григорян и др., 2013; Luz-Madrigal et al., 2014), тогда как у человека подвергаются эпителио-мезенхимно-

**Принятые сокращения:** BMP – костный морфогенетический белок, ИЦХ – иммуноцитохимия, кПЦР – количественная полимеразная цепная реакция в реальном времени, ФРФ и оФРФ – соответственно фактор роста фибробластов и основной ФРФ, РПЭ – ретинальный пигментный эпителий, СК – стволовые клетки, ЭМП – эпителио-мезенхимный переход, ЭСК – эмбриональные стволовые клетки, ЯЦО – ядерно-цитоплазматическое отношение, TCF – транскрипционный фактор, TGF $\beta$  – трансформирующий фактор роста-бета.