

ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС В РЕГУЛЯЦИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Обзор

© 2019 Е.С. Новоселецкая^{1,2}, О.А. Григорьева¹,
А.Ю. Ефименко^{1,2*}, Н.И. Калинина²

¹ Институт регенеративной медицины, Медицинский научно-образовательный центр,
Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
119991 Москва, Россия; электронная почта: efimenkoan@gmail.com

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
факультет фундаментальной медицины, 119991 Москва, Россия.

Поступила в редакцию 09.11.2018

После доработки 06.12.2018

Принята к публикации 06.12.2018

Белки внеклеточного матрикса (ВКМ) заполняют пространство между клетками в многоклеточных организмах, создавая структуру органов и тканей. Механические свойства ВКМ хорошо изучены. В настоящее время интенсивно исследуется роль отдельных компонентов ВКМ и трехмерных тканеспецифичных матриксов в регуляции функциональной активности клеток, их пролиферации, миграции, приобретении специализированного фенотипа и его поддержании. В данном обзоре рассмотрены основные структурные белки, ферменты и внеклеточные везикулы, входящие в состав ВКМ; приведены данные об участии компонентов ВКМ в регуляции дифференцировки и самоподдержания стволовых клеток; рассмотрены подходы к моделированию микроокружения стволовых клеток с помощью децеллюляризованного ВКМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: внеклеточный матрикс, стволовые клетки, дифференцировка, ниша стволовой клетки, внеклеточные везикулы, децеллюляризация.

DOI: 10.1134/S0320972519030059

ОСНОВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

Если бы многоклеточные организмы состояли из одних лишь плотно упакованных клеток, они представляли бы собой разного размера шары, и только благодаря способности клеток продуцировать внеклеточный матрикс стало возможно появление всего многообразия форм живых существ. Долгое время внеклеточный компонент, или матрикс (от лат. mater – основа), рассматривали исключительно как инертную упаковку, создающую структуру тканей и орга-

нов. Однако такой взгляд начал меняться с открытием интегринов, и в настоящий момент внеклеточный матрикс (ВКМ) считают необходимой составляющей живого организма, определяющей не только функции отдельно взятых клеток, но и согласованную работу ткани в целом.

Молекулярный состав ВКМ в организме постоянно обновляется, начиная с оплодотворения яйцеклетки. У млекопитающих яйцеклетка окружена выраженным матриксом (*zona pellucida*), а при оплодотворении вследствие кортикальной реакции происходит секреция новых матриксных белков, необходимых для последующей имплантации и созревания эмбриона. В дальнейшем реализация программ специализации клеток эмбриона приводит к изменениям состава и морфологии ВКМ, необходимым для формирования таких структур, как трубки, тяжи, пласты и полости. Нокаут генов, кодирующих белки ВКМ, приводит к гибели организма в эмбриональном или раннем постнатальном периодах, а жизнеспособные мутанты страдают от нарушений в скелетных тканях, сердечно-сосудистой и центральной

Принятые сокращения: ВКМ – внеклеточный матрикс; дВКМ – децеллюляризованный ВКМ; ММП – металлопротеиназа; МСК – мезенхимные стромальные клетки; NGN3 – нейрогенин 3 (neurogenin-3); PDX1 – фактор транскрипции поджелудочной железы и желез двенадцатиперстной кишки (pancreatic and duodenal homeobox 1); TAZ – коактиватор транскрипции с PDZ-связывающим мотивом (transcriptional coactivator with PDZ-binding motif); TGF- β – трансформирующий фактор роста бета; YAP (Yes-associated protein) – Yes-ассоциированный белок.

* Адресат для корреспонденции.

нервной системах (суммировано в работе Rozario и DeSimone [1]).

В уже сформированном постнатальном организме ВКМ поддерживает функциональную активность клеток, в т.ч. стволовых клеток. Некий усредненный ВКМ можно представить в виде трехмерной сети, сформированной такими фибриллярными белками, как коллаген, эластин, тенасцины и фибронектин, которая помещена в трехмерный пористый гель, образованный нефибриллярными коллагенами, перлеканом, бигликаном, агрином и другими протеогликанами. В зависимости от ткани соотношение фибрилл и геля, а также плотность фибриллярной сети, величина и распределение пор протеогликанового геля могут значительно меняться. У млекопитающих существуют два типа ВКМ – интерстициальный матрикс и базальная мембрана [2, 3]. В интерстициальном матриксе преобладают фибриллярные белки [4], тогда как базальная мембрана образована преимущественно нефибриллярными белками, формирующими пластины плотного геля [5] (рис. 1).

Состав ВКМ тканеспецифичен, несмотря на сравнительно небольшое количество генов, кодирующих так называемые структурные белки ВКМ. Так, у позвоночных структурные белки ВКМ (коллагены, неколлагеновые гликопротеиды и протеогликаны) являются продуктами

менее 300 генов. Помимо структурных белков, в построении и обновлении матрикса активное участие принимают ферменты, в первую очередь матриксные металлопротеиназы (ММП), обуславливающие полимеризацию и созревание белковых фибрилл, а также протеолиз белков ВКМ [6]. Следует отметить, что под действием различных ферментов происходит высвобождение и активация депонированных в ВКМ факторов роста [7]. Так, в результате активности транслугтаминаз могут образовываться ковалентные связи в белке LTBP, связывающем трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), что приводит к высвобождению активного TGF- β – известного регулятора гомеостаза ВКМ.

Считается, что тканеспецифичность ВКМ обеспечивается благодаря различиям клеточного состава тканей. Однако известно, что клетки сходного фенотипа и функции, выделенные из разных тканей, различаются по профилю экспрессии белков ВКМ. Так, сравнительный протеомный анализ ВКМ, секретированного мезенхимными стромальными клетками (МСК) костного мозга и жировой ткани, показал наличие уникальных наборов белков, продуцируемых каждым типом клеток. Это позволяет предполагать, что тканеспецифичность ВКМ формируется уже в процессах гисто- и органогенеза и впоследствии поддерживается [8].

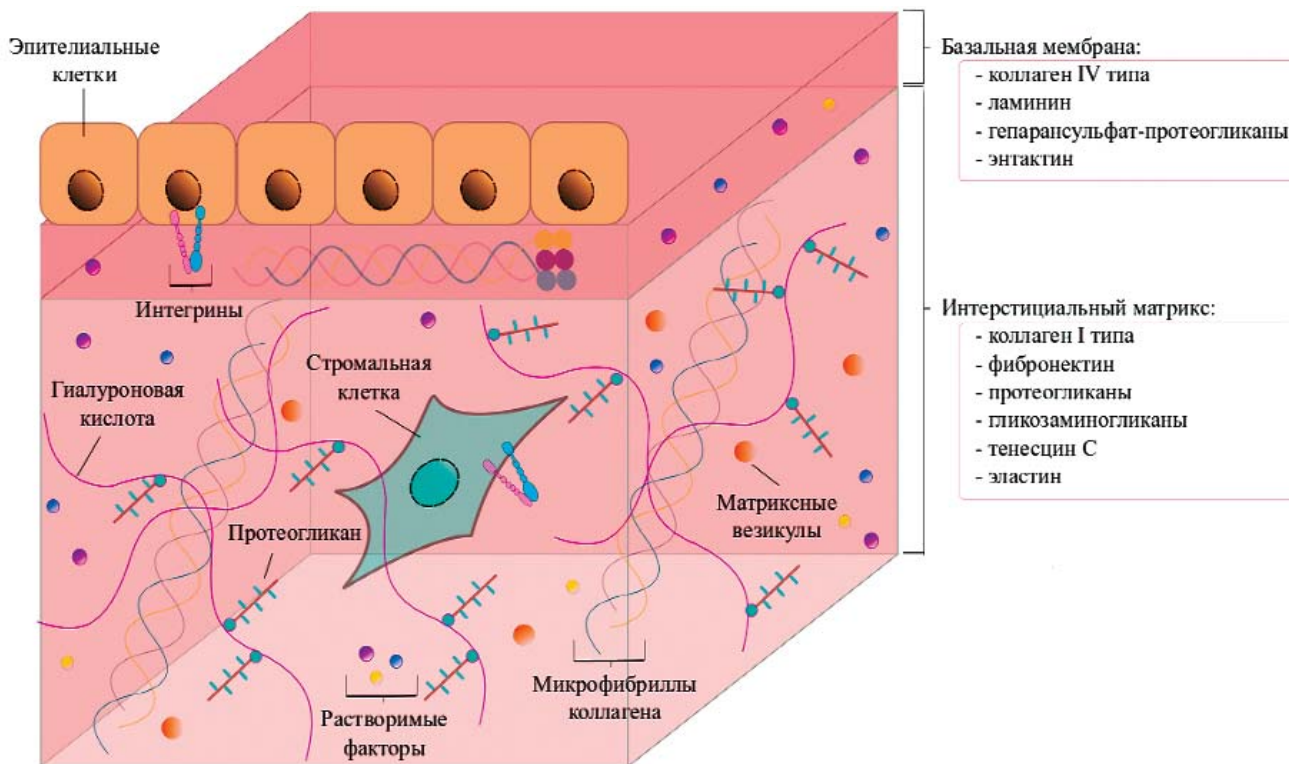


Рис. 1. Структура интерстициального матрикса и базальной мембраны млекопитающих

Данные последних лет убедительно доказывают, что в обновлении и перестройке ВМК, его деградации и минерализации важнейшую роль играют внеклеточные везикулы. Это мембранные везикулы, которые могут происходить из мультивезикулярных телец (экзосомы) или сливаться с поверхностью плазматической мембраны (микровезикулы). В состав внеклеточных везикул входят белки, биоактивные липиды и регуляторные РНК, которыми клетки могут обмениваться друг с другом. В матриксе присутствие внеклеточных везикул связывали с физиологической и патологической минерализацией ВМК [9–11]. В настоящее время показано, что внеклеточные везикулы не только способствуют кальцификации ВМК [12, 13], но и активно участвуют в его ремоделировании. Так, внеклеточные везикулы содержат ферменты, расщепляющие ВМК, включая ММП, гепараназы, гиалуронидазы и т.д. [14], а также сульфатированные и несulfатированные гликозаминогликаны. Более того, в состав мембран внеклеточных везикул могут входить интегрины, что позволяет им взаимодействовать с белками ВМК и распределяться в нем неслучайным образом.

Таким образом, ВМК представляет собой тканеспецифичную сеть белковых полимеров, состав которой определяет его жесткость и упругость, пористость, степень гидратации и способность взаимодействовать с клетками, внеклеточными везикулами и такими биологически активными молекулами, как факторы роста и др. Все эти свойства ВМК обуславливают его способность регулировать активность клеток, в частности стволовых клеток постнатального организма.

ВМК КАК КОМПОНЕНТ НИШИ СТВОЛОВОЙ КЛЕТКИ

Обновление многих тканей организма человека происходит благодаря пролиферации и дифференцировке тканеспецифичных стволовых клеток, которые в тканях располагаются в специализированных «нишах». Понятие «ниша стволовой клетки» впервые было введено в 1978 г. Schofield [15] для гемопоэтических стволовых клеток и в дальнейшем было развито и применено для других типов стволовых клеток [16–19]. Согласно современным представлениям, нишу стволовой клетки следует рассматривать как динамичное микроокружение, которое обеспечивает поддержание стволовых клеток в покое состоянии и активацию их пролиферации и дифференцировки под воздействием внешних сигналов [7, 20, 21].

В микроокружении стволовых клеток были обнаружены многие структурные белки ВМК, включая коллагены, ламинины, фибронектин и протеогликаны, клетки, синтезирующие и разрушающие их [22], а также паракринные факторы, оказывающие влияние на взаимодействие стволовых клеток с матриксом [23].

Критическое значение ВМК в поддержании фенотипа стволовых клеток было установлено с помощью лазерной абляции, после которой уже коммитированные к дифференцировке потомки стволовой клетки заселяли пустую нишу и приобретали фенотип стволовых клеток [24]. Ряд исследований показал, что ВМК способствует дифференцировке стволовых клеток в клетки той ткани, из которой он был выделен. Это доказывает, что ВМК обладает тканеспецифичностью в поддержании определенной ниши для клеток [25]. ВМК обеспечивает адекватное расположение клеток микроокружения, а также их пролиферацию, поляризацию, миграцию, что косвенно определяет дифференцировочный статус стволовой клетки [7].

Какие клетки могут быть источником ВМК, необходимым для стволовых клеток? Наиболее вероятными кандидатами являются клетки стромы, включая фибробласты, миофибробласты и прогениторные стромальные клетки. Однако далеко не все стромальные клетки обнаруживаются в непосредственном микроокружении стволовой клетки, а факторы, определяющие количество ниш стволовых клеток в конкретной ткани, остаются неизвестными. В костном мозге было обнаружено, что в состав ниш гемопоэтических стволовых клеток входят прогениторные стромальные клетки [26]. Это наблюдение позволяет предположить, что микроокружение стволовых клеток в других тканях также формируется именно прогениторными стромальными клетками. Действительно, такие клетки входят в состав микроокружения стволовых клеток волосяного фолликула, а также скелетных мышц [27]. Однако для выяснения роли ВМК, продуцируемого стромальными прогениторными клетками, в регуляции тканеспецифичных стволовых клеток требуются дальнейшие исследования.

Можно выделить несколько основных механизмов влияния белков ВМК на активность стволовых клеток: 1) связывание с рецепторами на поверхности клеток, 2) высвобождение/удержание факторов роста и других биологически активных молекул, 3) депонирование внеклеточных везикул. Прежде всего, клетки взаимодействуют с белками ВМК посредством трансмембранных рецепторов, среди которых наиболее изученными являются интегрины. Это трансмембранные белки I типа, формирующие неко-

валентно связанные гетеродимеры. У млекопитающих обнаружено 18 генов, кодирующих α -субъединицы, и 8 генов, кодирующих β -субъединицы, которые образуют 24 различных гетеродимера. Следует отметить, что β 1- и α V-субъединицы входят в состав 12 и 5 димеров соответственно, в то время как прочие субъединицы встречаются только в одном гетеродимере. Специфичность связывания интегринов определяется обеими субъединицами: все α V-интегрины (α 5 β 1, α 8 β 1, α 11 β 3) связывают трипептид RGD в составе белков ВКМ; интегрин α 4 β 1, α 4 β 7, α 9 β 1, β 2 и α E β 7 взаимодействуют с последовательностью L/I-D/E-V/S/T-P/S в остеопонине и фибронектине; интегрин α -субъединицы которых содержат А-домен (α 1 β 1, α 2 β 1, α 10 β 1 и α 11 β 1), связывают ламинины и коллагены; интегрин α 3 β 1, α 6 β 1, α 7 β 1 и α 6 β 4 также взаимодействуют с ламининами, распознавая иную последовательность, чем субъединицы, содержащие А-домен.

Помимо структурных белков ВКМ, доказанными лигандами интегринов также являются ММП, плазминоген и такие факторы роста, как фактор роста соединительной ткани (CTGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и TGF- β [28]. Взаимодействие интегринов с лигандами приводит к формированию адгезивных контактов, в состав которых входят до 180 белков, включая сами интегрин, белки актинового цитоскелета, а также многие ферменты, участвующие в инициации передачи сигнала в ядро клетки [29]. На важность взаимодействия интегринов с ВКМ в регуляции активности стволовых клеток указывает, например, тот факт, что некоторые интегрин выполняют функцию маркерных белков, определяющих иммунофенотип стволовых клеток. Так, α 6-субъединица интегринов является маркерным белком нейтральных, эмбриональных и гематopoэтических клеток. Более того, дифференцировка эмбриональных стволовых клеток сопровождается переключением экспрессии сплайс-изоформ этой субъединицы [30].

Экспрессия интегринов необходима для направленной миграции стволовых клеток, удержания их в нише, регуляции их пролиферации и дифференцировки. Так, поддержание стволовых клеток в недифференцированном состоянии, в первую очередь в эпителиальных нишах, напрямую опосредовано локальным влиянием белков базальной мембраны, преимущественно ламининов [31, 32]. Потеря контакта с базальной мембраной при асимметричном делении стволовой клетки приводит к индукции дифференцировки одной из ее дочерних клеток. Характерными примерами этих процессов являются

запуск дифференцировки эпидермальных стволовых клеток [32, 33] и асимметричное деление в нише сателлитных клеток скелетных мышц [34]. Белки ВКМ стимулируют активацию стволовых клеток эпителия молочных желез, клональную экспансию клеток-предшественников и рост альвеол посредством связывания с α V β 3-интегрином [35]. Молекулы ВКМ модулируют поддержание и дифференцировку ниши нервных стволовых клеток, а также влияют на миграцию малодифференцированных клеток данной ниши [36]. Gu et al. показали, что ВКМ, продуцируемый шванновскими клетками, может стимулировать рост аксонов и нейронов спинального ганглия *in vitro* [37]. Saghatelian et al. продемонстрировали экспрессию теназина-R в обонятельной луковице, где он способствует откреплению и радиальной миграции нейрогенных предшественников [38].

ВКМ имеет значение не только для регуляции миграции клеток, симметричности их деления, но и для распространения механических воздействий по ткани. Так, модуль и вектор распространения механических напряжений регулирует поведение сателлитных клеток скелетных мышц [39]. Клетки способны распознавать механические сигналы и изменения эластичности ВКМ. Наиболее изученным механизмом механорецепции является интегрин-зависимая сборка фокальных контактов, которая приводит к перестройке цитоскелета и активации Rho-GTPазы. Сборка актиновых филаментов может напрямую влиять на транскрипцию генов посредством активации белков ядерной оболочки неспринов, которые передают сигнал на ламин А, расположенный в непосредственной близости от внутренней ядерной мембраны. Ламин А, в свою очередь, взаимодействует с ДНК, регулируя экспрессию генов. Так, увеличение экспрессии ламин А опосредует индукцию остеогенной дифференцировки МСК в ответ на увеличение жесткости ВКМ [40]. Кроме того, Rho-GTPаза может вызывать активацию внутриклеточного сигнального пути, опосредованного белками каскада Hippo, YAP (Yes-associated protein) и TAZ (transcriptional coactivator with PDZ-binding motif). YAP и TAZ регулируют дифференцировку стволовых клеток в ответ на изменение механических свойств ВКМ и активируют пролиферацию стволовых клеток эпителия кишечника, которые начинают дифференцироваться на более эластичных субстратах [41]. В недавно опубликованной статье Mamidi et al. (2018) показана ключевая роль ВКМ в определении направления дифференцировки бипотентных прогениторных клеток поджелудочной железы через взаимодействие компонентов сигнальной

оси « α V-интегрин – F-актин – YAP1– Notch» (рис. 2) [42]. Помимо интегринов и комплексов фокальных контактов в качестве механорецепторов могут выступать ионные каналы, семидоменные рецепторы, липидные плоты и гликокаликс. Теоретически любой белок (мультибелковый комплекс) плазматической мембраны может участвовать в восприятии сигналов об изменениях механических свойств ВКМ.

В нишах стволовых клеток ВКМ формирует микроанатомические компартменты и обуславливает их разграничение. Так, базальная мембрана может ограничивать миграцию клеток и диффузию растворимых факторов, создавая локальную асимметрию в распределении регуляторных сигналов [31]. Определенные факторы роста могут удерживаться в отдельных микрокомпартаментах при гликозилировании ВКМ, формируя градиент по отношению к стволовой клетке [43]. Многие другие молекулы также могут быть депонированы в матриксе, при этом высвобождение и функционирование этих иммобилизованных факторов происходит при протеолитическом расщеплении ВКМ в процессе ремоделирования ткани при морфогенезе и заживлении после повреждения [7]. Кроме того, сами белки ВКМ могут являться источниками коротких пептидов, которые участвуют в регуляции миграции и дифференцировки клеток сосудистой стенки.

Важную роль в ВКМ-опосредованном влиянии на дифференцировку стволовых клеток может играть соотношение разных изоформ белка в окружении клеток. Так, сдвиг соотношения ламинина-332 и ламинина-511 в нише эпидермальной стволовой клетки приводит к подавлению BMP-сигнализации и активации TGF- β - и Wnt-зависимых сигнальных путей, что, в свою очередь, запускает дифференцировку [44]. Кроме того, ламинин-332, секретируемый при заживлении раны и развитии волосяного фолликула, подвергается специфическому протеолитическому расщеплению, которое имеет решающее значение для миграции кератиноцитов [45].

Примером влияния состава и строения ВКМ на судьбу стволовых клеток может служить крипта эпителиальных стволовых клеток лимба глаза. Состав белковых компонентов базальной мембраны лимба и роговицы определяет ориентацию веретена деления лимбальных стволовых клеток, а также дальнейшую миграцию и дифференцировку их дочерних клеток (рис. 3). Более того, ВКМ лимба может вызывать дифференцировку стволовых клеток волосяного фолликула в клетки эпителия роговицы [46].

Возможным механизмом опосредованного влияния ВКМ на дифференцировку стволовых клеток является презентация внеклеточных везикул, которые также могут быть заякоренными

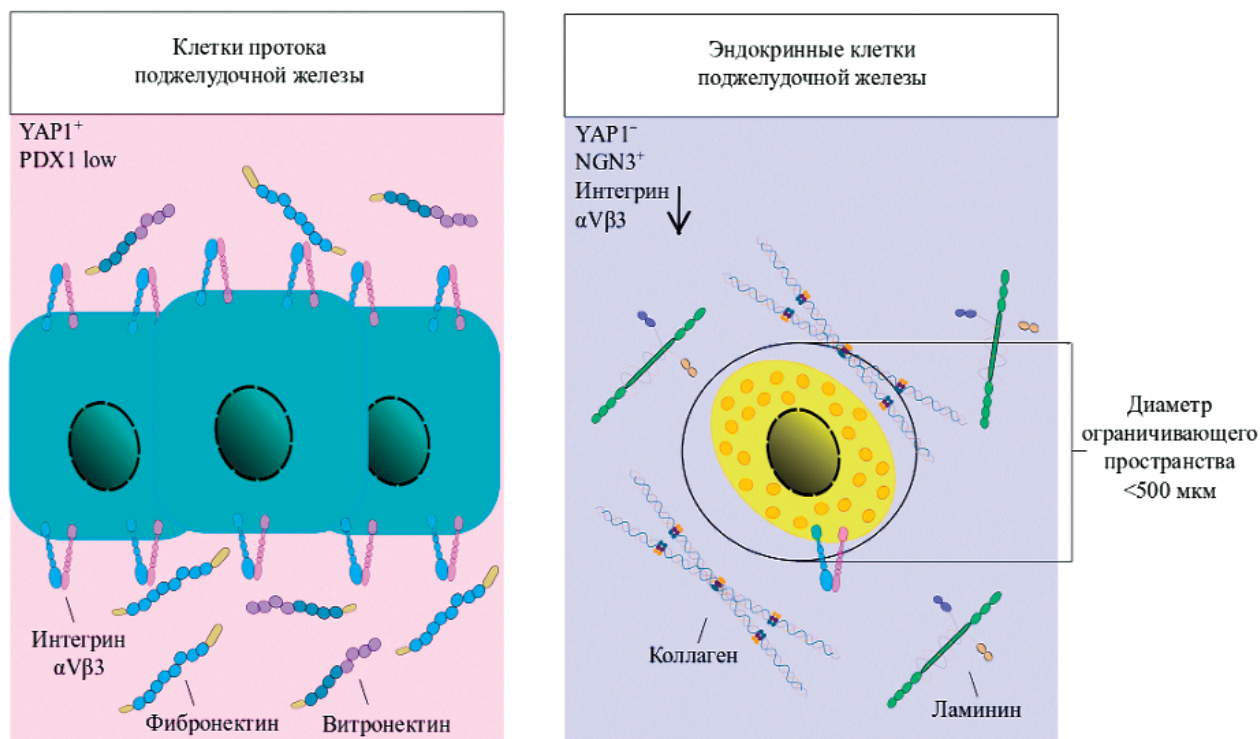


Рис. 2. Выбор направления дифференцировки прогениторных клеток поджелудочной железы мыши в эндокринные клетки или клетки протоков в зависимости от состава и механических свойств внеклеточного матрикса

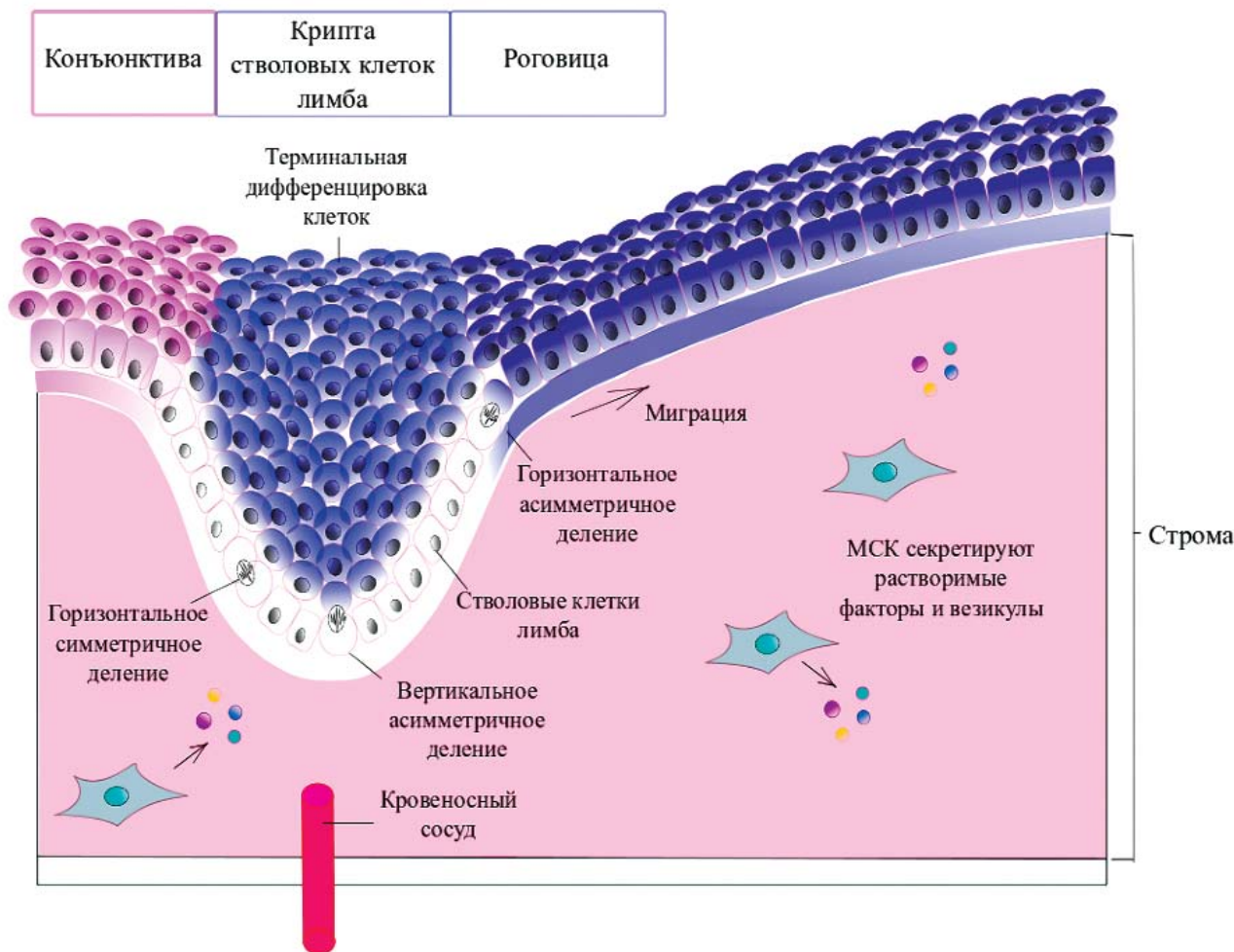


Рис. 3. Роль состава и структуры внеклеточного матрикса в регуляции пролиферации и дифференцировки лимбальных стволовых клеток человека

в матриксе, прежде всего, благодаря присутствию интегринов в составе их мембран. Таргетное связывание внеклеточных везикул с клетками-реципиентами (например, через взаимодействие фосфатидилсерина с его рецептором на поверхности клеток) приводит к активации макропиноцитоза и внутриклеточной сигнализации через тирозинкиназные пути. Важно отметить, что распределение внеклеточных везикул в ВКМ может создавать локальный градиент такого важного для контроля дифференцировки клеток фактора, как Wnt, перенос которого между клетками опосредован внеклеточными везикулами [47]. Другие факторы роста, включая фактор некроза опухолей (TNF), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов (FGF), и их рецепторы также входят в состав внеклеточных везикул и могут быть депонированы во ВКМ. Кроме того, ММП, переносимые внеклеточными везикулами, потенциально опосредуют деградацию ВКМ и высво-

бождение депонированных в нем факторов. Стволовые и окружающие их клетки способны обмениваться внеклеточными везикулами, что приводит к переносу между ними регуляторных и матричных РНК и перепрограммированию клеток. Например, стволовые клетки опухолей с помощью внеклеточных везикул могут «подготавливать» стромальное микроокружение и формировать удаленные метастатические ниши. Неясно, однако, происходит ли такой «перенос ниши» для тканеспецифических стволовых клеток. ВКМ также контролирует продукцию участвующих в регуляции миграции клеток внеклеточных везикул (миграсом), в частности, связываясь с интегринами на поверхности клеток.

Белки ВКМ и внеклеточные везикулы влияют на дифференцировку стволовых клеток, усиливая или ингибируя воздействие друг друга на клетки. Так, сочетание ВКМ, специфичного для остеобластов или адипоцитов, с внеклеточными везикулами, выделенными из этих клеток, быст-

рее активировало экспрессию маркерных генов в МСК по сравнению с ВКМ или внеклеточными везикулами, использованными по отдельности. Более того, культивирование МСК на адипоцитарном ВКМ в присутствии внеклеточных везикул остеобластов индуцировало экспрессию маркерных генов остеобластов, а культивирование на ВКМ остеобластов в присутствии внеклеточных везикул адипоцитов — экспрессию адипоцитарных генов. Эти данные указывают на то, что внеклеточные везикулы могут ингибировать воздействие тканеспецифичного ВКМ [48].

Таким образом, как состав, так и физические свойства ВКМ влияют на самоподдержание, пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток. Это доказывает, что ВКМ является незаменимым участником формирования ниш стволовых клеток и поддержания их функционирования. Однако механизмы влияния ВКМ на активность стволовых клеток при обновлении и восстановлении тканей остаются еще малоизученными.

МОДЕЛИРОВАНИЕ МИКРООКРУЖЕНИЯ КЛЕТОК С ПОМОЩЬЮ ВКМ И ЕГО КОМПОНЕНТОВ

В настоящий момент используется несколько подходов к исследованию и моделированию ВКМ как компонента микроокружения стволовых клеток. Во многих работах изучается влияние отдельных компонентов ВКМ или их комбинаций на клетки в культуре. Например, культивирование клеток, иммобилизованных в гидрогеле, используется для исследования влияния протеогликанов. При таком подходе клетка оказывается заключенной в полимерную сеть гидрогеля, которая позволяет пропускать различные вещества для создания определенного фенотипа у аллогенных или аутологичных клеток [49].

Первые попытки моделирования микроокружения клеток *ex vivo* были предприняты при оптимизации условий культивирования ряда клеточных линий с помощью витронектина, ламинина-111 или смеси ламининов, выделенных из плаценты [50, 51]. Условия воссоздания микроокружения часто связывают с такими свойствами ВКМ, как топография поверхности (прежде всего распределение участков связывания интегринов и неинтегриновых рецепторов), жесткость, химическая модификация различными биоактивными факторами [21, 49, 52]. Однако к значительным успехам в понимании функ-

ционирования ниши стволовых клеток и микроокружения клеток данный подход не привел.

Неоднократно были предприняты попытки изучения влияния компонентов ВКМ на клетки в модельных системах, в т.ч. отечественными учеными (Г.П. Пинаев с соавт.). Так, МСК костного мозга, а также первичные клетки, выделенные из хряща, были высажены на покрытия из коллагена, фибронектина или ламинина [53]. Было продемонстрировано, что клетки на каждом покрытии имели разную морфологию. Кроме того, сравнение одного из компонентов ВКМ (коллагена I типа или фибронектина) с ВКМ, полученным из клеточного пласта МСК, продемонстрировало значимую достоверную разницу в преимуществе функциональных эффектов ВКМ [54, 55].

Для изучения влияния ВКМ на стволовые клетки используется также метод микропаттерновых островков, который позволяет распределить отдельные компоненты или паттерны ВКМ определенных форм и размеров на покровном стекле, а также обеспечивает селективную адгезию клеток в исследуемой области. Микропаттерновые островки могут использоваться для культивирования одиночных клеток, а также для изучения специфических способов регуляции поведения стволовых клеток. Так, эпидермальные стволовые клетки, культивируемые на самых маленьких островках, с большей вероятностью дифференцируются, чем клетки с большей свободой распространения, что позволяет установить влияние отдельных характеристик ВКМ на результат дифференцировки [56].

Несмотря на огромный спектр используемых подходов к моделированию ВКМ *ex vivo*, большинство из них воспроизводят только отдельные аспекты влияния компонентов ВКМ на клетки и мало приближены к естественным условиям клеточного микроокружения в первую очередь из-за сложности воссоздания всего комплекса макромолекул, содержащихся в ВКМ, включая депонированные в нем факторы роста, внеклеточные везикулы и другие биоактивные компоненты. Перспективным подходом для решения этой проблемы, в т.ч. для моделирования ниши стволовой клетки, является получение тканеспецифичного ВКМ с помощью децеллюляризации сформированной клетками многослойной пластинки (клеточного пласта), ткани или тканеинженерной конструкции. Такой децеллюляризованный ВКМ (дВКМ) во многом сохраняет состав и структуру исходного матрикса, включая дополнительные компоненты, и создает необходимое микроокружение для активности клеток, которые будут контактировать с дВКМ *in vitro* или *in vivo*. Эти преимущест-

ва могут помочь преодолеть один из важнейших недостатков синтетических полимеров — отсутствие сигналов распознавания клеток, а также обеспечить тканеспецифичный шаблон с естественной микроструктурой, способствующей естественному формированию новых тканей [57].

Матрицы с уникальными физико-химическими свойствами, сформированные клетками различных линий (например, фибробластами кожи, астроцитами и МСК), были использованы в ряде биологических и медицинских исследований [58–61]. Децеллюляризация этих клеточных матриц позволяет получать аутологичные конструкции из стволовых или дифференцированных клеток [62]. Большинство работ проводили с использованием МСК, т.к. было показано, что в секретоме этих клеток широко представлены структурные белки ВКМ и модифицирующие их ферменты [63, 64], а также была экспериментально подтверждена их способность секретировать, депонировать и организовывать свой ВКМ [65].

В ряде работ изучалось влияние дВКМ на дифференцировку МСК в хондрогенном, остеогенном и адипогенном направлениях. Исследование дифференцировки МСК костного мозга человека при культивировании на дВКМ, полученном из этих же клеток, в сравнении с пластиком показало значительное усиление индуцированной дифференцировки в остеогенном и адипогенном направлениях при культивировании на дВКМ [66]. Продемонстрировано, что способность МСК старых мышей к остеогенной дифференцировке, снижающаяся в результате старения, может быть восстановлена, если их культивировать на дВКМ, полученном из МСК молодых особей [67]. Данное явление также было выявлено при культивировании МСК, выделенных из костного мозга взрослого человека, на дВКМ, полученном из МСК костного мозга эмбриона человека. При выделении клеток и последующем культивировании на дВКМ наблюдали большее количество клеток, культивирование на матриксе также ускоряло дифференцировку МСК в остеогенном и адипогенном направлениях [68]. Таким образом, ВКМ, выделенный из МСК, можно использовать для поддержания функциональных свойств самих МСК.

Приведенные выше примеры поддержания мультипотентности стволовых клеток и активации их дифференцировки [56, 66, 67] характеризуют дВКМ, продуцируемый МСК человека,

как новый перспективный биоматериал для управления регенеративными процессами. При этом дВКМ обладает также значительным ангиогенным потенциалом, что было показано в экспериментах по привлечению эндотелиальных клеток, их адгезии и активации формирования трубчатых структур [69]. Кроме того, создание биоматериала из ВКМ на разных стадиях дифференцировки может помочь в оценке влияния микроокружения взрослого организма на стволовые клетки в нише [70].

Таким образом, ВКМ является одним из ключевых компонентов микроокружения стволовых клеток и играет важную роль в регуляции их самоподдержания и дифференцировки. Механизмы влияния ВКМ и отдельных макромолекул в его составе на различные типы стволовых и прогениторных клеток активно изучаются. На основе результатов этих исследований в настоящее время разрабатываются подходы к созданию наиболее приближенных к естественным условиям культивирования клеток для поддержания их нормального функционирования, в т.ч. за счет использования отдельных белков или сложного комплекса макромолекул, содержащихся в ВКМ. Среди последних используемых подходов наиболее перспективным представляется децеллюляризация тканей или тканеинженерных конструкций, состоящих из клеток, которые способны продуцировать компоненты ВКМ, необходимые для поддержания «стволовости» и регуляции дифференцировки стволовых и прогениторных клеток. Однако для выяснения молекулярных механизмов взаимодействия стволовых клеток с ВКМ и установления роли отдельных компонентов ВКМ в этих процессах необходимы дальнейшие исследования.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 14-15-00439; исследование роли внеклеточных везикул и взаимодействия ВКМ с МСК) и Минобрнауки России (грант № МК-2422.2017.7; использование децеллюляризации для изучения роли ВКМ).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Rozario, T., and DeSimone, D.W. (2010) The extracellular matrix in development and morphogenesis: a dynamic view, *Dev. Biol.*, **341**, 126–140, doi: 10.1016/j.ydbio.2009.10.026.
- Chen, F.M., and Liu, X. (2016) Advancing biomaterials of human origin for tissue engineering, *Prog. Polym. Sci.*, **53**, 86–168, doi: 10.1016/j.progpolymsci.2015.02.004.
- Yi, S., Ding, F., Gong, L., and Gu, X. (2017) Extracellular matrix scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine, *Curr. Stem Cell Res. Ther.*, **12**, 233–246, doi: 10.2174/1574888X11666160905092513.
- Egeblad, M., Rasch, M.G., and Weaver, V.M. (2010) Dynamic interplay between the collagen scaffold and tumor evolution, *Curr. Opin. Cell Biol.*, **22**, 697–706, doi: 10.1016/j.ceb.2010.08.015.
- Yurchenco, P.D. (2011) Basement membranes: cell scaffolding and signaling platforms, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **3**, a004911, doi: 10.1101/cshperspect.a004911.
- Naba, A., Clauser, K.R., Ding, H., Whittaker, C.A., Carr, S.A., and Hynes, R.O. (2016) The extracellular matrix: tools and insights for the «omics» era, *Matrix Biol.*, **49**, 10–24, doi: 10.1016/j.matbio.2015.06.003.
- Gattazzo, F., Urciuolo, A., and Bonaldo, P. (2014) Extracellular matrix: a dynamic microenvironment for stem cell niche, *Biochim. Biophys. Acta*, **1840**, 2506–2519, doi: 10.1016/j.bbagen.2014.01.010.
- Ragelle, H., Naba, A., Larson, B.L., Zhou, F., Prijic, M., Whittaker, C.A., Rosario, A.D., Langer, R., Hynes, R.O., and Anderson, D.G. (2017) Comprehensive proteomic characterization of stem cell-derived extracellular matrices, *Biomaterials*, **128**, 147–159, doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.03.008.
- Anderson, H.C. (1967) Electron microscopic studies of induced cartilage development and calcification, *J. Cell Biol.*, **35**, 81–101, doi: 10.1083/jcb.35.1.81.
- Bonucci, E. (1967) Fine structure of early cartilage calcification, *J. Ultrastruct. Res.*, **20**, 33–50, doi: 10.1016/S0022-5320(67)80034-0.
- Yanez-Mo, M., Siljander, P.R.M., Andreu, Z., Bedina Zavec, A., Borrás, F.E., Buzas, E.I., Buzas, K., Casal, E., Cappello, F., Carvalho, J., Colas, E., Cordeiro-da Silva, A., Fais, S., Falcon-Perez, J.M., Ghobrial, I.M., Giebel, B., Gimona, M., Graner, M., Gursel, I., Gursel, M., Heegaard, N.H.H., Hendrix, A., Kierulf, P., Kokubun, K., Kosanovic, M., Kralj-Iglic, V., Kramer-Albers, E.-M., Laitinen, S., Lasser, C., Lener, T., Ligeti, E., Line, A., Lipps, G., Llorente, A., Lotvall, J., Mancek-Keber, M., Marcilla, A., Mittelbrunn, M., Nazarenko, I., Nolte-'t Hoen, E.N.M., Nyman, T.A., O'Driscoll, L., Olivan, M., Oliveira, C., Pallinger, E., del Portillo, H.A., Reventos, J., Rigau, M., Rohde, E., Sammar, M., Sanchez-Madrid, F., Santarem, N., Schallmoser, K., Ostenfeld, M.S., Stoorvogel, W., Stukelj, R., van der Grein, S.G., Vasconcelos, M.H., Wauben, M.H.M., and Colas, E. (2015) Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions, *J. Extracell. Vesicles*, **4**, 27066, doi: 10.3402/jev.v4.27066.
- Kapustin, A., Davies, J.D., Reynolds, J.L., McNair, R., Jones, G.T., Sidibe, A., Schurgers, L.J., Skepper, J.N., Proudfoot, D., Mayr, M., and Shanahan, C.M. (2011) Calcium regulates key components of vascular smooth muscle cell-derived matrix vesicles to enhance mineralization, *Circ. Res.*, **109**, e1–e12, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.238808.
- Wang, X., Omar, O., Vazirisani, F., Thomsen, P., and Ekstrom, K. (2018) Mesenchymal stem cell-derived exosomes have altered microRNA profiles and induce osteogenic differentiation depending on the stage of differentiation, *PLoS One*, **13**, e0193059, doi: 10.1371/journal.pone.0193059.
- Nawaz, M., Shah, N., Zanetti, B., Maugeri, M., Silvestre, R., Fatima, F., Neder, L., and Valadi, H. (2018) Extracellular vesicles and matrix remodeling enzymes: the emerging roles in extracellular matrix remodeling, progression of diseases and tissue repair, *Cells*, **7**, 167, doi: 10.3390/cells7100167.
- Schofield, R. (1978) The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell, *Blood Cells*, **4**, 7–25.
- Mashinchan, O., Pisconti, A., Le Moal, E., and Bentzinger, C.F. (2018) The muscle stem cell niche in health and disease, *Curr. Top. Dev. Biol.*, **126**, 23–65, doi: 10.1016/bs.ctdb.2017.08.003.
- Spit, M., Koo, B.K., and Maurice, M.M. (2018) Tales from the crypt: intestinal niche signals in tissue renewal, plasticity and cancer, *Open Biol.*, **8**, 180120, doi: 10.1098/rsob.180120.
- Guo, P., Sun, H., Zhang, Y., Tighe, S., Chen, S., Su, C.W., Liu, Y., Zhao, H., Hu, M., and Zhu, Y. (2018) Limbal niche cells are a potent resource of adult mesenchymal progenitors, *J. Cell Mol. Med.*, **22**, 3315–3322, doi: 10.1111/jcmm.13635.
- Matarredona, E.R., Talaveron, R., and Pastor, A.M. (2018) Interactions between neural progenitor cells and microglia in the subventricular zone: physiological implications in the neurogenic niche and after implantation in the injured brain, *Front. Cell Neurosci.*, **12**, 268, doi: 10.3389/fncel.2018.00268.
- Нимирицкий П.П., Сагарадзе Г.Д., Ефименко А.Ю., Макаревич П.И., Ткачук В.А. (2018) Ниша стволовой клетки, *Цитология*, **60**, 575–586, doi: 10.31116/tsitol.2018.08.01.
- Donnelly, H., Salmeron-Sanchez, M., and Dalby, M.J. (2018) Designing stem cell niches for differentiation and self-renewal, *J. R. Soc. Interface*, **15**, 20180388, doi: 10.1098/rsif.2018.0388.
- Omelyanenko, N.P., and Karpov, I.N. (2017) Patterns of cell–matrix interactions during formation the distraction bone regenerates, *Bull. Exp. Biol. Med.*, **163**, 510–514, doi: 10.1007/s10517-017-3840-9.
- Muncie, J.M., and Weaver, V.M. (2018) The physical and biochemical properties of the extracellular matrix regulate cell fate, *Curr. Top. Dev. Biol.*, **130**, 1–37, doi: 10.1016/bs.ctdb.2018.02.002.
- Chermnykh, E., Kalabusheva, E., and Vorotelyak, E. (2018) Extracellular matrix as a regulator of epidermal stem cell fate, *Int. J. Mol. Sci.*, **19**, 1003, doi: 10.3390/ijms19041003.
- Agmon, G., and Christman, K.L. (2016) Controlling stem cell behavior with decellularized extracellular matrix scaffolds, *Curr. Opin. Solid. State Mater. Sci.*, **20**, 193–201, doi: 10.1016/j.cossms.2016.02.001.
- Mendez-Ferrer, S., Michurina, T.V., Ferraro, F., Mazzloom, A.R., MacArthur, B.D., Lira, S.A., Scadden, D.T., Ma'ayan, A., Enikolopov, G.N., and Frenette, P.S. (2010) Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche, *Nature*, **466**, 829–834, doi: 10.1038/nature09262.
- Kfoury, Y., and Scadden, D.T. (2015) Mesenchymal cell contributions to the stem cell niche, *Cell Stem Cell*, **16**, 239–253, doi: 10.1016/j.stem.2015.02.019.
- Humphries, J.D., Byron, A., and Humphries, M.J. (2006) Integrin ligands at a glance, *J. Cell Sci.*, **119**, 3901–3903, doi: 10.1242/jcs.03098.
- Geiger, T., and Zaidel-Bar, R. (2012) Opening the floodgates: proteomics and the integrin adhesome, *Curr. Opin. Cell Biol.*, **24**, 562–568, doi: 10.1016/j.ceb.2012.05.004.

30. Zhou, Z., Qu, J., He, L., Peng, H., Chen, P., and Zhou, Y. (2018) $\alpha 6$ -Integrin alternative splicing: distinct cytoplasmic variants in stem cell fate specification and niche interaction, *Stem Cell Res. Ther.*, **9**, 122, doi: 10.1186/s13287-018-0868-3.
31. Fujiwara, H., Ferreira, M., Donati, G., Marciano, D.K., Linton, J.M., Sato, Y., Hartner, A., Sekiguchi, K., Reichardt, L.F., and Watt, F.M. (2011) The basement membrane of hair follicle stem cells is a muscle cell niche, *Cell*, **144**, 577–589, doi: 10.1016/j.cell.2011.01.014.
32. Yamada, T., Hasegawa, S., Miyachi, K., Date, Y., Inoue, Y., Yagami, A., Arima, M., Iwata, Y., Yamamoto, N., Nakata, S., Matsunaga, K., Sugiura, K., and Akamatsu, H. (2018) Laminin-332 regulates differentiation of human interfollicular epidermal stem cells, *Mech. Ageing Dev.*, **171**, 37–46, doi: 10.1016/j.mad.2018.03.007.
33. Elbediwy, A., Vincent-Mistiaen, Z.I., and Thompson, B.J. (2016) YAP and TAZ in epithelial stem cells: a sensor for cell polarity, mechanical forces and tissue damage, *Bioessays*, **38**, 644–653, doi: 10.1002/bies.201600037.
34. Kuang, S., Kuroda, K., Le Grand, F., and Rudnicki, M.A. (2007) Asymmetric self-renewal and commitment of satellite stem cells in muscle, *Cell*, **129**, 999–1010, doi: 10.1016/j.cell.2007.03.044.
35. Desgrosellier, S., Lesperance, J., Seguin, L., Gozo, M., Kato, S., Franovic, A., Yebra, M., Shattil, S.J., and Cheshresh, D.A. (2014) Integrin $\alpha\beta 3$ drives Slug activation and stemness in the pregnant and neoplastic mammary gland, *Dev. Cell*, **30**, 295–308, doi: 10.1016/j.devcel.2014.06.005.
36. Barros, C.S., Franco, S.J., and Muller, U. (2011) Extracellular matrix: functions in the nervous system, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **3**, a005108, doi: 10.1101/cshperspect.a005108.
37. Gu, Y., Zhu, J., Xue, C., Li, Z., Ding, F., Yang, Y., and Gu, X. (2014) Chitosan/silk fibroin-based, Schwann cell-derived extracellular matrix-modified scaffolds for bridging rat sciatic nerve gaps, *Biomaterials*, **35**, 2253–2263, doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.11.087.
38. Saghatelian, A., De Chevigny, A., Schachner, M., and Lledo, P.M. (2004) Tenascin-R mediates activity-dependent recruitment of neuroblasts in the adult mouse forebrain, *Nat. Neurosci.*, **7**, 347, doi: 10.1038/nn1211.
39. Gilbert, P.M., Havenstrite, K.L., Magnusson, K.E.G., Sacco, A., Leonardi, N.A., Kraft, P., Nguyen, N.K., Thrun, S., Lutolf, M.P., and Blau, H.M. (2010) Substrate elasticity regulates skeletal muscle stem cell self-renewal in culture, *Science*, **329**, 1078–1081, doi: 10.1126/science.1191035.
40. Swift, J., Ivanovska, I.L., Buxboim, A., Harada, T., Dingal, P.D.P., Pinter, J., Pajeroski, J.D., Spinler, K.R., Shin, J.-W., Tewari, M., Rehfeldt, F., Speicher, D.W., and Rehfeldt, F. (2013) Nuclear lamin-A scales with tissue stiffness and enhances matrix-directed differentiation, *Science*, **341**, 1240104, doi: 10.1126/science.1240104.
41. Meran, L., Baulies, A., and Li, V.S. (2017) Intestinal stem cell niche: the extracellular matrix and cellular components, *Stem Cells Int.*, **2017**, 7970385, doi: 10.1155/2017/7970385.
42. Mamidi, A., Prawiro, C., Seymour, P.A., de Lichtenberg, K.H., Jackson, A., Serup, P., and Semb, H. (2018) Mechanosignalling via integrins directs fate decisions of pancreatic progenitors, *Nature*, **564**, 114–118, doi: 10.1038/s41586-018-0762-2.
43. Brizzi, M.F., Tarone, G., and Defilippi, P. (2012) Extracellular matrix, integrins, and growth factors as tailors of the stem cell niche, *Curr. Opin. Cell Biol.*, **24**, 645–651, doi: 10.1016/j.ceb.2012.07.001.
44. Ahmed, M., and French-Constant, C. (2016) Extracellular matrix regulation of stem cell behavior, *Curr. Stem Cell Rep.*, **2**, 197–206, doi: 10.1007/s40778-016-0056-2.
45. Sugawara, K., Tsuruta, D., Ishii, M., Jones, J.C., and Kobayashi, H. (2008) Laminin-332 and -511 in skin, *Exp. Dermatol.*, **17**, 473–480, doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00721.x.
46. Nowell, C.S., and Rattke, F. (2017) Corneal epithelial stem cells and their niche at a glance, *J. Cell Sci.*, **130**, 1021–1025, doi: 10.1242/jcs.198119.
47. Shapiro, I.M., Landis, W.J., and Risbud, M.V. (2015) Matrix vesicles: are they anchored exosomes? *Bone*, **79**, 29–36, doi: 10.1016/j.bone.2015.05.013.
48. Narayanan, K., Kumar, S., Padmanabhan, P., Gulyas, B., Wan, A.C., and Rajendran, V.M. (2018) Lineage-specific exosomes could override extracellular matrix mediated human mesenchymal stem cell differentiation, *Biomaterials*, **182**, 312–322, doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.08.027.
49. Thomas, D., O'Brien, T., and Pandit, A. (2018) Toward customized extracellular niche engineering: progress in cell-entrapment technologies, *Adv. Mat.*, **30**, 1703948, doi: 10.1002/adma.201703948.
50. Klebe, R.J. (1974) Isolation of a collagen-dependent cell attachment factor, *Nature*, **250**, 248–251, doi: 10.1038/250248a0.
51. Timpl, R., Rohde, H., Robey, P.G., Rennard, S.I., Foidart, J.M., and Martin, G.R. (1979) Laminin – a glycoprotein from basement membranes, *J. Biol. Chem.*, **254**, 9933–9937, doi: 114518.
52. Takebayashi, T., Horii, T., Denno, H., Nakamachi, N., Otomo, K., Kitamura, S., Miyamoto, K., Horiuchi, T., and Ohta, Y. (2013) Human mesenchymal stem cells differentiate to epithelial cells when cultured on thick collagen gel, *Biomed. Mater. Eng.*, **23**, 143–153, doi: 10.3233/BME-120739.
53. Sachenberg, E.I., Nikolaenko, N.N., and Pinaev, G.P. (2015) Spreading and actin cytoskeleton organization of cartilage and bone marrow stromal cells cocultured on various extracellular matrix proteins, *Cell Tissue Biol.*, **9**, 1–8, doi: 10.1134/S1990519X15010083.
54. Chen, X.D., Dusevich, V., Feng, J.Q., Manolagas, S.C., and Jilka, R.L. (2007) Extracellular matrix made by bone marrow cells facilitates expansion of marrow-derived mesenchymal progenitor cells and prevents their differentiation into osteoblasts, *J. Bone Miner. Res.*, **22**, 1943–1956, doi: 10.1359/jbmr.070725.
55. Lai, Y., Sun, Y., Skinner, C.M., Son, E.L., Lu, Z., Tuan, R.S., Jilka, R.L., Ling, J., and Chen, X.D. (2010) Reconstitution of marrow-derived extracellular matrix *ex vivo*: a robust culture system for expanding large-scale highly functional human mesenchymal stem cells, *Stem Cells Dev.*, **19**, 1095–1107, doi: 10.1089/scd.2009.0217.
56. Connelly, J.T., Gautrot, J.E., Trappmann, B., Tan, D.W.M., Donati, G., Huck, W.T., and Watt, F.M. (2010) Actin and serum response factor transduce physical cues from the microenvironment to regulate epidermal stem cell fate decisions, *Nat. Cell Biol.*, **12**, 711, doi: 10.1038/ncb2074.
57. Chen, F.M., and Liu, X. (2016) Advancing biomaterials of human origin for tissue engineering, *Prog. Polym. Sci.*, **53**, 86–168, doi: 10.1016/j.progpolymsci.2015.02.004.
58. Wolchok, J.C., and Tresco, P.A. (2010) The isolation of cell derived extracellular matrix constructs using sacrificial open-cell foams, *Biomaterials*, **31**, 9595–9603, doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.08.072.
59. Costa-Almeida, R., Granja, P.L., Soares, R., and Guerreiro, S.G. (2014) Cellular strategies to promote vascularisation in tissue engineering applications, *Eur. Cell Mater.*, **28**, 51–57, doi: 10.22203/eCM.v028a05.
60. Lu, W.D., Zhang, L., Wu, C.L., Liu, Z.G., Lei, G.Y., Liu, J., Gao, W., and Hu, Y.R. (2014) Development of an acellular tumor extracellular matrix as a three-dimensional scaffold for tumor engineering, *PLoS One*, **9**, e103672, doi: 10.1371/journal.pone.0103672.

61. Xing, Q., Yates, K., Tahtinen, M., Shearier, E., Qian, Z., and Zhao, F. (2014) Decellularization of fibroblast cell sheets for natural extracellular matrix scaffold preparation, *Tissue Eng. Part C Methods.*, **21**, 77–87, doi: 10.1089/ten.tec.2013.0666.
62. Cheng, C.W., Solorio, L.D., and Alsberg, E. (2014) Decellularized tissue and cell-derived extracellular matrices as scaffolds for orthopaedic tissue engineering, *Biotechnol. Adv.*, **32**, 462–484, doi: 10.1016/j.biotechadv.2013.12.012.
63. Kalinina, N., Kharlampieva, D., Loguinova, M., Butenko, I., Pobeguts, O., Efimenko, A., Ageeva, L., Sharonov, G., Ischenko, D., Alekseev, D., Grigorieva, O., Sysoeva, V., Rubina, K., Lazarev, V., and Govorun, V. (2015) Characterization of secretomes provides evidence for adipose-derived mesenchymal stromal cells subtypes, *Stem Cell Res. Ther.*, **6**, 221, doi: 10.1186/s13287-015-0209-8.
64. Konala, V.B.R., Mamidi, M.K., Bhone, R., Das, A.K., Pochampally, R., and Pal, R. (2016) The current landscape of the mesenchymal stromal cell secretome: a new paradigm for cell-free regeneration, *Cytotherapy*, **18**, 13–24, doi: 10.1016/j.jcyt.2015.10.008.
65. Kuznetsova, E.S., Nimiritsky, P.P., Grigorieva, O.A., Sagaradze, G.D., Rodionov, S.A., Omelyanenko, N.P., Makarevich, P.I., and Efimenko, A.Yu. (2018) Decellularized extracellular matrix of human mesenchymal stromal cells as a novel biomaterial for regenerative medicine, *Human Gene Therapy*, A75–A76, doi: 10.1089/hum.2018.29077.abstracts.
66. Shakouri-Motlagh, A., O'Connor, A.J., Brennecke, S.P., Kalionis, B., and Heath, D.E. (2017) Native and solubilized decellularized extracellular matrix: a critical assessment of their potential for improving the expansion of mesenchymal stem cells, *Acta Biomater.*, **55**, 1–12, doi: 10.1016/j.actbio.2017.04.014.
67. Sun, Y., Li, W., Lu, Z., Chen, R., Ling, J., Ran, Q., Jilka, R.L., and Chen, X.D. (2011) Rescuing replication and osteogenesis of aged mesenchymal stem cells by exposure to a young extracellular matrix, *FASEB J.*, **25**, 1474–1485, doi: 10.1096/fj.10-161497.
68. Ng, C.P., Sharif, A.R.M., Heath, D.E., Chow, J.W., Zhang, C.B., Chan-Park, M.B., Hammond, P.T., Chan, J.K.Y., and Griffith, L.G. (2014) Enhanced *ex vivo* expansion of adult mesenchymal stem cells by fetal mesenchymal stem cell ECM, *Biomaterials*, **35**, 4046–4057, doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.01.081.
69. Burns, J.S., Kristiansen, M., Kristensen, L.P., Larsen, K.H., Nielsen, M.O., Christiansen, H., Nehlin, J., Andersen, J.S., and Kassem, M. (2011) Decellularized matrix from tumorigenic human mesenchymal stem cells promotes neovascularization with galectin-1 dependent endothelial interaction, *PLoS One*, **6**, e21888, doi: 10.1371/journal.pone.0021888.
70. Hoshiba, T., Lu, H., Kawazoe, N., and Chen, G. (2010) Decellularized matrices for tissue engineering, *Expert Opin. Biol. Ther.*, **10**, 1717–1728, doi: 10.1517/14712598.2010.534079.

EXTRACELLULAR MATRIX IN THE REGULATION OF STEM CELL DIFFERENTIATION

**E. S. Novoseletskaia^{1,2}, O. A. Grigorieva¹,
A. Yu. Efimenko^{1,2*}, and N. I. Kalinina²**

¹ *Institute for Regenerative Medicine, Medical Research
and Education Center, Lomonosov Moscow State University,
119991 Moscow, Russia; E-mail: efimenkoan@gmail.com*

² *Lomonosov Moscow State University,
Faculty of Fundamental Medicine, 119991 Moscow, Russia*

Received November 9, 2018

Revised December 6, 2018

Accepted December 6, 2018

Extracellular matrix (ECM) proteins fill the space between cells in multicellular organisms, forming the structure of organs and tissues. Mechanical properties of ECM are well studied. At present time, the role of individual components of ECM and three-dimensional tissue-specific matrices in the regulation of cell functional activity, proliferation, migration, acquisition of a specialized phenotype and its maintenance is being intensively explored. In this review, the main structural proteins, enzymes and extracellular vesicles as ECM components are described; data on the participation of ECM components in regulation of stem cell differentiation and self-maintenance are given; the approaches to modeling stem cells microenvironment using decellularized ECM are considered.

Keywords: extracellular matrix, stem cells, differentiation, stem cell niche, extracellular vesicles, decellularization