

Инактивация иммунопротеасомы приводит к снижению эффективности репрограммирования соматических клеток

А.С. Цимоха*, Д.В. Кригер, А.Н. Томилин

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

* *atsimokha@incras.ru*

Ключевые слова: иммунопротеасома; индуцированные плюрипотентные стволовые клетки; репрограммирование

Inactivation of the immunoproteasome leads to reduced efficiency of somatic cell reprogramming

A.S. Tsimokha*, D.V. Kriger, A.N. Tomilin

Institute of Cytology, RAS, Saint-Petersburg, Russia

* *atsimokha@incras.ru*

Key words: immunoproteasome; induced pluripotent stem cells; reprogramming

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки (иПСК) представляют собой перспективную модель как для фундаментальных исследований биологии развития, так и для регенеративной медицины. Подобно эмбриональным стволовым клеткам (ЭСК), иПСК способны к неограниченному самоподдержанию и дифференцировке во все типы клеток взрослого организма. Несмотря на прогресс, эффективность получения и качество иПСК остаются недостаточными, в том числе из-за многофакторности процесса. Молекулярные механизмы индукции плюрипотентности также изучены не полностью.

Убиквитин-протеасомная система (УПС) деградации белков играет ключевую роль в плюрипотентности и дифференцировке ЭСК и иПСК, обеспечивая поддержание протеостаза. При изменении условий среды (стресс, воспаление, вирусная инфекция) или во время программных перестроек клетки (репрограммирование, дифференцировка) состав протеасомных может меняться. В ряде случаев каталитические субъединицы протеасом замещаются индуцибельными аналогами (Lmp2, Lmp7, Mecl-1), формируя иммунопротеасому. Хотя она изначально была описана как компонент иммунной системы, все больше данных указывает на ее участие в регуляции клеточных состояний. Например, в ЭСК человека выявлена высокая экспрессия иммуносубъединиц, снижающаяся при дифференцировке, что предполагает их роль в поддержании плюрипотентности.

В нашем исследовании показано, что активность иммунопротеасомы критична для репрограммирования эмбриональных фибробластов мыши в иПСК. Зафиксировано повышение экспрессии иммуносубъединиц на ранних этапах процесса. Ингибирование общей протеасомной активности или селективной активности иммунопротеасомы в этот период значительно уменьшало число сформированных колоний иПСК. Генетическая инактивация иммуносубъединицы Lmp7 также резко снижала эффективность репрограммирования, что подтверждает ключевую роль иммунопротеасомы.

Финансирование: Исследование поддержано грантом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2025-482 от 29-05-2025).