

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-332

ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ РАНОЗАЖИВЛЕНИЯ МЫШИ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ *XENOPUS LAEVIS AGR* *

STUDY OF WOUND HEALING PROCESSES IN MICE UNDER THE INFLUENCE OF *XENOPUS LAEVIS AGR*

А. В. Косых¹, Н. Г. Гурская^{1,2}, А. Г. Зарайский^{1,2}

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва

²Институт биоорганической химии им. акад. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва

A. V. Kosykh¹, N. G. Gurskaya^{1,2}, A. G. Zaraisky^{1,2}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow

✉ avkosyh@gmail.com

Аннотация

Млекопитающие обладают весьма ограниченной способностью к восстановлению поврежденных тканей и органов, особенно в отношении полноценной reparative регенерации. В работе показано, что в организме трансгенной мыши с индуцированной экспрессией фактора XAG (*Xenopus laevis AGR*) увеличивается скорость закрытия раны в процессе ранозаживления кожи, происходит усиление экспрессии коллагенов и некоторых металлопротеиназ.

Abstract

Mammals have a very limited ability to regenerate tissues and organs after injury, especially in the context of the full-fledged reparative regeneration. This work demonstrates that XAG (AGR from *Xenopus laevis*) increases the rate of wound closure in transgenic mice and stimulates collagen expression in the skin.

Кожа является первым барьером между организмом и внешней средой. У млекопитающих в постнатальный период развития повреждения кожи чаще всего приводят к образованию рубцовой ткани, сильно отличающейся от здоровой кожи. Существует множество подходов, направленных на увеличение эффективности заживления, улучшение функциональности, эластичности и чувствительности восстановленных тканей, — это терапия с использованием стволовых клеток, внеклеточных везикул и экзосом, местная аппликация факторов роста, пересадка биоинженерных конструктов и даже генотерапевтические препараты.

AGR (anterior gradient protein) относится к большому семейству эволюционно консервативных белков, активных в процессах регенерации у низших позвоночных, для которых характерно безрубцовое ранозаживление [1, 2]. У млекопитающих гомологичный белок (AGR2) экспрессируется в эмбриональной коже, тогда как у взрослых активность этого гена в норме подавлена и наблюдается только в слизистом эпителии пищеварительного тракта, способном к полной регенерации [3].

Анализ потенциала AGR как стимулятора регенерации оценивали на модели ранозаживления кожи трансгенной мыши с индуцированной экспрессией XAG (*Xenopus laevis AGR*). Размеры раны замеряли сразу после нанесения и далее через день до полного закрытия ран в контрольной и экспериментальных группах. Скорость закрытия раны оценивали по изменению площади раны, которая была оценена в процентах от первоначального размера нанесенной раны, принятого за 100 %. Среднее время закрытия раны в обеих группах составило 19 суток, однако было выявлено, что на 16-е сутки размер раны у XAG+-мышей был на 22 % меньше (*p*-value < 0,05) в сравнении с контрольными животными.

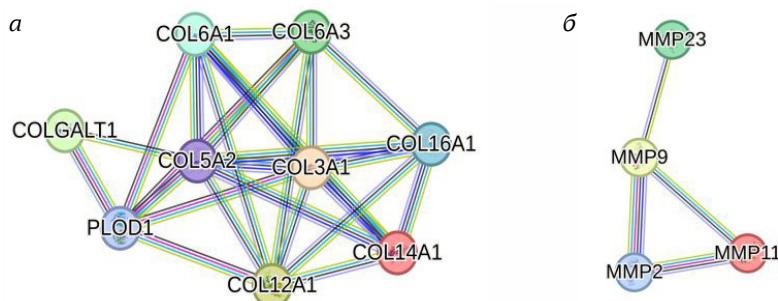
Задачей работы было провести транскриптомный анализ XAG+-мышей и мышей дикого типа для выявления генов, дифференциально экспрессирующихся в новообразованных тканях в процессе ранозаживления. Для этого были отобраны биоптаты новообразованных тканей, из которых выделили тотальную РНК. Секвенирование с глубиной от 13 до 20 млн ридов в каждом образце было выполнено в трех повторностях для обеих групп сравнения.

Биоинформационический анализ результатов секвенирования с помощью ресурсов GO, KEGG и STRING (*Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins*) позволил выявить несколько взаимосвязанных генных сетей и взаимодействий белков. Найдено несколько сотен дифференциальных генов, объединенных в такие био-

* Исследование выполнено при поддержке Министерства здравоохранения РФ (соглашение № 124021000001-9).

© А. В. Косых, Н. Г. Гурская, А. Г. Зарайский, 2025

логические процессы, как кальций-независимая клеточная адгезия, цитолиз, регуляция эпителиальной миграции, секреция и биогенез экзосом, регуляция активации нейтрофилов, морфогенез и регенерация сустава, катаболические процессы протеогликанов и дерматансульфата. Например, было обнаружено увеличение экспрессии генов, кодирующих различные субъединицы коллагенов, а также белков, ассоциированных с процессами его созревания, на фоне эндогенной экспрессии XAG, нормированной на показатели экспрессии мыши дикого типа (см. рисунок).



Сеть белок-белковых взаимодействий (построено с помощью алгоритма и базы данных STRING): *а* — кластер белков матрикса, кодируемыми генами, обогащенными в новообразованных тканях XAG+-мышей; *б* — кластер металлопротеиназ матрикса, кодируемыми генами с повышенной экспрессией в новообразованных тканях XAG+-мышей

Увеличенная экспрессия коллагенов (*COL6A1*, *COL12A1*, *COL14A1* и *PLOD1*), которые обеспечивают структурную и функциональную целостность внеклеточного матрикса и сохранение его нормальной архитектуры, в сочетании с повышенной экспрессией некоторых металлопротеиназ (*MMP2*, *MMP9*, *MMP11*), ремоделирующих матрикс и также меняющих его механические свойства, является частью специфической сети взаимосвязей, отличающей транскриптомы XAG+-мышей от транскриптомов мышей дикого типа с тем же генетическим фоном (см. рисунок). Особо стоит отметить *COL3A1*, повышенная экспрессия которого в эмбриогенезе ассоциируется с процессами безрубцового заживления [4].

Таким образом, XAG представляется нам перспективным агентом для изучения возможностей стимуляции регенеративных процессов у млекопитающих.

Литература

- Ivanova A. S., Tereshina M. B., Ermakova G. V. et al. Agr genes, missing in amniotes, are involved in the body appendages regeneration in frog tadpoles // *Scientific Reports*. 2013. Vol. 3. P. 1279.
- Ivanova A. S., Tereshina M. B., Araslanova K. R. et al. The secreted protein disulfide isomerase Ag1, lost by ancestors of poorly regenerating vertebrates, is required for *Xenopus laevis* tail regeneration // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021. Vol. 9. P. 738940.
- Kosykh A. V., Tereshina M. B., Gurskaya N. G. Potential role of AGR2 for mammalian skin wound healing // *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, No. 9. P. 7895.
- Stewart D. C., Brisson B. K., Yen W. K. et al. Type III collagen regulates matrix architecture and mechanosensing during wound healing // *The Journal of Investigative Dermatology*. 2025. Vol. 145, No. 4. P. 919–938.