

## РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА *PPARgamma2* БЕЛКАМИ СЕМЕЙСТВ PcG И pRb В ХОДЕ ЖИРОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

© 2020 г. В. М. Рябов<sup>1</sup>, Н. А. Верещагина<sup>1</sup>, Н. С. Петров<sup>1</sup>, М. В. Литвинова<sup>1</sup>, Б. В. Попов<sup>1</sup>, \*

<sup>1</sup>Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

\*E-mail: borisvp478@gmail.com

Поступила в редакцию 02.08.2020 г.

После доработки 16.08.2020 г.

Принята к публикации 17.08.2020 г.

Сигнальные пути, ассоциированные с формированием фенотипа жировых клеток, сходятся на регуляции экспрессии тканеспецифического гена *PPARγ2*. В настоящей работе изучали взаимодействие белков Ezh2, Vmi1, и Utx, которые регулируют уровень метилирования сайта H3K27, и p130 (члена семейства pRb) с промотором гена *PPARγ2*, регулятора жировой дифференцировки (ЖД), в ходе ЖД мышечных мезенхимных стволовых клеток (МСК) с помощью метода иммунопреципитации хроматина. В недифференцированных клетках промоторы *PPARγ2* и контрольного гена *RUNX2*, регулятора костной дифференцировки, накапливали высокий уровень Vmi1, Ezh2, и низкий уровень Utx. Белок p130 выявлялся в недифференцированных клетках на высоком уровне на промоторе *PPARγ2*, но не *RUNX2*. Такие взаимодействия белков с ДНК изменялись при ЖД противоположным образом на промоторе *PPARγ2*, но не изменялись на промоторе *RUNX2*. В клетках с инактивированным *BMI1* на промоторе *PPARγ2* в условиях ЖД отмечали незначительное снижение уровня H3K27me<sub>3</sub>, и повышение уровня деметилазы Utx. Наши результаты предполагают, что экспрессия *PPARγ2* в терминальной фазе ЖД в мышечных МСК активируется Utx, но супрессируется Vmi1, Ezh2, и p130. Эти данные поддерживают гипотезу о том, что в ходе дифференцировки происходит потеря супрессивной метки H3K27me<sub>3</sub> в бивалентных доменах регуляторных генов, включая *PPARγ2*, что способствует формированию тканеспецифического фенотипа.

**Ключевые слова:** мезенхимные стволовые клетки, жировая дифференцировка, регуляция экспрессии *PPARγ2*, белки Vmi1, Ezh2, Utx, p130

**DOI:** 10.31857/S0041377120120044

Тканеспецифическая дифференцировка представляет собой процесс динамического репрограммирования экспрессии ряда регуляторных и эффекторных генов. Дифференцировка включает два этапа: начальный, коммитирование, в котором стволовая полипотентная клетка выбирает клеточную судьбу и теряет полипотентность, и терминальный, в котором экспрессируются индукторы и эффекторы дифференцировки, формирующие тканеспецифический фенотип (Rosen, MacDonald, 2006). Жировые клетки возникают из мезенхимных стволовых клеток (МСК), которые образуют при коммитировании три- и двупо-

тентные клетки-предшественники жировой, костной, мышечной, хрящевой и других тканей (Tang, Lane, 2012).

Существуют белая и бурая жировые ткани, которые возникают из разных клеток-предшественников. Белая жировая ткань (БЖТ) возникает из единых предшественников с быстро сокращающимися мышечными клетками, а бурая жировая ткань (БРЖТ) – из предшественников, общих для клеток БРЖТ и медленно сокращающихся мышечных клеток (Hallenborg et al., 2009). Семейство белков продукта гена ретинобластомы (pRb) регулирует ЖД на обоих этапах. Клетки, в которых отсутствует pRb, экспрессируют мышечные маркеры миогенин и тяжелую цепь мышечного миозина на более высоком уровне по сравнению с клетками дикого типа (Schneider et al., 1994). Введение в мезенхимные стволовые клетки (МСК) функционально активных форм экзогенного pRb активирует их дифференцировку в БЖТ (Попов и др., 2015), а функционально неактивной формы – в клетки, продуцирующие мышечные маркеры (Попов и др., 2010). Эти данные свидетельствуют о регуляторной

**Принятые сокращения:** БЖТ – белая жировая ткань; БРЖТ – бурая жировая ткань; БСА – бычий сывороточный альбумин; ЖД – жировая дифференцировка; КТ – комнатная температура; МСК – мезенхимные стволовые клетки, ОТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция в реальном времени; СК – стволовые клетки; ФБС – фетальная бычья сыворотка; ChIP – иммунопреципитация хроматина; Gfp – зеленый флуоресцирующий белок; PcG – белки семейства Polycomb; pRb – продукт гена ретинобластомы, основатель семейства pRb.