

**Дефицитные по субъединице иммунопротеасом  $\beta 2i$ /MECL1 индуцированные плюрипотентные стволовые клетки мыши не способны дифференцироваться *in vivo* в производные трех зародышевых листков**

**Научный руководитель – Цимоха Анна Сергеевна**

***Зубарев Иван Вячеславович***

*Студент (магистр)*

Санкт-Петербургский государственный университет, Биологический факультет,

Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: ZubarevIvanV@yandex.ru*

Одну из ведущих ролей в функционировании плюрипотентных стволовых клеток (ПСК) играет протеостаз [3], важнейшим участником которого является убиквитин-протеасомная система (УПС). Протеасома состоит из коровой 20S и одной или двух регуляторных 19S частей. Существует также дополнительный регулятор активности PA28. При определенных условиях конститутивные каталитические субъединицы 20S коровой частицы  $\beta 1$ ,  $\beta 2$  и  $\beta 5$  могут замещаться на индуцибельные субъединицы -  $\beta 1i$ /LMP2,  $\beta 2i$ /MECL1 и  $\beta 5i$ /LMP7, формируя иммунопротеасому (ИП) [2]. Благодаря процессу соматического репрограммирования стало возможно получение индуцированных ПСК (иПСК) [1]. Поскольку соматическое репрограммирование требует обширного изменения протеома клеток, очевидна роль УПС в процессе образования иПСК. Однако механизмы поддержания плюрипотентности ПСК, и участие ИП в этом процессе, недостаточно изучены. Таким образом, целью нашей работы стало изучение роли ИП в индукции клеточной плюрипотентности. Одним из важнейших свойств ПСК является способность к дифференцировке во все типы клеток взрослого организма [1]. Для анализа плюрипотентного статуса дефицитных по субъединицам ИП ( $\beta 5i$ /LMP7,  $\beta 2i$ /MECL1 и PA28 $\alpha/\beta$ ) иПСК мы использовали тератомный тест в условиях *in vivo*. Данные линии клеток были подкожно инъецированы иммунодефицитным мышам, и сформированные через 7-8 недель опухоли извлекались для гистологического анализа. Нами было показано, что только нокаутные по  $\beta 2i$ /MECL1 иПСК не способны дифференцироваться в энтодермальные и эктодермальные производные. Это свидетельствует о том, что иПСК, полученные при репрограммировании нокаутных по  $\beta 2i$ /MECL1 мышинных эмбриональных фибробластов не способны формировать производные всех зародышевых листков, что не позволяет говорить о плюрипотентном статусе данных линий. В это же время анализ тератомного образования, полученных из иПСК, дефицитных по  $\beta 5i$ /LMP7 и регулятору PA28 $\alpha/\beta$ , выявил наличие производных всех трех зародышевых листков, что может быть связано с определенными компенсаторными механизмами. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что субъединица ИП  $\beta 2i$ /MECL1 играет важную роль при получении иПСК мыши.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (19-29-04117).

### **Источники и литература**

- 1 Селенина А.В. Протеасомы в регуляции белкового гомеостаза плюрипотентных стволовых клеток. // Acta Naturae. 2017. Т. 3. Вып. 34. С. 42-50.
- 2 Цимоха А.С. Протеасомы: участие в клеточных процессах. // Цитология. 2010. Вып. 52. С. 277-300.
- 3 Buckley S. M. et al. Regulation of pluripotency and cellular reprogramming by the ubiquitin- proteasome system. //Cell Stem Cell. 2012. Vol. 11. P. 783–798.