

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-368

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ПАРАТГОРМОНОМ
ОСТЕОГЕННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ МСК ЖИРОВОЙ ТКАНИ*****MOLECULAR MECHANISMS OF ADIPOSE-DERIVED MSCS
OSTEOGENIC DIFFERENTIATION REGULATION VIA PARATHYROID HORMONE**

А. П. Федоровский, В. А. Усачёв, К. Ю. Кулебякин

Медицинский научно-образовательный институт МГУ им. М. В. Ломоносова

A. P. Fedorovsky, V. A. Usachev, K. Y. Kulebyakin

Medical Research and Educational Institute of Lomonosov Moscow State University

✉ fedorovskyap@mail.ru

Аннотация

Некоторые наследственные заболевания, связанные с нарушением сигналинга паратгормона (ПТГ), проявляются очагами эктопической оссификации в жировой ткани. Нами показано, что ПТГ оказывает проостеогенное действие на дифференцировку мезенхимальных стромальных клеток (МСК) жировой ткани. В данной работе мы показали, что секретируемый МСК жировой ткани паракринный фактор SERPINF1 определяет часть проостеогенного эффекта ПТГ на МСК жировой ткани.

Abstract

Several hereditary diseases are caused by the impairment in parathyroid hormone (PTH) signaling and manifest as focuses of ectopic ossification in adipose tissue. PTH exerts proosteogenic effect on adipose-derived mesenchymal stem cells (MSCs) differentiation. In this work we found that paracrine factor SERPINF1, secreted by MSCs in response to PTH stimulation, defines a part of the proosteogenic PTH effect on adipose-derived MSCs.

Паратгормон является основным регулятором фосфорно-кальциевого обмена в организме. Однако, ПТГ и ПТГ-подобные пептиды оказывают значительное влияние на процессы, происходящие в других тканях, в частности в жировой [1]. Некоторые наследственные заболевания, связанные с нарушением сигнального пути ПТГ, такие как псевдогипопаратиреоз и прогрессирующая остеонидная гетероплазия, проявляются очагами эктопической оссификации в жировой ткани [2, 3]. Механизм их возникновения до сих пор полностью не известен. В данном исследовании мы сосредоточились на выяснении молекулярных механизмов ПТГ-зависимой регуляции остеогенной дифференцировки МСК жировой ткани.

Мы показали, что субпопуляции МСК по-разному отвечают на гормональную стимуляцию ПТГ. Это обусловлено внутриклеточным сопряжением рецептора ПТГ 1-го типа с разными G-белками, что приводит к активации разных сигнальных путей при стимуляции ПТГ [4]. Активация цАМФ-зависимого сигнального каскада приводила к усилению остеогенной дифференцировки МСК, а активация фосфолипаза C-зависимого сигнального каскада — к ее ослаблению. При этом внутриклеточная активация цАМФ или ФЛС сигнальных каскадов находится в динамическом равновесии. Мы установили, что важную роль в унификации дифференцировочного ответа всей популяции клеток на ПТГ играют продуцируемые паракринные факторы (секретом). По результатам проведенного протеомного анализа этого секрета были определены несколько белков, концентрация которых значительно повышается под действием ПТГ. Одним из таких белков является SERPINF1 — модулятор Wnt-сигнального пути. Мы провели деплецию SERPINF1 из секрета МСК с помощью иммунопреципитации. Полученный в результате секрет оказывал меньший проостеогенный эффект по сравнению с контрольным секретом, что выражалось уменьшением отложений солей кальция, выявляемых окрашиванием ализариновым красным, а также снижением экспрессии генов-маркеров остеогенной дифференцировки, таких как Runx2.

Полученные результаты указывают на возможные регуляторы проостеогенного эффекта ПТГ на МСК жировой ткани. Это способствует большему пониманию механизмов дифференцировки МСК, а также может помочь в создании лекарственных препаратов, направленных на дифференцировку МСК в конкретном направлении.

* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 25-75-30005).

© А. П. Федоровский, В. А. Усачёв, К. Ю. Кулебякин, 2025

Литература

1. Rendina-Ruedy E., Rosen C. J. Parathyroid Hormone (PTH) Regulation of Metabolic Homeostasis: An Old Dog Teaches Us New Tricks // *Molecular Metabolism*. 2022. Vol. 60. P. 101480.
2. Bastepe M. GNAS Mutations and Heterotopic Ossification // *Bone*. 2018. Vol. 109. P. 80–85.
3. Воронцова М. В. и др. Паратиреоидный гормон в регуляции процессов роста и резорбции кости в норме и патологии // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021. Т. 76, № 5. С. 506–517.
4. Kulebyakin K. et al. Dynamic Balance between PTH1R-Dependent Signal Cascades Determines Its Pro- or Anti-Osteogenic Effects on MSC // *Cells*. 2022. Vol. 11, No. 21. P. 3519.