

ЛУКАШ Л. Л.*Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины,
Украина, 03680, г. Киев, ул. Заболотного, 150, e-mail: lukash.imbg@gmail.com, (067) 269-58-87*

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ И ГЕНЕТИКА РАЗВИТИЯ

Рассмотрены такие вопросы генетики развития как преформизм и эпигенез, потенциальная тотипотентность соматических клеток организма, роль стволовых клеток (СК) в дифференцировке, формировании тканей и регенерации, гомеозисные гены, контролирующие эти процессы. Сигнально-регуляторные системы (Wnt^oсигналинг и другие) принимают участие в реализации потенциальной способности стволовых и дифференцированных клеток организма к обратимым переходам или перепрограммированию из одного состояния в другое. Универсальные свойства СК (способность к самовоспроизведению путем делений, дифференцировке, трансдифференцировке и др.) формировались на основе гомологичных генов простых организмов в ходе продолжительной эволюции живых форм. Структурные, функциональные и регуляторные системы простых и сложных эукариотических организмов имеют много общего, и, вероятно, отдельные их элементы могут быть взаимозаменяемы. Реализация этих функций основана на использовании общих сигнально-регуляторных путей, которые контролируют универсальные функции клетки. Рассмотрен конкретный пример регуляции миогенной дифференцировки в ходе эмбриогенеза и тканевой регенерации.

Ключевые слова: генетика развития, преформизм, эпигенез, тотипотентность соматических клеток, стволовые клетки (СК), дифференцировка, перепрограммирование, эмбриогенез, регенерация, гомеозисные гены, миогенез.

Значительный интерес представляют две основные проблемы генетики развития: каким образом формируются разные ткани организма и каким образом дифференцированное состояние, характерное для клеток определенного типа, наследуется в ряду клеточных поколений. Известно, что в пределах одного организма идентичная во всех клетках генетическая информация развертывается с формированием настолько различных типов клеток и тканей, что трудно поверить в единство их происхождения. В про-

цессе развития формируются многочисленные ткани и органы, которые служат для выполнения различных специализированных функций и совершенно не похожи друг на друга. По современным представлениям, жизненный путь любого организма – это постоянное обновление всех клеток, тканей и органов. Согласно этой точке зрения развитие не останавливается в какой-то определенной точке, а продолжается всю жизнь.

Преформизм и эпигенез. Как формировались представления о реализации наследственности в процессе развития? Долгое время в биологической науке существовала теория преформизма, которая объясняла процесс развития простым ростом органов крошечного организма, уже сформированного (преформированного) в гаметях человека. Согласно этой теории, в каждой яйцеклетке содержится полностью сформированный зародыш, и каждый такой зародыш имеет яичник с яйцеклетками, в которых, в свою очередь, содержатся еще меньшие зародыши. По результатам этих абсурдных подсчетов, в яичнике Евы должно было содержаться около 200 млрд. зародышей. Только в 1759 г. Вольф предложил теорию эпигенеза, согласно которой каждый организм развивается в ходе онтогенеза не из преформированного маленького существа, а из неорганизованного зародыша путем последовательного ряда превращений. Т. Морган в 1930-х гг. высказал предположение, что ранние стадии развития в значительной степени определяются протоплазмой материнского яйца, а влияние сперматозоида сказывается позднее. Таким образом, именно протоплазма яйцеклетки, сформированная под влиянием генов материнского происхождения, оказывает влияние на раннюю дифференцировку клеток и развитие зародыша сразу после оплодотворения. В настоящее время экспериментально доказана зависимость всего процесса развития от активности генов, заключенных в клеточном ядре, а также показана роль цитоплазмы в поддержании определенного дифференцированного состояния клетки [1, 2].

© ЛУКАШ Л. Л.

Потенциальная тотипотентность соматических клеток взрослого организма. Потенциальная тотипотентность взрослых соматических клеток, т. е. их способность обеспечить полное развитие организма присуща как растениям, так и животным, хотя последним – в меньшей степени. Одним из первых прямых доказательств этого факта послужили опыты английского генетика Дж. Гердона по трансплантации ядер из соматических клеток кишечника головастика африканской шпорцевой лягушки в безъядерные зиготы этого вида. В ряде случаев из опытных яиц развились взрослые лягушки, т. е. ядро взрослой соматической клетки может репрограммироваться с дерепрессией множества генов, если его поместить в ооплазму оплодотворенной яйцеклетки, способной к реализации полного цикла развития [1, 2].

Дальнейшие эксперименты по клонированию овцы Долли и получению других клонированных животных подтвердили возможность полного репрограммирования соматических клеток под влиянием микроокружения протоплазмы яйцеклетки [3, 4]. В работах Яманака и сотр. показана возможность с помощью трансфекции генов иммортализации и плюрипотентности репрограммировать любые зрелые соматические клетки до состояния плюрипотентных стволовых клеток (iPSCs) [5]. Репрограммирование соматических клеток происходит также под влиянием комплекса ростовых факторов, присутствующих в культуральной среде *in vitro* [6, 7].

Однако в природных условиях для осуществления процесса регенерации взрослого организма не требуется полная дедифференцировка и дерепрессия многих каскадов генов вплоть до образования плюрипотентных СК. Как теперь известно, для этого в тканях организма имеется запас резервных стволовых и прогениторных клеток.

Роль эмбриональных и взрослых СК в процессе дифференцировки. Выделяют три главных фундаментальных открытия XX века в области биологии, которые, с одной стороны, привели к формированию современных представлений о наследственности и ее реализации в процессе развития, а с другой – к разработке новых биотехнологий: установление структуры двойной спирали ДНК, полная разшифровка генома человека и получение плюрипотентных стволовых клеток человека. Официальной датой рождения новой науки о стволовой клетке счи-

тается 1998 год, когда в двух американских лабораториях были впервые получены плюрипотентные стволовые клетки человека. В 1998 году Джеймс Томсон из Висконсинского университета (США) опубликовал в «Nature» статью о получении 5 бессмертных линий эмбриональных стволовых клеток (ЭСК), полученных из эмбриобласта человека. Источником ЭСК послужили 5-дневные доимплантационные зародыши, остающиеся неиспользованными при искусственном оплодотворении в пробирке [8]. В том же 1998 году Джон Герхарт из Медицинской школы университета Джона Гопкинса (США) получил бессмертные линии эмбриональных герминативных клеток (ЭГК) из половых зачатков фетусов 5-недельного возраста. С этой целью использовался абортивный материал, полученный в результате хирургической операции по прерыванию беременности по медицинским показаниям с согласия женщин [9].

В мире науки плюрипотентные СК рассматривают сегодня как источник формирования целого организма, главным образом, для клонирования различных животных, как незаменимый ресурс получения клеток человека для клеточной терапии, как основу для регенерации тканей многоклеточных организмов. Кроме того, нарушения физиологической и репаративной регенерации являются причиной широко распространенных, в том числе злокачественных, заболеваний. Несмотря на то, что СК уже широко применяются в практической медицине, их терапевтическое использование иногда оказывается неэффективным вследствие незнания клеточных и молекулярных механизмов их развития. Об этом свидетельствуют опубликованные случаи возникновения опухолей при использовании ЭСК с лечебной целью [3, 10]. В основе туморогенности плюрипотентных СК лежит их способность к неограниченному делению, потеря контроля над которым может привести к превращению этих активно делящихся клеток в опухолевые. Таким образом, плюрипотентные СК являются условно туморогенными, т. е. обладают способностью превращаться в опухолевые клетки при нарушении условий их существования [3,8–10].

Известно, что существуют различные типы стволовых клеток, хотя на сегодняшний день нет их идеальной классификации. Наиболее общая классификация СК – разделение их на две большие группы: 1) СК эмбрионального происхождения, имеющие почти неограниченные по-

тенции к пролиферации и дифференцировке и 2)° взрослые стволовые клетки (ВСК), для которых характерно ограничение этих способностей. Более информативной считается классификация, которая отражает иерархию СК в процессе развития: 1) тотипотентные СК – способны дифференцироваться во все типы клеток и воссоздать целый организм (такими свойствами обладают оплодотворенная яйцеклетка или зигота и первые бластомеры); 2)° плюрипотентные СК – способны дифференцироваться во все типы клеток организма, потенциально бессмертны при культивировании, способны к образованию доброкачественных опухолей, тератом (ЭСК из внутренней клеточной массы бластоцисты; эмбриональные герминативные клетки, ЭГК; индуцированные плюрипотентные клетки, iPSCs); 3) мультипотентные тканеспецифические или региональные СК – способны дифференцироваться в несколько типов тканей, имеют ограниченный пролиферативный потенциал (лимит Хейфлика), опухолей не образуют; 4) монопотентные СК или прогениторные клетки – способны дифференцироваться только в один клеточный тип [10, 11].

Дифференцировка реализуется в несколько стадий: 1) детерминация: обратимая (лабильная) и необратимая (стабильная); 2) коммитирование; 3) собственно дифференцировка (ранняя, промежуточная, терминальная) и 4) специализация. Молекулярно-генетическая основа процесса клеточной дифференциации – активность специфических для данной ткани каскадов генов, которые включаются/выключаются в определенное время под контролем многочисленных сигнально-регуляторных систем клетки [2, 3, 10–12]. Самый яркий пример дифференцировки – образование многоклеточного организма человека, содержащего 10^{14} клеток, из зиготы. Эта единственная оплодотворенная клетка содержит не только всю информацию о структуре и функциях организма, но и программу ее последовательного развертывания во времени. Раньше считали, что дифференцировка приводит к необратимым изменениям, но оказалось, существует и обратный процесс – дедифференцировка. В качестве примера можно привести полное репрограммирование генома при слиянии двух специализированных клеток, яйцеклетки и сперматозоида, в результате чего возникает тотипотентная зигота.

Формирование дифференцированных структур и зачатков тканей в эмбриогенезе.

С чего начинается дифференцировка? Она закладывается уже в неоднородности цитоплазмы оплодотворенной яйцеклетки. Различия между отдельными бластомерами определяются тем, что при дроблении они получают различные районы цитоплазмы. В результате завершения стадии дробления зиготы формируется рыхлое образование – морула, не имеющая дифференцированных структур. Однако бластоциста и эмбриоидное тело (аналог бластоцисты в культуре) уже имеют анатомические образования: эмбриобласт и трофобласт. Большая часть бластомеров идет на образование трофобласта, и буквально несколько клеток формируют эмбриобласт или собственно зародыш. В дальнейшем из эмбриобласта образуется вся сома тела. Но зачатки гонад формируются в процессе развития позднее из клеток, мигрирующих в зародыш из провизорного органа, желточного мешка [2, 3, 10–12].

Следующая стадия (гастроляция) начинается с формирования 3 зародышевых листков: эктодермы, мезодермы, энтодермы. При этом на дифференцировку существенно влияет пространственное расположение клеток во внешнем или внутренних клеточных слоях. Во второй фазе гастроляции образуются эмбриональные зачатки тканей. Зачатки тканей содержат мультипотентные тканеспецифические СК, которые образуют самоподдерживающуюся популяцию. Совокупность клеток, развивающихся из одного вида СК, составляет стволовой дифферон ткани. Иногда в образовании ткани, например кожи, участвуют несколько различных дифферонов. Один зачаток может служить источником развития нескольких тканей. Наличие общих свойств у тканей, развившихся из одного эмбрионального зачатка, позволяет объединить их в один тканевой тип. Таким образом, ткань – это возникшая в ходе эволюции частная система организма, состоящая из одного или нескольких дифферонов клеток и их производных, обладающая специфическими функциями благодаря кооперативной работе всех ее элементов. Хотя в состав ткани, кроме клеток, входят клеточные производные и межклеточное вещество, именно клетки являются ведущими элементами системы [3, 11, 12].

Особенности тканеспецифических или региональных СК. Сегодня известно, что все ткани во взрослом организме обеспечены соматическими СК, которые постоянно «проживают» в специализированных нишах данной ткани

и обладают способностью к превращению в зрелые клетки. СК более устойчивы к повреждающим воздействиям по сравнению со зрелыми клетками. Последние выполняют специализированные функции, но имеют ограниченную продолжительность жизни и нуждаются в постоянном обновлении. Пополнение убыли зрелых клеток осуществляется, главным образом, за счет прогениторных клеток, так как СК делятся редко и находятся в «дремлющем» состоянии [3, 10–13].

Особое место среди взрослых стволовых клеток занимают мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК) или мезенхимальные стволовые клетки (МСК), образующие стромальную матрицу всех тканей и органов организма. В 60-е годы прошлого века МСК были выделены гематологом Александром Фриденштейном из красного костного мозга благодаря их способности к адгезии [14], а потом – из кожи, жира, периферической крови и других источников. В оптимальных условиях культивирования МСК могут пройти до 50 делений, их популяции гетерогенны, морфологически они неотличимы от фибробластов, но, в отличие от последних, способны дифференцироваться в различные типы тканей. Кроме основной функции восстановления стромы различных органов и регенерации костей после перелома, они выполняют важную сигнальную функцию в организме [10–16].

Мультипотентные МСК – мелкие RS-1 клетки, которые характеризуются медленной репликацией, резистентностью к 5-фторурацилу, высоким уровнем орнитиндекарбоксилазы. При их делении вначале образуются фибробластоподобные МСК (ранние клетки-предшественники), а затем коммитированные прогениторные клетки, для которых характерны быстрая репликация и клональный рост [13]. В результате из последних образуются терминально дифференцированные клетки. МСК способны дифференцироваться во все типы стромальных клеток (костные, хрящевые, ретикулярные, эндотелиальные, жировые), а также гемопоэтические, мышечные, эпителиальные, нейрональные клетки, гепатоциты и др. [10–13].

В целом ВСК характеризуются такими свойствами: 1) способны к многократному, последовательному самообновлению путем делений; 2) мультипотентны, т. е. способны дифференцироваться в клетки двух или более типов, как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*; 3) при

трансплантации в организм после культивирования *in vitro* способны заселять соответствующую ткань и функционировать независимо от наличия или отсутствия повреждений, опухолей при этом не образуют; 4) обладают свойством пластичности или приспособляемости, т. е. трансдифференцируются в клетки иной тканевой принадлежности под влиянием изменения условий микроокружения и стрессовых воздействий. Например, гемопоэтические СК способны превращаться в клетки миокарда или головного мозга [10, 13].

Феномен пластичности является одним из оснований практического применения СК, выделенных из доступной ткани, например костного мозга, с целью клеточной терапии заболеваний сердца, нервной ткани, кожи и др. Так, СК крови используются в практической медицине с середины прошлого века, хотя их фундаментальные свойства до сих пор изучены не достаточно [3, 10]. В настоящее время список СК различной тканевой специфичности, используемых для лечения, значительно расширился, более того, их стали использоваться как объекты биоинженерного конструирования для направленной коррекции функций поврежденных органов и тканей [3, 10–13].

Роль ВСК, прогениторных и дифференцированных клеток в регенерации. Знание основ кинетики клеточных популяций необходимо для понимания процесса регенерации, т. е. восстановления структур биологического объекта после их разрушения. Соответственно уровням организации живого различают клеточную, тканевую и органную регенерацию. Различают также физиологическую регенерацию, которая совершается постоянно в здоровом организме, и репаративную – вследствие возникновения крупных повреждений. Возможности к регенерации у разных тканей не одинаковы. В ряде тканей гибель клеток генетически запрограммирована и совершается постоянно, например, в многослойном ороговевающем эпителии кожи, эпителии кишечника, крови. За счет непрерывного размножения прогениторных клеток и СК количество клеток в ткани пополняется и находится в состоянии подвижного равновесия; это, так называемая, физиологическая регенерация. Кроме того, гибель клеток может происходить в результате случайных причин: травм, интоксикаций, воздействий природной радиации, космических лучей. В ответ происходит системная репаративная регенерация с обязательным учас-

тием резервных стволовых клеток. У пожилых людей постепенно истощается запас СК в тканях, и регенерация на тканевом уровне постепенно прекращается, поэтому с возрастом становится актуальной заместительная клеточная терапия [3, 10–13].

Следует отметить, что дифференцированные клетки наряду с выполнением своих специализированных функций способны синтезировать особые вещества – кейлоны, тормозящие размножение СК и клеток-предшественников. Если в силу каких-то причин количество дифференцированных клеток уменьшается (например, в результате травмы), тормозящее действие кейлонов ослабевает, и численность популяции восстанавливается за счет деления клеток стволового резерва. Кроме местных регуляторов, клеточное размножение контролируется гормонами, ростовыми факторами и цитокинами [10–13].

Тканевой гомеостаз обеспечивает поддержание подвижного равновесия функциональной активности, сохранение общей массы клеток и соотношение между числом делящихся, дифференцирующихся и гибнущих клеток. Изменения в обменных реакциях и специфических функциях отражают либо процессы адаптации к условиям внешней среды, либо патологические изменчивости. Отмечено, что в особых стрессовых ситуациях даже зрелые клетки ткани могут терять часть своих специфических структур и переходить в репрограммированное состояние, и далее развиваться в некоторых других направлениях. Это указывает на возможность того, что в тканях при адаптации к новым условиям существования из зрелых клеток могут образовываться новые СК. Так, накапливаются данные, которые свидетельствуют в пользу того, что в тканях под влиянием регуляторных сигналов о наличии повреждений возникают дополнительные МСК, обеспечивающие репаративную регенерацию [16]. Сигнально-регуляторные системы клетки (Wnt-сигналинг и другие) принимают активное участие в реализации потенциальной способности стволовых и зрелых клеток организма к обратимым переходам или перепрограммированию из одного состояния в другое [10–13, 15, 16].

Гомеозисные гены. Процессы детерминации и дифференцировки, а также морфогенеза контролируются специальными генами, которые наиболее полно изучены у дрозофилы [1, 2, 10]. В настоящее время

установлено, что у млекопитающих есть, по крайней мере, три гомолога известного морфогена *hedgehog* из группы генов сегментарной полярности: *Sonic (SHH)*, *Desert (DHH)*, *Indian hedgehog (IHH)*. Они отвечают за контроль лево-правой асимметрии, детерминацию полярности клеток центральной нервной системы, сомитов и конечностей, а также – за формирование скелета. Ген *SHH* играет важнейшую роль в развитии вентральной нервной трубки человеческого зародыша. Его мутационное «выключение» приводит к летальности вследствие нарушения сегментации развивающегося мозга на два отдельных полушария и желудочки. В клинике эта патология (мозг не сформирован и представлен полусферой) называется голопроэнцефалией. Ген *DHH*, по-видимому, контролирует вступление половых клеток в деление, его экспрессия отмечается в клетках сертоли яичек, где идет сперматогенез. У мышей – носителей мутации этого гена – наблюдается снижение количества половых клеток и блок сперматогенеза, бесплодие [1–3, 10–13].

После установления границ каждого структурного сегмента начинают формироваться их специфические черты, и этот процесс детерминируется гомеозисными генами, которых у дрозофилы насчитывается около полусотни. Продуктами этих генов являются ДНК-связывающие белки, которые выполняют регуляторные функции. Гомеозисные гены удалось обнаружить у кольчатых червей, моллюсков, иглокожих, лягушек, мыши и человека; они весьма консервативны [1, 2]. Например, удивительное сходство обнаружили, сравнивая гомеодомены гена *MM3* лягушки и гена *Antp* дрозофилы: 59 из 60 аминокислотных остатков у них оказались одинаковыми, несмотря на то, что мухи и лягушки развивались независимо на протяжении 600 млн. лет.

У человека идентифицированы четыре *Hox*-кластера, каждый из которых состоит из серии тесно-сцепленных генов. Эти 39 генов характеризуются тем, что большинство *Hox*-мутаций разрушительны, и при наличии их эмбрион нежизнеспособен. С другой стороны, высокая степень гомологии между *Hox*-генами разных кластеров может приводить к функциональной избыточности, за счет чего один *Hox*-ген может компенсировать утрату функции вследствие мутации другого *Hox*-гена. Интересно, что ген 13 из семейства *HoxD* имеет большее

сходство с геном 13 из семейства *HoxA* и геном 13 из семейства *HoxC*, по сравнению с членами родного семейства [1, 10].

Эмбриональная индукция на примере миогенеза. Первооткрыватель эмбриональной индукции Ганс Шпеман еще в 20-е годы 20 века наблюдал, как в результате пересадки кусочка ткани от одного зародыша тритона в брюшную полость другого зародыша развивалась дублирующая система осевых органов. Если детерминация произошла и процесс дифференцировки запущен – его уже не остановить [3, 10–13]. Рассмотрим процесс формирования ткани на примере миогенной индукции в ходе эмбриогенеза и регенерации. Регенерация скелетных мышц имеет видовые особенности. Например, конечности у амфибий, в том числе и мышцы, могут регенерировать заново. Такие потенции к регенерации не сохранились у млекопитающих.

У многих организмов инициация миогенеза начинается с формирования зародышевого слоя, мезодермы. И первой транскриптазой, кодирующей обособление мезодермальных клеток, является фосфопротеин, который кодируется геном *Brachyury*. Направленное рекомбинационное выключение гена *Brachyury* в ранних зародышах мышей вызывает блокаду формирования мезодермы и сомитов. При дифференцировке СК в мышечные клетки в культуре также включается этот ген. Количество мезодермальных клеток в эмбриональных телах регулируется соотношением таких ростовых факторов и цитокинов: активин А+bFGF/LIF+ингибин. Дальнейшая дифференцировка связана с включением кассеты *HOX*-генов и генов семейства навигационных *PAX*-транскриптаз, локализованных на 2 хромосоме человека: *PAX-3* и *PAX-6*. Кроме того, включается целый эшелон транскриптаз, запускающих миогенез – *noggin*, *gooseoid*, *wnt-3*, *mix-1*. В начале 3-й недели гестации мезодерма начинает сегментироваться в сомиты. Процесс закладки сомитов начинается с головы, всего образуется 40–44 пары к концу 5 недели *in vivo* [3, 11].

Начальные этапы миогенеза осуществляются кассетами генов, общими для дрозофилы, низших и высших животных, а также человека [1–3]. Экспрессия навигационного *PAX-3* гена контролирует направленную миграцию клеток-предшественников миобластов из сомитов. Рекомбинационная делеция этого гена приводит к тому, что мышцы не развиваются в зачатках конечностей в результате отсутствия на повер-

ности клеток рецептора *c-met* для гепатоцитарного ростового фактора HGF. В культуре клеток наблюдается экспрессия этого рецептора под влиянием продукта гена *PAX-3*. Градиент HGF и рецептор *c-met* обеспечивают хемотаксис и миграцию миогенных клеток-предшественников в зачатки конечностей. Градиент ростовых факторов HGF, FGF-1, FGF-2, FGF-4 на верхушке эктодермального гребня направляет рост и удлинение почки конечности. Градиенты ростовых факторов *HOXd*, *SHH* (*Sonic Hedgehog*), *WNT-7* определяют трехмерное развитие и направление роста конечности [3, 10].

Далее происходит сборка миофибрил и формирование мышечной ткани. Закладка линий миоцитов запускается семейством рестрикционных транскриптов: *MyoD*, *myogenin*, *myf-5*, *myf-6*. Затем происходит формирование миопласта и слияние в миосинцитий. Под влиянием включения гена МНС (*myosin heavy chain*) происходит терминальная стадия созревания миофибрил [3, 10, 11].

Существование множества кассет транскриптаз имеет большое биологическое значение: при этом формируются независимые клоны миобластов и обеспечивается подстраховка формирования мышечной ткани в случае мутаций отдельных генов. Практически одни и те же гены контролируют развитие мускулатуры передних и задних конечностей, но с некоторым запаздыванием их экспрессии для задних конечностей. Трансфекция генов *MyoD*, *myogenin*, *myf-5* в эмбриональные фибробласты вызывает их трансформацию в типичные миоциты. Ген *MyoD* трансформирует в мышечные практически любые клетки. Мыши, трансгенные по этому гену, погибают, так как у них в сердце развивается скелетная мускулатура [3, 10, 11].

Процесс регенерации скелетных мышц напоминает эмбриональный миогенез. В регенерирующей скелетной мышце человека стволовые (сателлитные) клетки активно экспрессируют ген *MyoD*. Часть сателлитных клеток остается незрелой популяцией, обеспечивающей регенерацию, а другая – вступает на путь необратимой дифференцировки. Число сателлитных клеток уменьшается с возрастом, что коррелирует со снижением потенциала к регенерации мышц у пожилых людей [3, 10, 11].

Выводы

Таким образом, зачатки тканей закладываются в эмбриогенезе на стадии гастролы как

стволовые диффероны, т. е. совокупности клеток, которые развиваются из тканеспецифических СК и дифференцируются под влиянием сигналов микроокружения. Физиологическая регенерация тканей осуществляется, главным образом, за счет прогениторных клеток, так как СК находятся в нишах в «дремлющем» состоянии и делятся редко. Однако при репаративной регенерации имеет место системный ответ организма с участием резервных стволовых клеток. Сигнально-регуляторные системы (Wnt-сигналинг и другие) принимают активное участие в реализации потенциальной способности стволовых и дифференцированных клеток организма к обратимым переходам или перепрограммированию из одного состояния в другое.

Процессы детерминации и дифференцировки, а также морфогенеза контролируются специальными гомеозисными генами. Универсальные свойства СК формировались на основе гомологичных генов простых организмов в ходе продолжительной эволюции живых форм. Структурные, функциональные и регуляторные системы простых и сложных эукариотических организмов имеют много общего, и, вероятно, отдельные их элементы могут быть взаимозаменяемы. Реализация этих функций основана на использовании общих сигнально-регуляторных путей, которые контролируют универсальные функции клетки. В качестве примера служит миогенная индукция у животных в процессах эмбриогенеза и регенерации.

References

1. Zhimulev I.F. *Obshchaya i molekularnaya genetika*. Novosibirsk: Sibirskoe Universitetskoe Izdatelstvo, 2003. 480 s. [in Russian] / Жимулев И.Ф. *Общая и молекулярная генетика*. Новосибирск: Сибирское Университетское издательство, 2003. 480 с.
2. Miglani G.S. *Developmental Genetics*. USA: I.K. International Pvt Ltd, 2013. 782 p.
3. Repin V.S., Suhikh G.T. *Medizinskaya Kletchnaya Biologiya*. M.: Izdatelstvo VaBiM, 1998, 200 s. [in Russian] / Репин В.С., Сухих Г.Т. *Медицинская клеточная биология*. М.: Издательство БЭБиМ, 1998. 200 с.
4. Wilmut I., Schnieke A.E., McWhir J., Kind A.J., Campbell K.H.S. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature*. 1997. Vol. 385. P. 810–813.
5. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006. Vol. 126, No. 4. P. 663–676.
6. Kim D., Kim C.-H., Moon J.-L. et al. Generation of human induced pluripotent stem cells by direct delivery of reprogramming proteins. *Cell Stem Cell*. 2009. Vol. 4. P. 472–476.
7. Lukash L.L., Iatsishina A.P., Kushniruk V.O., Pidpala O.V. Reprogramirovanie somaticheskikh kletok vzroslogo cheloveka. *Factori Eksperimentalnoi Evolutsii Organizmov*. K: Logos, 2011. S. 493–498. [in Russian] / Лукаш Л.Л., Яцишина А.П., Кушнирук В.О., Пидпала О.В. Репрограммирование соматических клеток взрослого человека. *Факторы экспериментальной эволюции организмов*. К.: Логос, 2011. С. 493–498.
8. Thomson J.A., Itskovitz-Eldor J., Shapiro S.S., Waknitz M.A., Swiergiel J.J., Marshall V.S., Jones J.M. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998. Vol. 282, No. 5391. P. 1145–1147.
9. Gearhart J. New potential for human embryonic stem cells. *Science*. 1998. Vol. 282, No. 5391. P. 1061–1062.
10. Popov B.V. *Vvedenie v kletchnuyu biologiyu stvolovih kletok*. Sankt-Peterburg: SpetsLit, 2010. 350 s. [in Russian] / Попов Б.В. *Введение в клеточную биологию стволовых клеток*. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2010. 350 с.
11. Afanas'ev Yu.I., Yurina N.A., Kotovskii E.F. *Histologiya, tsytologiya i embryologiya*. M.: GEOTAR-Media, 2012. 800 p. [in Russian] / Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А., Котовский Е.Ф. *Гистология, цитология и эмбриология*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 800 с.
12. Lutsik O.D., Ivanova-Sogomonyan A.I., Kabak K.S., Chaikovskiy Yu.B. *Histologiya cheloveka*. K: Knyga, 2018. 593 s. [in Ukrainian] / Луцик О.Д., Иванова-Согомонян А.И., Кабак К.С., Чайковский Ю.Б. *Гистология людини*. К.: Книга, 2018. 593 с.
13. Kuharchuk A.L., Radchenko V.V., Sirman V.M. *Stvolovye kletki: Experiment, teoriya, klinika*. K: KRS-meditsinskie tehnologii, 2004. 504 s. [in Russian] / Кухарчук А.Л., Радченко В.В., Сирман В.М. *Стволовые клетки: эксперимент, теория, клиника*. К.: КРС-медицинские технологии, 2004. 504 с.
14. Friedenstain A.I., Petrakova K.V., Kurolesova A.J., Frolova G.P. Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and haematopoietic tissue. *Transplantation*. 1968. Vol. 6. P. 230–247.
15. Wagner W., Feldmann R.J., Seckinger A., Maurer M.H., Wein F., Blake J., Krause U., Kalenka A., Bürgers H.F., Saffrich R., Wuchter P., Kuschinsky W. The heterogeneity of human mesenchymal stem cell preparations – evidence from simultaneous analysis of proteomes and transcriptomes. *Exp Hematol*. 2006. Vol. 34, No. 4. P. 536–548.
16. Pesaresi M., Bonilla-Pons S.A., Cosma M.P. *In vitro* somatic cell reprogramming for tissue regeneration: the emerging role of the local microenvironment. *Curr Opin Cell Biol*. 2018. Vol. 55. P. 119–128.

ЛУКАШ Л. Л.

*Институт молекулярної біології і генетики НАН України,
Україна, 03680, м. Київ, вул. Заболотного, 150, e-mail: lukash.imbg@gmail.com*

СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ І ГЕНЕТИКА РОЗВИТКУ

Розглянуто такі питання генетики розвитку як преформізм та епігенез, потенційна тотипотентність соматичних клітин організму, роль стовбурових клітин (СК) у диференціюванні, формуванні тканин і регенерації, гомеозисні гени, що контролюють ці процеси. Сигнально-регуляторні системи (Wnt-сигналінг та інші) беруть участь у реалізації потенційної здатності стовбурових і диференційованих клітин організму до зворотних переходів або перепрограмування з одних станів в інші. Універсальні властивості СК (здатність до самовідновлення шляхом поділу, диференціювання, трансдиференціювання та ін.) формувалися на ґрунті гомологічних генів простих організмів упродовж тривалої еволюції живих форм. Структурні, функціональні та регуляторні системи складних і простих організмів мають багато спільного, і, ймовірно, окремі їхні елементи можуть бути взаємозамінними. Реалізація цих функцій ґрунтується на використанні загальних сигнально-регуляторних шляхів, що контролюють універсальні функції клітини. Розглянуто конкретний приклад регуляції міогенного диференціювання в процесі ембріогенезу та тканинної регенерації.

Ключові слова: генетика розвитку, преформізм, епігенез, тотипотентність соматичних клітин, стовбурові клітини (СК), диференціювання, перепрограмування, ембріогенез, регенерація, гомеозисні гени, міогенез.

LUKASH L. L.

*Institute of molecular biology and genetics of NAS of Ukraine,
Ukraine, 03680, Kyiv, Zabolotnogo str., 150, e-mail: lukash.imbg@gmail.com*

STEM CELLS AND GENETICS OF DEVELOPMENT

Such issues of developmental genetics as preformism and epigenesis, potential totipotency of somatic cells of an organism, the role of stem cells (SCs) in differentiation, tissue formation and regeneration, homeotic genes that control these processes were reviewed. Signal regulatory systems (Wnt-signaling and others) take part in the realization of potential ability of stem and differentiated cells of an organism to reversible transmission paths or reprogramming from one stations to the others. The universal properties of the SCs (the ability to the selfrenewing by divisions, differentiation, transdifferentiation, etc.) were formed on the basis of homologous genes of the simple organisms in the course of a prolonged evolution of living forms. Structural, functional and regulatory systems of the simple and complex eukaryotic organisms have much in common, and, probably, their individual elements might be interchangeable. The implementation of these functions is based on the use of common signal regulatory systems which control the universal functions of the cell. A specific example of the regulation of myogenic differentiation during embryogenesis and tissue regeneration is considered.

Keywords: developmental genetics, preformism, epigenesis, somatic cell totipotency, stem cells (SC), differentiation, reprogramming, embryogenesis, regeneration, homeotic genes, myogenesis.