

УДК 57.085.2

## ТАКИЕ РАЗНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

© 2019 Лагарькова М.А.

Федеральный научно-клинический центр физико-химической  
медицины ФМБА России, 119435 Москва, Россия;  
электронная почта: lagar@rcpctm.org

Поступила в редакцию 19.12.2018

После доработки 24.12.2018

Принята к публикации 24.12.2018

Наверное, нет более интригующей темы в современной биологии, чем изучение стволовых клеток. Все возрастающий интерес к этим клеткам объясняется тем, что стволовые клетки способны и к самообновлению, и к дифференцировке, по крайней мере, в клетки нескольких типов. Если мы научимся влиять на эти свойства или воспроизводить их *in vitro*, то можно будет эффективно применять стволовые клетки или их дифференцированные производные в медицине. Фундаментальные знания о механизмах самоподдержания и дифференцировки стволовых клеток важны для понимания множества процессов – от эмбриогенеза до старения и опухолевой трансформации. Целью этого выпуска является знакомство читателей с разными направлениями исследований стволовых клеток млекопитающих, в т.ч. человека. В сборнике представлены и обзорные статьи, и результаты экспериментов. Авторы сборника надеются, что их работы будут интересны и биохимикам, и клеточным биологам, и специалистам в области биомедицины.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** стволовые клетки, мезенхимальные стволовые клетки, гематопозитические стволовые клетки, эмбриональные стволовые клетки, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, дифференцировка.

DOI: 10.1134/S0320972519030011

Кто впервые предположил существование стволовых клеток – вопрос спорный [1]. В известном профессиональном интернет-блоге, посвященном стволовым клеткам, этому вопросу даже посвящена отдельная статья (<https://ipscell.com/2012/04/who-really-discovered-stem-cells-the-history-you-need-to-know/>). Сам термин «стволовая клетка» («Stammzelle»), скорее всего, был предложен в 1868 г. Валентином Хакером (Valentin Haecker) применительно к клеткам зародышевого пути [1].

Несмотря на оживленные дискуссии о приоритетах, огромный вклад двух русских ученых в исследование стволовых клеток признается бесспорным. Александр Александрович Максимов в начале прошлого века предположил существование стволовой клетки крови [2]. Больше чем через полвека Александр Яковлевич Фриденштейн впервые выделил из костного мозга клетки, способные к дифференцировке в жировую, костную и хрящевую ткани, позже названные мезенхимальными стволовыми клетками (МСК) [3].

---

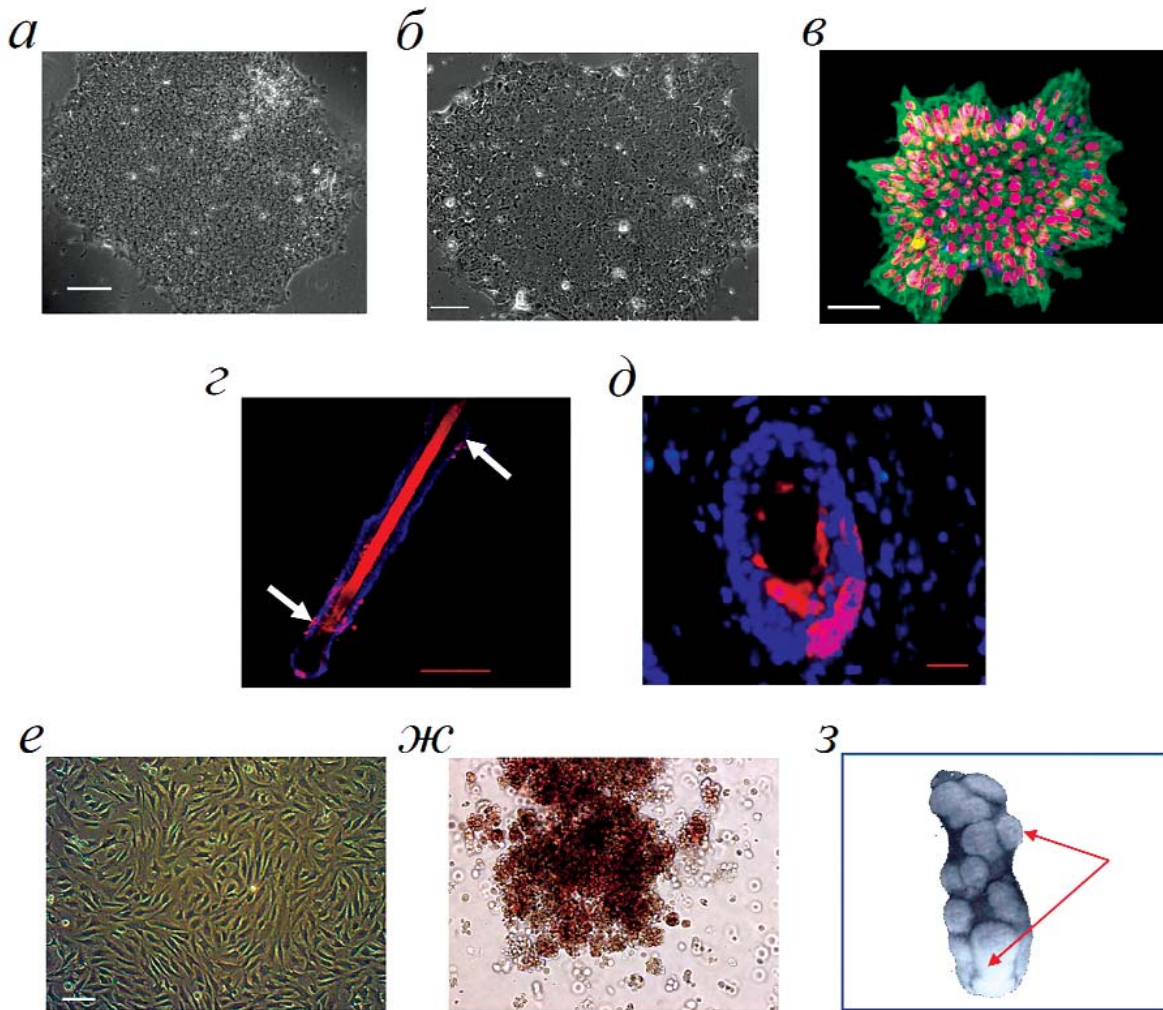
Принятые сокращения: ЭСК – эмбриональные стволовые клетки; ИПСК – индуцированные плюрипотентные стволовые клетки; МСК – мезенхимальные стволовые клетки.

Стволовые клетки отличаются и по своему происхождению, и по потенциалу дифференцировки (рисунок). Во взрослом организме млекопитающих нет «универсальных» стволовых клеток, способных к дифференцировке в ткани всех типов. Например, в костном мозге есть два типа стволовых клеток – кроветворные стволовые клетки, способные к дифференцировке во все клетки крови, и мезенхимальные стволовые клетки, которые могут давать начало костной, хрящевой и жировой ткани, а также составляют важную часть стромы кроветворения, но ни при каких обстоятельствах не могут дифференцироваться в клетки крови. Кроветворные (гематопозитические) стволовые клетки были первыми стволовыми клетками, существование которых было подтверждено с помощью функциональных тестов [4], и первыми стволовыми клетками, которые начали применять в медицине.

Региональные (постнатальные) стволовые клетки, способные к дифференцировке в клетки многих типов в составе определенной ткани, есть в большинстве органов и тканей, например, в коже, кишечнике, головном мозге. Стволовые клетки каждой специализации имеют свои ниши, т.е. набор факторов микроокружения, который обеспечивает как состояние покоя стволо-

вой клетки, так и ее мобилизацию к делению или дифференцировке в случае необходимости. Традиционно считалось, что пул стволовых клеток в пределах одной ткани однороден: все стволовые клетки пула обладают эквивалентным потенциалом дифференцировки и самообновления. Однако последние данные показали, что во многих соматических тканях система стволовых клеток удивительно неоднородна и включает различные типы стволовых клеток [5].

Клетки, способные к дифференцировке в ткани всех типов, характерных для взрослого организма, в природе существуют короткое время только в раннем эмбриогенезе, до стадии гаструляции, но могут быть выведены в культуру *in vitro* (эмбриональные стволовые клетки) или получены из дифференцированных клеток путем введения четырех репрограммирующих транскрипционных факторов: Oct3/4, Sox2, Klf4 и c-Мус (индуцированные плюрипотентные стволовые клетки).



Такие разные стволовые клетки. *a* – Колония эмбриональных стволовых клеток человека (ЭСК); *б* – колония индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека (ИПСК). Фазовый контраст. Масштабная линейка – 100 мкм; *в* – колония ИПСК, иммунофлуоресцентный анализ на маркеры плюрипотентных клеток – транскрипционный фактор *nanog* (красный) и поверхностный антиген SSEA-4 (зеленый). Ядра окрашены DAPI (синий); *г*, *д* – локализация стволовых клеток, положительных по кератину 19, в волосяном фолликуле (окрашены красным), иммунофлуоресцентный анализ: *г* – целый фолликул. Белые стрелки указывают на скопления стволовых клеток; *д* – поперечный срез. Ядра окрашены DAPI. Масштабная линейка – 500 мкм; *е* – мезенхимальные стволовые клетки костного мозга человека в культуре. Фазовый контраст. Масштабная линейка – 100 мкм; *ж* – BFU-E/бурст-образующая единица эритроидная (колония, образовавшаяся из мультипотентной клетки-предшественницы в метилцеллюлозе из CD34<sup>+</sup>-стволовых клеток крови). Фазовый контраст; *з* – мультипотентные клетки-предшественники крови после трансплантации костного мозга формируют колониобразующие единицы (КОЕс) в селезенке облученных мышей. КОЕс указаны стрелками. Фотографии *a–в* и *ж* получены автором. Фотографии *г*, *д* любезно предоставлены Э.С. Черных и Е.А. Воротеляк. Фотографии *е*, *з* любезно предоставлены Н.И. Дризе.

С цветным вариантом рисунка можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

Клетки внутренней массы бластоцисты, культивируемые в лабораторных условиях, получили название эмбриональных стволовых клеток (ЭСК). Лучше других изучены ЭСК мыши и человека [6, 7]. ЭСК – это искусственно зафиксированное транзиторное состояние клеток внутренней клеточной массы бластоцисты. В отсутствие сигналов дифференцировки и в присутствии факторов, обеспечивающих самоподдержание, ЭСК продолжают деление без изменения морфологических характеристик. Сменив условия культивирования, можно получить контролируемую дифференцировку ЭСК в клетки-производные всех трех зародышевых листков. ЭСК мыши стали незаменимым инструментом для изучения функций генов, сделав возможным получение животных с генетической инактивацией гена интереса. ЭСК человека представляют собой уникальный объект для исследования ранних этапов эмбрионального развития. Кроме того, все более реальной становится возможность практического терапевтического применения технологий с использованием дифференцированных производных ЭСК, например, пигментного эпителия сетчатки, нейронов, инсулин-продуцирующих клеток.

Разработанная в 2006 г. японскими учеными Takahashi и Yamanaka [8] технология генетического репрограммирования соматических клеток до плюрипотентного состояния позволяет из соматических клеток взрослого организма, таких как, например, фибробласты кожи, получить в лабораторных условиях индуцированные плюрипотент-

ные стволовые клетки (ИПСК), которые по своим свойствам аналогичны ЭСК. Как и ЭСК, ИПСК могут неограниченно расти в культуре и дифференцироваться в клетки любых типов. ИПСК уже стали важным инструментом для моделирования и изучения заболеваний человека, а также для скрининга лекарственных средств. Клетки, дифференцированные из ИПСК, потенциально могут быть использованы для заместительной терапии при лечении диабета, дистрофии сетчатки, нейродегенеративных патологий и т.д.

В этом номере журнала «Биохимия» представлены экспериментальные работы, в которых объектами исследования являются ИПСК: в одних случаях они использованы для изучения функций конкретных генов, в других – для моделирования заболеваний или в качестве тест-систем. Также одна из оригинальных работ направлена на решение одного очень важного фундаментального вопроса: какова иерархия МСК костного мозга. Несколько обзоров посвящены проблемам происхождения гематopoэтических стволовых клеток, половых клеток и воспроизведения *in vitro* процесса их образования, а также роли внеклеточного матрикса в самоподдержании и дифференцировке стволовых клеток.

Таким образом, разнообразие стволовых клеток и многочисленные аспекты их биологии, которые изучаются в современной биомедицине, а также широкий спектр проблем, затронутых в этом издании, побудили составителей специального номера журнала назвать этот выпуск «Такие разные стволовые клетки».

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ramalho-Santos, M., and Willenbring, H. (2007) On the origin of the term «stem cell», *Cell Stem Cell*, **1**, 35–38, doi: 10.1016/j.stem.2007.05.013.
2. Maximow, A.A. (1909) Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere, *Folia Haematologica*, **8**, 125–134.
3. Friedenstein, A.J., Chailakhjan, R.K., and Lalykina, K.S. (1970) The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells, *Cell Tissue Kinet.*, **3**, 393–403.
4. Becker, A.J., McCulloch, E.A., and Till, J.E. (1963) Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells, *Nature*, **197**, 452–454.
5. Goodell, M.A., Nguyen, H., and Shroyer, N. (2015) Somatic stem cell heterogeneity: diversity in the blood, skin and intestinal stem cell compartments, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **16**, 299–309, doi: 10.1038/nrm3980.
6. Evans, M.J., and Kaufman, M.H. (1981) Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos, *Nature*, **292**, 154–156.
7. Thomson, J.A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S.S., Waknitz, M.A., Swiergiel, J.J., Marshall, V.S., and Jones, J.M. (1998) Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts, *Science*, **282**, 1145–1147.
8. Takahashi, K., and Yamanaka, S. (2006) Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors, *Cell*, **126**, 663–676.

**SUCH VARIOUS STEM CELLS****M. A. Lagarkova**

*Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine,  
Federal Medical-Biological Agency, 119435 Moscow, Russia;  
E-mail: lagar@rcpcm.org*

Received December 19, 2018

Revised December 24, 2018

Accepted December 24, 2018

Perhaps there is no more intriguing topic in modern biology than the stem cells. The growing interest in stem cells is dictated by the ability of stem cells both to self-renew and to differentiate, at least, into several cell types. If we learn to influence these properties or reproduce them *in vitro*, it will be possible to effectively use stem cells or their differentiated derivatives in medicine. Fundamental knowledge of the mechanisms of self-maintenance and differentiation of stem cells is important for understanding a variety of processes – from embryogenesis to aging and oncogenic transformation. The purpose of this issue is to introduce readers to different areas of research of mammalian stem cells, including human stem cells. These are review articles and research papers, and the authors hope that they will be of interest to biochemists, cell biologists and specialists in the field of biomedicine.

*Keywords:* stem cells, mesenchymal stem cells, hematopoietic stem cells, embryonic stem cells, induced pluripotent stem cells, differentiation