

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И СИСТЕМЫ ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЯ

УДК 75.05

ДИНАМИКА ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ СЕМЕЙСТВА SIAH В ЭПИДЕРМИСЕ И ВОЛОСЯНОМ ФОЛЛИКУЛЕ КОЖИ МЫШЕЙ И ЧЕЛОВЕКА

© 2022 г. Е. А. Тверье^{1,*}, А. А. Алексеев², А. А. Пантелеев^{1,**}

¹Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”,
Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России,
Москва, Россия

*E-mail: tverjekaty@gmail.com, Tverye_EA@nrcki.ru

**E-mail: a.a.pantel@gmail.com, Panteleev_AA@nrcki.ru

Поступила в редакцию 15.03.2022 г.

После доработки 20.03.2022 г.

Принята к публикации 20.03.2022 г.

E3-убиквитинлигаза Siah1 регулирует активность ряда белков, участвующих в контроле важных биологических процессов, таких как апоптоз, адаптация к гипоксии, контроль клеточного цикла, а также пролиферация и миграция клеток в различных органах и тканях. Потенциальная роль Siah1 в контроле функций кожных покровов остается не известной. Проведенное иммунофлуоресцентное окрашивание кожи мышей и человека показало, что белок Siah1 локализуется преимущественно в супрабазальных слоях эпидермиса и имеет сходный паттерн экспрессии с ключевым маркером дифференцировки эпидермальных кератиноцитов – кератином 10 (K10). Siah1 также выявлен в некоторых клетках базального слоя, что позволяет предположить его связь с контролем клеточной пролиферации. Кроме этого, Siah1 обнаружен в волосах фолликуле (ВФ) на стадиях анагена (стадия роста) и катагена (стадия регрессии) главным образом в наружном (ORS) и внутреннем (IRS) корневых влагалищах выше линии Аубера, в зоне, где идет активная дифференцировка кератиноцитов. Вместе с тем на стадии телогена (стадия покоя ВФ) экспрессия Siah1 отсутствует. Результаты ПЦР в реальном времени образцов РНК, полученных из кожи мыши, показали изменения уровня экспрессии гена Siah1 в течение цикла ВФ с максимальным уровнем его экспрессии в период перехода фолликула из стадии анагена в катаген (регрессия). На основе полученных результатов сделано предположение о важной роли белка Siah1 в регуляции дифференцировки кератиноцитов эпидермиса и ВФ. Механизмы этой регуляции остаются неясными и могут включать контроль активности молекулярных каскадов WNT или NOTCH, ответ на эндоплазматический стресс или изменения гипоксического ответа. Дальнейшие исследования должны пролить свет на характер этих механизмов.

DOI: 10.56304/S2782375X22020164

ВВЕДЕНИЕ

Белки семейства Siah (*Seveninabsentiahomolog*) являются представителями семейства E3 убиквитинлигаз. Гены, кодирующие эти белки, характеризуются высокой гомологией в разных таксономических группах животных – от гена дрозофилы *sina* (первого идентифицированного гена этого семейства) и до генов млекопитающих. Белок Siah1 – это RING finger убиквитинлигаза, включающая в себя каталитический RING домен, два zincfinger домена и субстратсвязывающий домен [1]. Убиквитины – это небольшие, длиной около 76 аминокислот, пептиды, контролирующие протеасомную деградацию белковых субстратов, связываясь с ними посредством многоэтапного процесса, включающего в себя последовательное

действие ферментов трех классов: E1-убиквитин-активирующих ферментов, E2-убиквитинсвязывающих ферментов и субстрат-специфичных убиквитинлигаз E3 [2]. Белки семейства Siah функционируют как E3-убиквитинлигазы – они инициируют деградацию разнообразных белковых субстратов [3], включая ядерные транскрипционные факторы (β -catenin и c-myc), транскрипционные ко-активаторы (OBF-1), ко-репрессоры (N-CoR), клеточные поверхностные рецепторы (DCC) [3–5], белки эндоплазматического стресса (PERK/ATF4) [6] и многие другие. Одна из важных функций генов семейства Siah – участие в ответе на гипоксию [1, 7], а именно, в регуляции активности центрального элемента этой системы – белка Hif1 α (Hypoxia-induced-factor 1 α). Интересным примером функций генов

семейства Siah также является их участие в детерминации судьбы клеток в ходе образования фоторецепторов [7, 8].

Хотя многие белки-мишени активности генов Siah играют ключевую роль в функционировании кожных покровов (например, β -catenin, Numb), системный анализ экспрессии этих генов в развитии кожи и ее производных до последнего времени не проводился [9, 10]. В 2020 г. было показано, что Siah1 является таргетным геном в эмбриогенезе кожи и волосяного фолликула (**ВФ**) ангорского кролика, участвуя в регуляции таких ключевых сигнальных каскадов, как WNT2, LEF1 и FGF2 [11, 12]. Был измерен уровень мРНК Siah1 в девяти временных точках развития кожи и цикла ВФ, включая стадии анагена (фаза роста), катагена (фаза регрессии) и телогена (фаза покоя). На основе модели синхронизации цикла ВФ кролика было обнаружено, что уровень экспрессии Siah1 в регрессивном периоде цикла (катаген) был значительно ниже, чем в периоды активного роста (анаген) и покоя (телоген). Овер-экспрессия гена Siah1 в коже кролика вызвала значительные изменения в уровне экспрессии ряда генов, играющих ключевую роль в развитии кожи и ВФ. Среди них Wnt2 (роль в инициации формирования ВФ и в регуляции длины волос), LEF1 (контроль деления и миграции клеток через связывание с β -катенином и воздействие на каскад Wnt), FGF2 (контроль пролиферации клеток дермального сосочка ВФ и фибробластов дермы), SFRP2 (ингибирование пролиферации кератиноцитов и активности генов Wnt на стадии катагена ВФ) и DKK1 (способствует регрессии ВФ в катагене) [13–15]. Выявленные изменения оказались разнонаправленными: уровни экспрессии WNT2, LEF1 и FGF2 снижались, тогда как уровни экспрессии SFRP2 и DKK1 увеличивались при индукции активности Siah1. В свою очередь, ингибирование активности гена Siah1 показало обратные результаты. Описанные выше результаты позволили предположить, что Siah1 подавляет развитие кожи и циклику ВФ [12].

Согласно ранее опубликованным данным цикл ВФ, а именно переход от стадии роста к регрессии и далее к стадии покоя (анаген–катаген–телоген), контролируется сложной регуляторной системой с участием сигнальных каскадов WNT, SHH, BMP, FGF, а также различных гормонов [16–18]. Согласно [19], убиквитинирование белков является неотъемлемой частью функционирования этой регуляторной системы. По некоторым данным гены семейства Siah участвуют в регуляции белка β -catenin (одного из важнейших компонентов регуляции цикла ВФ) через активацию Ebi1/SIAH-комплекса [19–22]. В [20] картировали новый путь, связывающий Siah1 с Siah-взаимодействующим белком (**SIP**), другим белком F-бокса (Ebi), Skp1 и β -катенином. SIP свя-

зывается одновременно с Siah1 и Skp1, служа молекулярным мостиком для объединения двух белков. SIP также связывается с комплексами SCF, содержащими Skp1 и Ebi, но не обнаруживается в комплексах SCF, содержащих β -TrCP. Таким образом, Siah1, APC, SIP, Skp1 и Ebi влияют на активность β -катенинзависимой транскрипции. Все эти данные косвенно указывают на потенциальное участие гена Siah1 в глобальном убиквитинировании важных белков в процессе развития кожи и в цикле ВФ. Вместе с тем данные о характере локализации Siah1 в коже мышей и человека практически отсутствуют. На данный момент существует лишь предположение, что Siah1 участвует в регуляции цикла ВФ, поскольку, как было отмечено выше, его активация влияет на экспрессию генов WNT2, LEF1, FGF2, SFRP2 и DKK1, играющих ключевую роль в волосяном цикле.

На основе оценки паттернов экспрессии гена Siah1 (как на уровне мРНК, так и белка) в данной работе была предпринята попытка выявления функций этого гена в эпидермисе и в ВФ кожи мышей и человека. Полученные данные позволили связать функции Siah1 не только с процессом развития кожи и ее придатков, но и с процессом терминальной дифференцировки кератиноцитов эпидермиса и ВФ. Кроме того, удалось выявить возрастание экспрессии белка Siah1 при переходе от стадии телогена к анагену и из стадии анагена в катаген, что подтверждает его роль в контроле цикла ВФ.

МЕТОДЫ

Все эксперименты с животными и работы с образцами кожи человека проводили в строгом соответствии с требованиями Этической комиссии по биомедицинским исследованиям НИЦ “Курчатовский институт” (протокол № 5 от 05 апреля 2017 г.).

Иммунофлуоресценция

Подготовка образца. Образцы кожи мышей и человека (биопсийный материал, полученный при косметологической пластике) были зафиксированы в 4%-ном PFA в течение часа, затем их промывали в PBS 3 раза по 15 мин. После этого образцы заливали в OCT (ThermoSantific) и далее выдерживали при -30°C до полного замерзания. Срезы подготовленных блоков толщиной 10 мкм изготавливали на криотоме Microm HM 525 (ThermoScientific) и переносили на предметные стекла, покрытые силаном (Sigma).

Иммунофлуоресцентное окрашивание. Покровные стекла с образцами размораживали при комнатной температуре (5–10 мин), затем отмывали в PBS 15 мин. Препараты обрабатывали в 0.25%-ном TritonX-100 в течение 5 мин и отмывали в

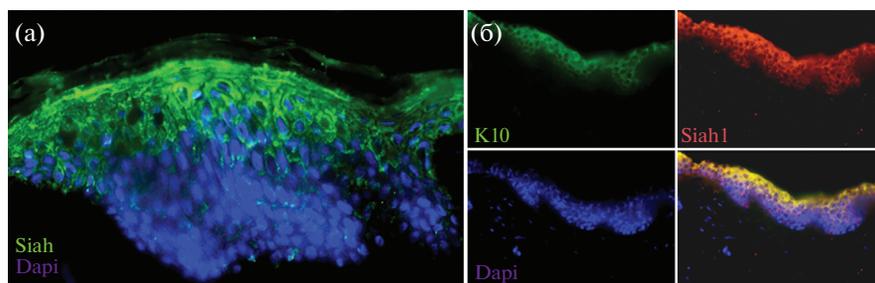


Рис. 1. Локализация Siah1 в эпидермисе человека: а – локализация Siah1 (зеленый) в супрабазальных слоях эпидермиса; б – сравнение локализации Siah1 (красный) и K10 (зеленый).

PBS 3 раза по 5 мин. Блокировку срезов осуществляли в течение 2 ч ослиной сывороткой (5%) в растворе PBS + Triton (0.1%). После инкубации в блокирующем растворе на образец наносили первичные антитела к Siah1 (ab2237 – Abcam) (1:100) или K10 (ab229690 – Abcam) (1:500). Инкубацию проводили в течение ночи при +4°C.

Излишки первичных антител отмывали в PBS 2 раза по 5 мин, после чего наносили вторичные антитела (*Jackson ImmunoResearch*; 705–546–147, 705–166–147, 711–546–152, 711–586–152), разведенные в концентрации 1:1000 в PBS. Далее образцы инкубировали 2 ч при комнатной температуре. Непроконъюгировавшие вторичные антитела отмывали 3 раза по 5 мин в PBS. Затем препарат инкубировали с Dapi (1:1000) 5 мин (для окрашивания ядер) с последующей отмывкой в PBS 3 раза по 5 мин. Заключение окрашенных срезов под покровное стекло проводили с использованием Immu-Mount (ThermoSantific).

ПЦР в реальном времени

РНК выделяли из кожи мышей при помощи набора ExtractRNA (Evrogen). Обратную транскрипцию проводили с использованием смеси SYBR-NS-TAQpremix (Evrogen, Россия). ПЦР проводили на амплификаторе CFX-96 real-time (Biorad). Уровень экспрессии Siah1 рассчитывали с использованием программного обеспечения (Biorad) относительно уровня экспрессии гена домашнего хозяйства (β -actin). Для ПЦР использовали праймеры к Siah1 собственного дизайна (синтез праймеров – Evrogen):

Siah1f: ACCAGCAGTTCTTCGCAATCGT;
Siah1r: TACATGCAACTGTTTCCTGTA.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Экспрессия Siah1 в коже человека и ее придатках

Экспрессия Siah1 в эпидермисе. В коже человека Siah1 локализуется в супрабазальных слоях эпидермиса. Его локализация совпадает с маркером

дифференцировки K10 (рис. 1). Интенсивность флуоресцентного сигнала усиливается в более дифференцированных слоях. Этот результат дает основание связать изменения в экспрессии Siah1 в различных слоях эпидермиса с дифференцировкой кератиноцитов. Возможно, этот белок регулирует процесс кератинизации. Кроме того, отдельные Siah1-клетки детектируются в базальном слое эпидермиса. Предположительно, эти клетки находятся в состоянии перехода из стадии пролиферации в дифференцировку. В [23] показано, что в клетках печени происходит регуляция перехода от пролиферации в дифференцировку клеток путем образования комплекса Siah1/ β -catenin. По-видимому, похожий механизм может регулировать и кератиноциты.

Экспрессия Siah1 в волосяном фолликуле человека. В волосяном фолликуле высокий уровень экспрессии Siah1 наблюдается на стадиях анагена и катагена, тогда как на стадии телогена белок детектируется только в единичных клетках. В процессе цикла белок специфически изменяет свою локализацию, что описано далее.

Нижняя (проксимальная) часть анагенового ВФ функционально делится на три зоны. Первая – это матрикс луковицы, в котором идет активный процесс деления клеток. Верхняя граница этой зоны обозначена критической линией Аубера (рис. 2а, 2б). Далее начинается надматриксная зона, которая в верхней (дистальной) части ограничивается еще одной воображаемой границей – линией Адамса “Б”. На этом уровне слой Хенли внутреннего корневого влагалища (IRS) начинает утрачивать трихогиалиновые гранулы, а внешнее корневое влагалище (ORS) приобретает максимальную толщину. Выше линии Адамса “Б” лежит третья, так называемая кератогенная зона. В ней происходит активный процесс дифференцировки клеток всех слоев ВФ. Завершается этот участок в месте, где клетки слоя Хаксли также теряют трихогиалиновые гранулы, а стержень волоса выходит в фолликулярный канал, отделяясь от жизнеспособных клеток наружных слоев ВФ. Через эту зону проходит последняя

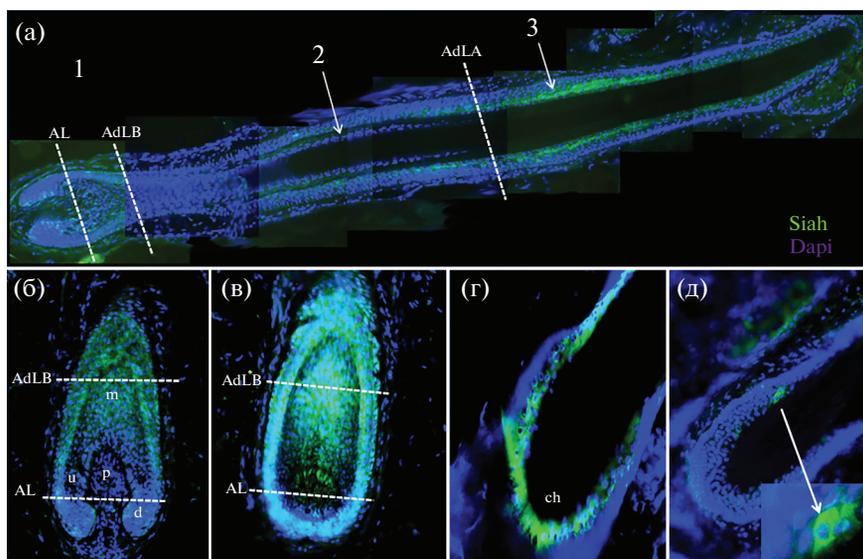


Рис. 2. Локализация Siah1 в волосяном фолликуле человека: а – анагеновый фолликул; б – луковица анагенового фолликула (1 – луковица, 2 – внутренняя волосная оболочка, 3 – внешняя волосная оболочка, AL – линия Аубера, AdLB – линия Адамса “Б”, AdLA – линия Адамса “А”, m – melanocytezone, u – undifferentiation matrix, d – division region, p – дермальная папилла); в – луковица фолликула на стадии раннего катагена; г – фолликул на стадии позднего катагена (ch-clubhair); д – телогеновый фолликул.

воображаемая граница – линия Адамса “А” [24] (рис. 2а). Анализ локализации белка Siah1 в анагеновом волосе относительно этих трех ключевых зон ВФ (характеризующихся различным соотношением пролиферации/дифференцировки/кератинизации) и разделяющих их линий критически важен для выявления функций белка Siah1 в контроле цикла ВФ.

Результаты показали, что в матриксе луковицы анагенового ВФ Siah1 отсутствует. Белок начинает экспрессироваться в надматриксной зоне (рис. 2а, 2б). Как было описано выше, для этой зоны характерно начало дифференцировки клеток, которые впоследствии дадут начало волосному стержню. Кроме того, слой Хенли и Хаксли IRS в этой зоне содержат крупные трихогиалиновые гранулы, которые исчезают из слоя Хаксли в верхней части надматриксной зоны ВФ, ограниченной сверху линией Адамса “Б”. ORS в этой зоне представлено двумя–тремя слоями “светлых клеток” (*clear cell*), содержащих в цитоплазме гликоген и формирующих так называемое стекловидное тело, отделяющее эпителиальную часть фолликула от соединительнотканной. На рис. 2б видно, что белок Siah1 локализован в популяции эпителиальных клеток, окружающих дермальную папиллу (p), хотя сама дермальная папилла негативна. Вместе с тем в фибробластах дермальной папиллы наблюдается экспрессия второго представителя семейства E3-убиквитинлигаз – белка Siah2. Кроме этого, белок Siah1 локализован во всех слоях ВФ ближе к линии Адамса “Б” и продолжает экспрессироваться выше нее, переходя в

зону кератинизации, для которой характерна активная дифференцировка всех слоев фолликула (рис. 2а). При продвижении клеток в зоне кератинизации от луковицы к истмусу уровень экспрессии Siah1 меняется. Сразу выше линии Адамса “Б” экспрессия белка более выражена в IRS, где происходит кератинизация слоя Хенли, утрата трихогиалиновых гранул, клеточного ядра и превращение этого слоя в бесклеточную оболочку. При достижении клетками линии Адамса “А” экспрессия Siah1 становится более выраженной в *companion layer* и прилегающих слоях ORS. В этой зоне ORS состоит из трех слоев клеток. При приближении к линии Адамса “А” клетки слоя, прилегающего к уже кератинизированному IRS, начинают терять свою прозрачность, становясь более эозинфильными. Возможно, это гранулы кератогиалина (или трихогиалина). Таким образом, на этом уровне происходит индукция так называемой трихиллемной кератинизации, которая имеет место не только в телогеновом ВФ, но и в анагеновом [25, 26], в той зоне, где ORS входит в прямой контакт сначала с кератинизировавшимся IRS, а затем и со стержнем волоса. В описанных зонах анагенового волоса, расположенных между линиями Адамса “Б” и “А” и выше линии “А” (рис. 2а), наблюдается активная экспрессия Siah1 в клетках ORS, прилегающих к *companion layer*.

Полученные результаты дают основание предположить, что экспрессия Siah1 в анагеновом волосе связана с дифференцировкой клеток внешнего и внутреннего корневых влагалищ и, возможно,

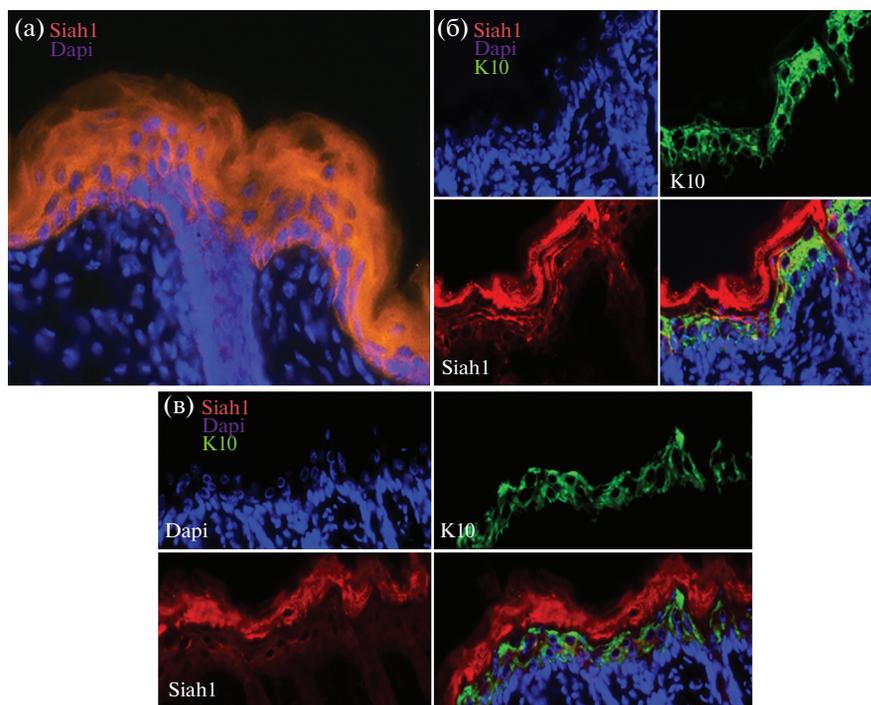


Рис. 3. Локализация Siah1 (красный) и K10 (зеленый) в коже мышей. Наблюдается изменение локализации белка в период нормального развития мышей: сразу после рождения белок локализуется во всех слоях эпидермиса (а), а позднее на 3-й (б) и 7-й (в) день после рождения, присутствует только в супрабазальных слоях, что подтверждает двойное окрашивание с K10.

играет роль в контроле трихиллемной дифференцировки. Последнее заключение также подтверждается локализацией белка Siah1 в формирующемся *club hair* на стадии позднего катагена (рис. 2г), а также в отдельных клетках *club hair* на стадии покоя (телоген) (рис. 2д).

Поскольку эпидермис и ВФ являются эпителиальными производными кожи и состоят из кератиноцитов, то экспрессия Siah1 в клетках фолликула также проливает свет на его роль в регуляции функций этих клеток. Представленные выше результаты позволяют предположить, что экспрессия Siah1 связана с процессами дифференцировки кератиноцитов как эпидермиса, где видна его экспрессия в супрабазальных, дифференцирующихся слоях, так и в фолликуле волоса при кератинизации IRS и в зоне трихиллемной кератинизации.

Различия в локализации Siah1 на разных стадиях цикла ВФ предполагают также участие этого белка в регуляции волосяного цикла. В нескольких публикациях показано изменение уровня экспрессии Siah1 в цикле ВФ (при переходе из стадии телогена в анаген), однако механизмы возможного участия Siah1 в контроле этого процесса остаются неясными. Ранее было выдвинуто предположение о возможной роли Siah1 в регуляции b-catenin через WNT-каскад в ВФ [19, 22], что косвенно указывает на связь Siah1 с циклом ВФ.

Полученные данные подтверждают это предположение.

Характер экспрессии Siah1 в коже мыши и ее придатках

Эпидермис. Экспрессия Siah1 была изучена на ранних этапах постнатального развития. В первый день после рождения белок локализуется во всех слоях эпидермиса и имеет цитоплазматическую локализацию (рис. 3а). Подобный паттерн локализации Siah1 в эпидермисе сохраняется до третьего дня после рождения, а затем детектируется только в супрабазальных слоях эпидермиса, исчезая в базальном слое. При этом интенсивность сигнала увеличивается к гранулярному слою.

Двойное окрашивание на Siah1 и K10 (маркер дифференцировки) выявило схожую локализацию этих двух белков в супрабазальных слоях эпидермиса. В базальном слое экспрессия обоих белков не выявляется (рис. 3б, 3в). Этот паттерн предполагает связь экспрессии Siah1 с процессом дифференцировки кератиноцитов также в постнатальном эпидермисе.

Экспрессия Siah1 в ходе цикла ВФ. Для исследования роли Siah1 в цикле ВФ у мышей линии c57Black был проведен анализ его экспрессии в течение первых 30 дней постнатального развития.

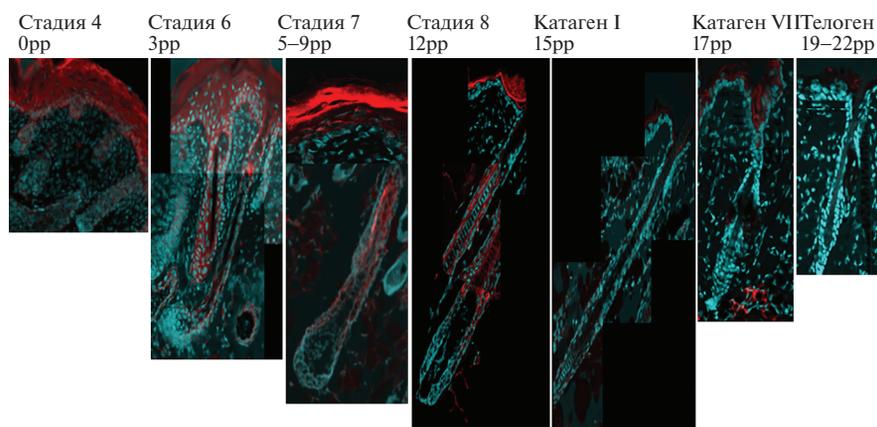


Рис. 4. Локализация Siah1 (красный) в волосных фолликулах мышей в течение первого цикла волосного фолликула. Экспрессия Siah1 наблюдается на стадиях морфогенеза (0–12 день после рождения). Основные места локализации – внутренний и внешний волосные чехлы.

В этот период проходит первый цикл, причем он проходит синхронно для всех ВФ (синхронизированный цикл). Согласно данным [27] были выбраны стадии, за которые фолликул проходит морфогенез (1–14 день постнатального развития), катаген (15–19), телоген (19–24) и анаген (24–42).

В процессе морфогенеза выделяют три основные стадии (индукция, органогенез и клеточная дифференцировка). У новорожденной мыши ВФ находятся на этапе клеточной дифференцировки. В этот период формируются клетки ORS в ответ на сигнал от дермальной папиллы. При этом Siah1 локализуется в закладывающемся IRS. Интересен тот факт, что в этот же период в дермальной папилле экспрессируется Siah2 (рис. 4, стадия 4).

На третий день постнатального развития белок Siah1 сохраняется во IRS, а также присутствует в сформировавшемся ORS и в верхней части луковицы фолликула. В недавно сформировавшемся матриксе Siah1 отсутствует (рис. 4, стадия 6).

Паттерн локализации Siah1 на 5–9 день постнатального развития схож с описанным выше, но при этом появляются популяции Siah1-положительных клеток во внешнем волосном влагалище сразу над линией Аубера, хотя на предыдущих стадиях белок детектировался в ORS на уровне чуть ниже линии Адамса “Б” (рис. 4, стадия 7). На последних стадиях морфогенеза (12–13 день) положительными к Siah1 остаются клетки, находящиеся выше линии Аубера, т.е. клетки, активно дифференцирующиеся (рис. 4, стадия 8). Похожая локализация наблюдается в человеческом фолликуле на стадии анагена (рис. 2а, 2б).

На 15-е сут после рождения фолликул мыши входит в стадию первого катагена. На этой стадии синтез белка Siah1 обнаруживается во всех трех

слоях IRS – в кутикуле и в слоях Хенле и Хаксли (рис. 4, катаген I).

На 17-е сут, соответствующие позднему катагену, белок виден только в воронке ВФ, т.е. в самой дистальной его части (рис. 4, катаген VII). На стадии покоя (телоген) Siah1 не детектируется (рис. 4, телоген). На 30 день постнатального развития фолликул находится на стадии нового анагена (анаген IV), и локализация Siah1 напоминает таковую в анагене волоса человека.

Выявленные паттерны локализации белка Siah1 в ходе цикла ВФ указывают на его возможную роль в контроле этого цикла. Белок обнаруживается в тех участках ВФ, где проходит дифференцировка клеточных популяций различных слоев. Локализация белка в супрабазальном слое ORS в зоне воронки анагенового фолликула, а также в IRS на стадии раннего катагена и в зоне образующегося *club hair* в позднем катагене соответствует зонам так называемой трихиллемной кератини-

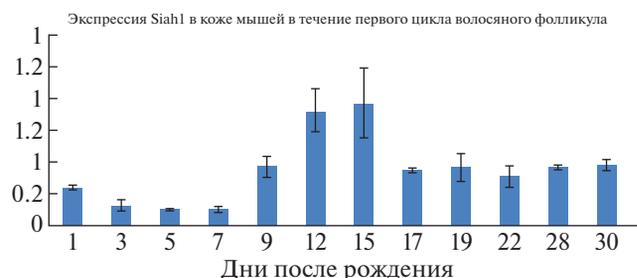


Рис. 5. Результаты ПЦР в реальном времени. Уровень экспрессии Siah1 в коже мышей на разных стадиях цикла ВФ в период первого цикла (0–30 дни постнатального развития). Количество Siah1 нормировано относительно β-actin. Максимум экспрессии наблюдается на 15-й день нормального развития.

зации, в процессе которой происходит активная дифференцировка клеток.

В дополнение к иммунофлуоресценции был проведен анализ изменения уровня экспрессии в коже мышей в период первого цикла ВФ. Результаты ПЦР показали максимум экспрессии *Siah1* на 15-й день постнатального развития – момент начала катагена, когда многие клеточные структуры в волосе начинают деградировать (рис. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В коже млекопитающих белок *Siah1* выявлен в супрабазальных слоях эпидермиса и в структурах ВФ, в которых происходит активная клеточная дифференцировка. Локализация белка в ВФ наиболее выражена в период фазы роста (анаген) и в начале фазы деградации (катаген). Для этих стадий цикла ВФ характерна активная дифференцировка клеток различных слоев фолликула.

Полученные результаты предполагают связь между дифференцировкой кератиноцитов и экспрессией *Siah1* в различных компартментах кожи млекопитающих. Это соответствует выявленной ранее связи *Siah1* с ключевыми регуляторами процесса дифференцировки клеток, такими как регуляторные каскады Notch и WNT, а также с реакцией на эндоплазматический стресс [28] и гипоксию, которая может также являться регулятором дифференцировки. При этом *Siah1* является важным фактором в контроле клеточного ответа на гипоксию через регуляцию стабильности фактора HIF1 α [29, 30]. В дальнейшем планируется выявить конкретную роль *Siah1* в дифференцировке кератиноцитов, а также определить, для какого из перечисленных каскадов-регуляторов дифференцировки *Siah1* играет ключевую роль. В целом это позволит разработать новые методологические подходы к регуляции данных процессов.

Работа выполнена при поддержке НИЦ “Курчатовский институт”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Qi J., Kim H., Scortegagna M., Ronai Z.A. // Cell Biochem. Biophys. 2013. V. 67. P. 1.
2. Hershko A., Ciechanover A. // Annu. Rev. Biochem. 1998. V. 67. P. 425.
3. Frew I.J., Hammond V.E., Dickins R.A. et al. // Mol. Cell. Biol. 2003. V. 23. P. 9150.
4. Hu G., Zhang S., Vidal M. et al. // Genes Dev. 1997. V. 11. P. 2701.
5. Ezratty E.J., Pasolli H., Fuchs E. // JCB. 2016. V. 214. P. 1129.
6. Scortegagna M., Kim H., Li J. et al. // PLOS Gen. 2014. V. 10.
7. Nakayama K., Ronai Z. // Cell Cycle. 2004. V. 3. P. 1345.
8. Della N.G., Senior P.V., Bowtell D.D.L. // Development. 1993. V. 117. P. 1333.
9. Bogdan S., Senkel S., Esser F. et al. // Mech. Dev. 2001. V. 103. P. 61.
10. Carthew R.W., Rubin G.M. // Cell. 1990. V. 63. P. 561.
11. Pi H., Wu H.J., Chien C.T. // Development. 2001. V. 128 (14). P. 2699.
12. Zhou T., Chen Y., Zhao B. et al. // Hereditas. 2020. V. 157. P. 10.
13. Nie Y., Li S., Zheng X. et al. // Front. Physiology. 2018. V. 9. P. 446.
14. Nusse R. // Cell Res. 2005. V. 15. P. 28.
15. Kim B.K., Yoon S.K. // Ann. Derm. 2014. V. 26. P. 79.
16. Hsu Y.C., Pasolli H.A., Fuchs E. // Cell. 2011. V. 144. P. 92.
17. Alonso L., Fuchs E. // Genes Dev. 2003. V. 15. P. 1189.
18. Silva-Vargas V., Lo Celso C., Giangreco A. et al. // Dev. Cell. 2005. V. 9. P. 121.
19. Huntzicker E.G., Oro A.E. // J. Invest. Dermatol. 2008. V. 128. P. 1081.
20. Matsuzawa S., Reed J.C. // Mol. Cell. 2001. V. 7. P. 915.
21. Topol L., Jiang X., Choi H. et al. // J. Cell. Biol. V. 162. P. 899.
22. Liu Z., Yang F., Zhao M. et al. // Sci. Rep. 2018. V. 8. P. 14227.
23. Deng Q., Hou J., Feng L. et al. // Cell Death Dis. 2018. V. 9. P. 1049.
24. Requena L., Sangüeza O. // Cutaneous Adnexal Neoplasms. Cham.: Springer, 2017. P. 409.
25. Niderla-Bielinska J., Jankowska-Stejfer E., Moskalewski S. // Arch. Derm. Res. 2009. V. 301. P. 337.
26. Pinkus H., Iwasaki T., Mishima Y. // J. Anat. 1981. V. 133. P. 19.
27. Müller-Röver S., Handjiski B., van der Veen C. et al. // J. Invest. Dermatol. 2001. V. 117 (1). P. 1523.
28. Sugiura K., Muro Y., Futamura K. et al. // J. Invest. Dermatol. 2009. V. 129. P. 2126.
29. Weir L., Robertson D., Leigh I.M. et al. // Biochim. Biophys. Acta. 2011. V. 1813 (1). P. 60.
30. Yamashita M., Asahara H., Suzuki S., Kubo M. // Int. Immunol. 2017. V. 29. P. 133.