

УДК 57.041

Галяутдинов А.Ф., Тутаев Д. Ж., Курбанов М. С.

РОЛЬ МИКРОРНК В ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ОСТЕОГЕНЕЗЕ

Научный руководитель - старший преподаватель А.Т. Волкова

Башкирский Государственный Медицинский Университет, г. Уфа

В статье рассмотрен фактор действия микроРНК на дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в организме, а также их роль в остеосинтезе. Проведен анализ литературных источников, где разобрано влияние некодирующих РНК на синтез костной ткани, а также описано функциональное значение генетических последовательностей, кодирующих факторы роста кости.

Ключевые слова: Генетика, некодирующие РНК, микроРНК, дифференцировка МСК, остеогенез.

A. F. Galyautdinov, D. Zh. Tutaev, M. S. Kurbanov

THE ROLE OF MIRNAS IN THE DIFFERENTIATION OF MESENCHYMAL STEM CELLS IN OSTEOGENESIS

Scientific supervisor: senior lecturer A.T. Volkova

Bashkir State Medical University, Ufa

The article considers the factor of microRNA action on the differentiation of mesenchymal stem cells in the body, as well as their role in osteosynthesis. Literature sources were analyzed, where the influence of non-coding RNAs on bone tissue synthesis was analyzed, and the functional significance of genetic sequences encoding bone growth factors was described.

Keywords: Genetics, non-coding RNAs, microRNAs, MSC differentiation, osteogenesis.

Понимание генетических механизмов, обеспечивающих правильную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в процессе остеогенеза позволяет определить степень значимости микроРНК в экспрессии указанных генов, а также возможность использования данных РНК в лечении заболеваний, связанных с нарушенным синтезом костной ткани.

Цель работы

Выявить влияние микроРНК на гены, опосредующие дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток и результаты данного воздействия.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили публикации зарубежных исследователей за 2023 год, входящие в WoS, Scopus и опубликованные в журналах Q1-Q2, а в качестве метода использовали анализ литературных данных.

Результаты и обсуждения

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) были обнаружены во многих тканях взрослого человека. МСК могут регенерировать путем деления клеток или дифференцироваться в адипоциты, остеобласты и хондроциты. В результате МСК стали важным источником клеток в тканевой инженерии и регенеративной медицине для костной и хрящевой ткани [6]. Считается, что в дифференцировке МСК играют роль несколько

эпигенетических факторов. Среди них - регуляция микроРНК (miRNA), которая участвует в тонкой модуляции экспрессии генов во время остеогенной/хондрогенной дифференцировки. Костная ткань метаболически активна и постоянно remodelируется в ответ на различные стимулы. Экспрессия микроРНК вместе со специфическими транскрипционными факторами контролирует дифференцировку мезенхимальных клеток, из которых происходят клетки остеогенной линии [4]. Таким образом, они могут регулировать множество процессов, имеющих решающее значение для гомеостаза, таких как клеточная пролиферация, дифференцировка, выживание и апоптоз. Различные микроРНК способны осуществлять контроль над дифференцировкой МСК на ряде этапов процесса через воздействие на основные гены-регуляторы (Runx2, Sox9), например, посредством Osx (Osterix), ALP (щелочная фосфатаза) и др. в развивающихся остеобластах. [5] Runx2 (Runt-related transcription factor 2) (6p21.1) необходим для остеобластической дифференцировки и морфогенеза скелета и действует как каркас для нуклеиновых кислот и регуляторных факторов, участвующих в экспрессии генов скелета. [2] Sox9 (SRY-Box Transcription Factor 9) (17q24.3) - главный регулятор хондрогенеза, экспрессируемый также в сосудистой системе. [1] Osterix (Osx) является остеобластспецифическим фактором транскрипции, необходимым для дифференцировки остеобластов и формирования кости. Активация RUNX2 индуцирует трансформацию в клетки остеобластного ряда путем увеличения экспрессии фактора роста фибробластов (Factor growth fibroblasts; Fgfr1, Fgfr2 и Fgfr3), членов семейства Wnt (фактор транскрипции 7 (Tcf7), Wnt1 и Wnt10b) и сигнальных генов паратиреоидного гормоноподобного гормона (Parathyroid Hormone 1 hormone (Pthlh); Parathyroid Hormone 1 Receptor (Pthr1)). Кроме того, RUNX2 модулирует экспрессию генов, связанных с костной тканью, включая остеокальцин (OCN), коллаген I (COL1a1), остеопонтин (OPN), костный сиалопротеин (BSP), щелочную фосфатазу (ALP) и рецептор парашитовидных желез (PTHrR). Однако для формирования фенотипа зрелых остеобластов и их пролиферации необходимы как Runx2, так и OSX с одновременной активацией канонических сигнальных путей Wnt и BMP (bone morphogenic protein). [7] Известно, что семейства микроРНК, такие как miRNA-23a и miRNA-30c, нацелены на Runx2 и контролируют ранний остеогенез. [Smith] Экспрессия SOX9 напрямую регулируется miRNA-145 и miRNA-495, а косвенно - miRNA-574-3p, ингибирующим RXR α (ретиноидный x-рецептор альфа), который является ингибитором хондрогенеза. [7] Ряд микроРНК был напрямую вовлечен в регуляцию остеогенеза, воздействуя на множество различных генов и сигнальных путей. Рассмотренные исследования показали связь между различными микроРНК и активностью TWIST-1 (7p21.1), ключевого транскрипционного регулятора самообновления и роста BMSC (Bone mesenchymal stem cells), как супрессора osteo-/хондрогенной дифференцировки. Было показано, что TWIST-1

положительно регулируют микроРНК miRNA-199a и miRNA-124, ингибируя функцию остеобластов через сигнальные механизмы Wnt (miR-199) и пути FGFR1, JNK и p38 (miR-124). Кроме того, было обнаружено, что TWIST-1 повышает регуляцию miR-376с-3р в мезенхимальных стволовых клетках костей и клетках костей черепа во время роста и остеогенной дифференцировки. Выяснилось, что ингибирование miR-376с-3р вызывало увеличение остеогенного потенциала BMSC и клеток черепа, в то время как сверхэкспрессия miR-376с-3р подавляла пролиферацию и дифференцировку клеток через регуляцию IGFR1 (Insulin-like growth factor 1) / Akt сигнализации, подавляя экспрессию ключевых остеогенных генов, таких как Runx2, ALP, OPN и OCN. Таким образом, miR-376с-3р рассматривается как регулятор функции и дифференцировки зрелых остеобластов, начиная с недифференцированной формы МСК и заканчивая стадией зрелого остеобласта. [5]

МикроРНК также потенциально можно использовать с целью терапии. Заживление переломов костей - это пролиферативный процесс, способствующий восстановлению костной ткани. Первоначально МСК рекрутируются в место перелома и дифференцируются в фиброциты, остеобласты или хондроциты, и эти клетки проходят несколько биомеханических этапов, в ходе которых формируется новая кость. Вышеупомянутые этапы потенциально регулируются микроРНК. На мышинной модели перелома бедренной кости miRNA-186 активировал сигнальный путь BMP, способствуя заживлению перелома путем ингибирования SMAD6. Еще одно исследование показало терапевтическое воздействие miRNA-29b-3р на восстановление перелома бедра: инъекция miRNA-29b-3р *in vivo* улучшила заживление через 14 дней после перелома. Было показано, что уровни микроРНК: miRNA-16, miRNA-25, miRNA-101, miRNA-19b-1, miRNA-92a и miRNA-129-5р дисрегулируются при переломах костей. Более того, клетки со сверхэкспрессией miRNA-218 значительно увеличивали объем кости через 2-4 недели после перелома. Не смотря на то, что микроРНК регулируют различные функции клеток, их влияние на остеопрогениторы еще не было хорошо изучено в кости. [3]

Таким образом, эпигенетический контроль над этими транскрипционными факторами как на ранних, так и на поздних стадиях дифференцировки костных клеток является важным процессом в регуляции остеогенеза. [5]

Заключение и выводы

На активность генов влияют различные внешние стимулы через сложные механизмы, которые зависят от специфических факторов транскрипции и экспрессии некодирующих РНК. В последние годы исследования также сфокусированы на понимании их влияния на остеогенные процессы. Как показало исследование - микроРНК по-разному влияют на разные главные гены регуляторы, вместе с тем возможно действие данных РНК напрямую на факторы роста и сигнальные пути в процессе остеосинтеза. Теоретически возможно и терапевтическое

использование микроРНК, что было доказано на биологических моделях эксперимента на мышах. Следовательно, тема значимости влияния мкРНК на пролиферацию и дифференцировку МСК по-прежнему актуальна и требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Faleeva M, Ahmad S, Theofilatos K, Lynham S, Watson G, Whitehead M, Marhuenda E, Isk ratsch T, Cox S, Shanahan CM. Sox9 Accelerates Vascular Aging by Regulating Extracellular Matrix Composition and Stiffness. *Circ Res.* 2024 Feb 2;134(3):307-324. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.323365. Epub 2024 Jan 5. PMID: 38179698; PMCID: PMC10826924.
2. Lin TC. RUNX2 and Cancer. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 10;24(8):7001. doi: 10.3390/ijms24087001. PMID: 37108164; PMCID: PMC10139076.
3. Mishra A, Kumar R, Mishra SN, Vijayaraghavalu S, Tiwari NK, Shukla GC, Gurusamy N, Kumar M. Differential Expression of Non-Coding RNAs in Stem Cell Development and Therapeutics of Bone Disorders. *Cells.* 2023 Apr 14;12(8):1159. doi: 10.3390/cells12081159. PMID: 37190068; PMCID: PMC10137108.
4. Patrizia Proia, Carlo Rossi, Anna Alioto, Alessandra Amato, Caterina Polizzotto, Andrea Pagliaro, Szymon Kuliś, and Sara Baldassano. MiRNAs Expression Modulates Osteogenesis in Response to Exercise and Nutrition Genes (Basel). 2023 Sep; 14(9): 1667. Published online 2023 Aug 23. doi: 10.3390/genes14091667 PMCID: PMC10529960 PMID: 37761807
5. Smith N, Shirazi S, Cakouros D, Gronthos S. Impact of Environmental and Epigenetic Changes on Mesenchymal Stem Cells during Aging. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 30;24(7):6499. doi: 10.3390/ijms24076499. PMID: 37047469; PMCID: PMC10095074.
6. Shaikh A, Wesner AA, Abuhattab M, Kutty RG, Premnath P. Cell cycle regulators and bone: development and regeneration. *Cell Biosci.* 2023 Feb 21;13(1):35. doi: 10.1186/s13578-023-00988-7. PMID: 36810262; PMCID: PMC9942316.
7. Walewska A, Janucik A, Tynecka M, Moniuszko M, Eljaszewicz A. Mesenchymal stem cells under epigenetic control - the role of epigenetic machinery in fate decision and functional properties. *Cell Death Dis.* 2023 Nov 6;14(11):720. doi: 10.1038/s41419-023-06239-4. PMID: 37932257; PMCID: PMC10628230.

Сведения об авторах статьи:

1. **Галютдинов Альфред Фиданович** – студент 3 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3. e-mail: galautdinovalfred38@gmail.com
2. **Тутаев Дени Жамалаевич** - студент 3 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3. e-mail: tutaev_deni@mail.ru
3. **Курбанов Магомед Салманович** – студент 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3. e-mail: magomedkurbanov10@mail.ru