

БИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ

"Проблемы старения и долголетия", 2016, 26, № 1–2. — С. 3–11.

УДК 612.683

**Х. К. Мурадян, О. Г. Забуга, В. В. Безруков, О. М. Вайсерман,
В. Е. Фрайфельд***

*Державна установа "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова
НАМН України", 04114 Київ*

**Негевський університет ім. Бен-Гуріона, 84105 Беер-Шева, Ізраїль*

ІНДУКОВАНА ПЛЮРИПОТЕНТНІСТЬ, КЛІТИННЕ ОМОЛОДЖЕННЯ ТА СТАРІННЯ

Дослідження ядерного перепрограмування та індукованої плюрипотентності продемонстрували, що соматичні клітини зберігають тотипотентність і можуть самооновлюватися подібно до ембріональних стовбурових клітин (ЕСК) при короткочасній реактивації кількох факторів транскрипції. У соматичних клітинах транскрипційні фактори плюрипотентності пригнічені. Однак вони можуть бути реактивовані за допомогою певних відносно нетривалих та простих маніпуляцій, включаючи використання невеликих молекул. Індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (іПСК) можна генерувати з усіх досліджених типів клітин та вікових груп, включаючи старіючі клітини літніх людей і довгожителів. Модифікації, що виникають під час індукованої плюрипотентності, є типовими для клітинного омолодження, наприклад: активація репарації ДНК, підвищення генетичної цілісності та стійкості до мутагенезу, подовження теломер тощо. Незважаючи на те, що клітинне старіння та старіння взагалі, зазвичай, негативно впливають на ефективність генерування іПСК, такий вплив, тим не менш, можна нейтралізувати досить нескладними маніпуляціями. Дійсно, індукована плюрипотентність дає можливість отримувати аутологічні клітини, подібні до ЕСК, із використанням майже невичерпного джерела соматичних клітин, що відкриває безпрецедентні перспективи для регенеративної та анти-вікової медицини.

Ключові слова: індукована плюрипотентність клітин, епігенетика, старіння, омолодження.

Старіння є неминучим результатом протистояння багатьох внутрішніх і зовнішніх факторів ураження та відновлення. Ці складні процеси, тим не менш, завжди є наслідком відносно простого сценарію: поступової втрати паренхіматозних клітин, що викликає зниження функціональної здатності та підвищення рівня смертності. Зважаючи на це, заміну пошкоджених або зношених клітин прийнято вважати ключовою стратегією у боротьбі зі старінням [4, 18, 21, 41, 43].

Як відомо, плюрипотентні клітини, наприклад гамети, ембріональні стовбурові клітини (ЕСК) або індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (іПСК), мають здатність до необмеженої реплікації [14, 20, 29, 45, 46]. Оскільки всі тканини багатоклітинних організмів містять ідентичні ДНК, програма необмеженого самовідновлення мала б бути збереженою в усіх клітинах. У соматичних клітинах ця програма, ймовірно, інактивована епігенетичними "обмежуючими" факторами [35, 38]. Нещодавно отримані дані стосовно клітинного перепрограмування та індукованої плюрипотентності не лишають сумнівів, що така інактивація є оборотною — соматичні клітини можуть бути перетворені в іПСК, що є аналогічними ЕСК, і редиференційовані в інші типи клітин. Загалом, індукована плюрипотентність дозволяє отримувати аутологічні клітини, подібні до ЕСК, із використанням майже невичерпного джерела соматичних клітин, що, безумовно, надає широкі можливості для регенеративної та анти-вікової медицини [1, 25, 27, 30, 37, 38].

Репрограмування та індукована плюрипотентність

Перші успішні спроби омолодження клітин не отримали належної уваги. Близько півстоліття тому, *J. B. Gurdon* здійснив ядерне перепрограмування шляхом трансплантації ядер фіброblastів кишкового епітелію до енуклеюваних яєць жаби *Xenopus laevis*, що привело до появи звичайних пуголовків [12, 13]. Такий результат свідчив про те, що геном повністю диференційованих клітин зберігає досить високу пластичність для повернення до тотипотентності. Десятиріччями пізніше принципово ідентичні експерименти з клонуванням підтвердили можливість створення нащадка тільки однієї особи, а не двох батьків, у різних видів ссавців — овець, свиней, кіз, коней, котів, мавп тощо [11, 31, 47, 48]. Проте, лише відкриття індукованої плюрипотентності, вперше зроблене Такахасі та Яманака у 2006 році, та згодом виявленої в усіх інших типів клітин різних видів тварин, продемонструвало можливість остаточно диференційованих клітин відновлюватися подібно до ЕСК. Автори досягли цього шляхом використання ектопічної надекспресії чотирьох факторів транскрипції — *Oct-4*, *Sox-2*, *Klf-4* та *cMyс* (*OSKM*) у фіброblastах мишей [45]. Нобелівська премія 2012 року з фізіології та медицини, яку отримали Джон Гурдон із Великої Британії та Шина Яманака з Японії, засвідчила важливу роль ядерного перепрограмування та, зокрема, іПСК для біології й медицини [40]. *G. Q. Daley* блискуче зазначив, що "ці два вчені досягли, здавалося б, неможливого у клітинній алхімії, перетворивши свинцевий стан соматичних тканин на золоту можливість створення плюрипотентних стовбурових клітин" [39].

Найбільш дивовижною особливістю іПСК є те, що вони можуть бути отримані шляхом короткочасної активації декількох факторів транскрипції, яку, зазвичай, здійснюють за допомогою ектопічної над-експресії генів факторів транскрипції. У соматичних клітинах локуси плюрипотентності закриваються гіперметилуванням, що демонструє ключову роль метилування у реактивації факторів транскрипції [16, 32, 50]. Плюрипотентність також може бути індукована шляхом додавання відповідної іРНК [22, 23], білків [19, 34], мікро-РНК [33, 42], або навіть завдяки застосуванню невеликих молекул (*small molecules*) [3, 15, 26, 50]. Серед усіх цих альтернативних підходів останній здається найбільш перспективним, зважаючи на простоту використання, високу ефективність, мінімальні побічні наслідки для генома, невисоку вартість, вірогідність імплантації *in vivo* [2, 3, 26, 49].

Індукована плюрипотентність і клітинне омолодження

Модифікації, які виникають під час індукованої плюрипотентності, є типовими для клітинного самооновлення. Вони приводять до поліпшення репарації ДНК, підвищення генетичної цілісності та стійкості до мутагенезу [5, 7, 44], до подовження теломер завдяки підвищенню активності теломерази [17, 24], а також до перебудови мітохондріального апарату, що, у свою чергу, приводить до зниження окисного стресу тощо [9, 10, 28]. Тип та етап диференціації відіграють визначальну роль у процесі індукованої плюрипотентності. Використання стовбурових клітин та клітин-попередників, звичайно, є значно більш ефективним порівняно із застосуванням повністю диференційованих клітин. Так, "ефективність перепрограмування" у гемопоетичних стовбурових клітин і клітин-попередників виявилася приблизно в 300 разів вищою у порівнянні із остаточно диференційованими *B*- і *T*-клітинами [8].

Клітинне старіння та індуковані плюрипотентні стовбурові клітини

Старіння організму та старіння клітин прийнято розглядати в якості несприятливих факторів індукованої плюрипотентності. Проте, такі негативні наслідки можливо нейтралізувати відносно простими маніпуляціями. Так, застосування комбінації факторів транскрипції Яманакі і Томпсона (*Oct-4*, *Six-2*, *Klf-4*, *c-Myc*, *Nanog* і *Lin28*) було достатньо для отримання повністю омолоджених іПСК від фібробластів довгожителів або старіючих клітин осіб похилого віку. Ці іПСК практично не відрізнялися від людських ЕСК і були здатні до повторної диференціації у повністю оновлені клітини [20]. Більше того, іПСК можна було генерувати із постмортальних фібробластів людей похилого віку (до 109 років) із застосуванням звичайної комбінації *OSKM*. Після цього іПСК диференціювали у нейрони та порівнювали із аналогічно сформованими нейронами, отриманими з фібробластів пацієнтів із сімейними випадками хвороби Альцгеймера або Паркінсона. Одержані результати свідчили, що іПСК довгожителів можуть бути використані в якості своєрідного "контролю" у дослідженнях тривалості життя [51]. Ефективність перепрограмування фібробластів, одержаних від пацієнтів

0–83 років, обернено корелювала з їхнім віком та з тривалістю культивування отриманих *in vitro* іПСК. Зниження ефективності перепрограмування, мабуть, було пов'язано з підвищенням експресії *p21*, бо нокаут *p21* відновлював генерацію іПСК навіть у "довговічних" клітинних культур, отриманих від старих донорів [46]. У мишей іПСК, отримані від м'язових фібробластів 14-місячних тварин, характеризувались зниженням експресії *Nanog*, зменшенням проліферативної активності та перепрограмуванням іПСК порівняно із 6-тижневими або 6-місячними аналогічними особинами. Проте залежна від віку експресія *Nanog* та самовідновлення іПСК могли бути обернені за рахунок інгібування сигнальних шляхів росту пухлини (*TGF-β*) та кісткового морфогенетичного білка (*BMP*). У мишей іПСК, отримані від тварин будь-якого віку, можуть ефективно диференціюватись у клітини скелетних м'язів. Порівняння іПСК, одержаних із мієлоїдних клітин кісткового мозку 2-місячних та 18-місячних мишей, які редиференціювалися у серцеву тканину, демонструвало їхню властивість омолодження та перепрограмування [6]. Клітинне перепрограмування, викликане короткочасною циклічною експресією транскрипційних факторів *OSKM*, дозволило отримати важливі результати у дослідженнях, здійснених не лише *in vitro*, але й *in vivo*, зокрема, це спричинило відновлення після м'язових ушкоджень та подовження життя у короткоживучих мишей. Загалом, дослідження, пов'язані з клітинним перепрограмуванням, підтверджують припущення, що епігенетична дерегуляція може бути важливою причиною старіння та відкривають нові перспективи для підвищення ефективності використання маркерів старіння [36].

Заключні зауваження

Старіння прийнято вважати незворотним процесом поступового накопичення деструктивних змін на всіх рівнях біологічної організації, і видається неможливим протистояти таким різноманітним та масовим руйнівним процесам. Тому, як правило, вважається, що старіння можна сповільнити, але неможливо призупинити або відвернути. Відкриття клітинного перепрограмування та генерування іПСК майже з усіх типів диференційованих клітин, включаючи клітини осіб похилого віку та довгожителів, стало революційним проривом, який дозволив переглянути традиційні методики і стратегії боротьби зі старінням. Повернення соматичним клітинам стану, подібного до ЕСК, демонструє, що пов'язані з віком клітинні зміни, якщо вони не пройшли через точку "неповернення", є оборотними. Іншими словами, на відміну від односпрямованого плину фізичного часу, біологічний час може бути оборотним.

Доволі несподіваним виявилось, що омолодження клітин може бути досягнуто нетривалими й відносно простими маніпуляціями, а це означає, що клітини, вочевидь, здатні нейтралізувати всі або майже всі пов'язані з віком пошкодження самостійно. На жаль, ця ефективна модель боротьби зі старінням поки що належним чином не втілена. Активация власної внутрішньої здатності клітин до усунення вікових змін і омолодження самих себе є набагато більш ефективною, ніж звичайні засоби боротьби зі

старінням. Значне збільшення кількості досліджень, пов'язаних з використанням невеликих молекул та специфічних препаратів, зумовлюють перспективність дослідження цілеспрямованої епігенетичної модифікації. Незважаючи на значні початкові труднощі, стратегія боротьби зі старінням мала б, у першу чергу, зосередитись на використанні майже безмежного внутрішнього потенціалу клітин до самооновлення. Разом із тим, поєднання цього підходу із традиційними превентивними заходами видається найбільш раціональною стратегією.

Примітно, що в усіх досліджених типах соматичних клітин, або у протоколах омолодження, перепрограмування генома привело до однакового результату — виникнення клітинної плюрипотентності, ідентичної до ЕСК. Ми вважаємо, що така кінцева точка відповідає основній (первинній) та термодинамічно більш стійкій епігенетичній конфігурації, спрямованість до якої, принаймні, частково, може виникати спонтанно. Цитоплазма енуклеованого яйця або фактори транскрипції / малі молекули навряд чи здатні забезпечити всю інформацію, необхідну для складних геномних перетворень, що відбуваються у процесі повернення до плюрипотентності. З іншого боку, термодинамічна спонтанність могла б пояснити, як перепрограмування генома повертається до тієї ж кінцевої точки.

Слід підкреслити, що індуковане плюрипотентністю омолодження клітин не пов'язано зі створенням надзвичайно складних штучних конструкцій і, зазвичай, може бути досягнуто простою методикою застосування малих молекул. І хоча для вдосконалення протоколів дедиференціації-реплікації-редиференціації *in vitro* та розробки аналогів *in vivo* необхідно істотно збільшити обсяг досліджень, здійснення такого масиву роботи, можливо, є простішою та більш доцільною методикою омолодження, ніж це вважалось колись. Існування власного внутрішнього механізму та "прагнення" клітин до самооновлення за наявності відповідних умов є потенційним фактором анти-старіння, що доводить його значущість. Безсумнівно, ми перебуваємо на порозі нових визначних відкриттів у розумінні того, чому природа створила неминуче смертні організми із безсмертних елементів (клітин), і у виявленні можливості обійти існуючі бар'єри та обмеження.

Висновки

1. Диференціація соматичної клітини зумовлена епігенетичними обмеженнями, при усуненні яких клітина повертається до початкового, природного для себе стану плюрипотентності і необмеженого поділу, типового, наприклад, для ЕСК.
2. Старіння *in vivo* та *in vitro* не є перешкодою для відновлення плюрипотентності і клітинного омолодження.
3. Усі вікові пошкодження клітини є оборотними і можуть бути усунені самою клітиною.
4. З клітини будь-якого типу й віку можна генерувати необмежену кількість молодих клітин будь-якого іншого типу.
5. Оборотність клітинного старіння дає підстави сподіватись, що старіння багатоклітинного організму також може бути оборотним.

Список використаної літератури

1. *Abramovich A., Muradian Kh. K., Fraifeld V. E.* Have we reached the point for *in vivo* rejuvenation? // *Rejuvenation Res.* — 2008. — **11**, № 2. — P. 489–492.
2. *Anwar M. A., Kim S., Choi S.* The triumph of chemically enhanced cellular reprogramming: a patent review // *Expert. Opin. Ther. Pat.* — 2016. — **26**, № 2. — P. 265–280.
3. *Baranek M., Belter A., Naskręt-Barciszewska M. Z.* et al. Effect of small molecules on cell reprogramming // *Mol. Biosyst.* — 2017. — **13**, № 2. — P. 277–313.
4. *Chandel N. S., Jasper H., Ho T. T., Passequé E.* Metabolic regulation of stem cell function in tissue homeostasis and organismal ageing // *Nat. Cell Biol.* — 2016. — **18**, № 8. — P. 823–832.
5. *Cheng L., Hu W., Qiu B.* et al. Generation of neural progenitor cells by chemical cocktails and hypoxia // *Cell Res.* — 2014. — **24**, № 6. — P. 665–679.
6. *Cheng Z., Peng H. L., Zhang R.* et al. Rejuvenation of cardiac tissue developed from reprogrammed aged somatic cells // *Rejuvenation Res.* — 2017. [Epub ahead of print]
7. *Cooper D. J., Chen I. C., Hernandez C.* et al. Pluripotent cells display enhanced resistance to mutagenesis // *Stem. Cell. Res.* — 2017. — **19**. — P. 113–117.
8. *Eminli S., Foudi A., Stadtfeld M.* et al. Differentiation stage determines potential of hematopoietic cells for reprogramming into induced pluripotent stem cells // *Nat. Genet.* — 2009. — **41**, № 9. — P. 968–976.
9. *Folmes C. D., Nelson T. J., Martinez-Fernandez A.* et al. Somatic oxidative bioenergetics transitions into pluripotency-dependent glycolysis to facilitate nuclear reprogramming // *Cell Metab.* — 2011. — **14**, № 2. — P. 264–271.
10. *Folmes C. D., Nelson T. J., Terzic A.* Energy metabolism in nuclear reprogramming // *Biomark Med.* — 2011. — **5**, № 6. — P. 715–729.
11. *Grisham J.* Pigs cloned for first time // *Nature Biotechnol.* — 2000. — **18**. — P. 365–367.
12. *Gurdon J. B.* The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles // *J. Embryol. Exp. Morphol.* — 1962. — **10**. — P. 622–640.
13. *Gurdon J. B.* From nuclear transfer to nuclear reprogramming: the reversal of cell differentiation // *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* — 2006. — **22**. — P. 1–22.
14. *Hanna J., Saha K., Pando B.* et al. Direct cell reprogramming is a stochastic process amenable to acceleration // *Nature.* — 2009. — **462**, № 7273. — P. 595–601.
15. *Hou P., Li Y., Zhang X.* et al. Pluripotent stem cells induced from mouse somatic cells by small-molecule compounds // *Science.* — 2013. — **341**. — P. 651–654.
16. *Hu X., Zhang L., Mao S. Q.* et al. Tet and TDG mediate DNA demethylation essential for mesenchymal-to-epithelial transition in somatic cell reprogramming // *Cell Stem Cell.* — 2014. — **14**. — P. 512–522.
17. *Huang Y., Liang P., Liu D.* et al. Telomere regulation in pluripotent stem cells // *Protein Cell.* — 2014. — **5**, № 3. — P. 194–202.
18. *Jung Y., Brack A. S.* Cellular mechanisms of somatic stem cell aging // *Curr. Top Dev. Biol.* — 2014. — **107**. — P. 405–438.
19. *Kim D., Kim C. H., Moon J. I.* et al. Generation of human induced pluripotent stem cells by direct delivery of reprogramming proteins // *Cell Stem Cell.* — 2009. — **4**. — P. 472–476.
20. *Lapasset L., Milhavet O., Prieur A.* et al. Rejuvenating senescent and centenarian human cells by reprogramming through the pluripotent state // *Genes Dev.* — 2011. — **25**, 21. — P. 2248–2253.

21. *Lavasani M., Robinson A. R., Lu A. et al.* Muscle-derived stem/progenitor cell dysfunction limits healthspan and lifespan in a murine progeria model // *Nat. Commun.* — 2012. — **3**. — doi: 10.1038/ncomms1611.
22. *Li M., Sancho-Martinez I., Izpisua Belmonte J. C.* Cell fate conversion by mRNA // *Stem Cell Res. Ther.* — 2011. — **2**, № 1. — doi: 10.1186/scrt46.
23. *Liu J., Verma P. J.* Synthetic mRNA reprogramming of human fibroblast cells // *Methods Mol. Biol.* — 2015. — **1330**. — P. 17–28.
24. *Liu L.* Linking telomere regulation to stem cell pluripotency // *Trends Genet.* — 2017. — **33**, № 1. — P. 16–33.
25. *Lopez-Leyn M., Goya R. G.* The emerging view of aging as a reversible epigenetic process // *Gerontology.* — 2017. — doi: 10.1159/000477209.
26. *Ma X., Kong L., Zhu S.* Reprogramming cell fates by small molecules // *Protein Cell.* — 2017. — **8**, № 5. — P. 328–348.
27. *Mahmoudi S., Brunet A.* Aging and reprogramming: a two-way street // *Curr. Opin. Cell Biol.* — 2012. — **24**, № 6. — P. 744–756.
28. *Mathieu J., Ruohola-Baker H.* Metabolic remodeling during the loss and acquisition of pluripotency // *Development.* — 2017. — **144**, № 4. — P. 541–551.
29. *McLaren A.* Mammalian germ cells: birth, sex, and immortality // *Cell Struct. Funct.* — 2001. — **26**, № 3. — P. 119–122.
30. *Mendelsohn A. R., Larrick J. W., Lei J. L.* Rejuvenation by Partial Reprogramming of the Epigenome // *Rejuvenation Res.* — 2017. — **20**, № 2. — P. 146–150.
31. *Meng L., Ely J. J., Stouffer R. L., Wolf D. P.* Rhesus monkeys produced by nuclear transfer // *Biol. Reprod.* — 1997. — **57**. — P. 454–459.
32. *Mikkelsen T. S., Hanna J., Zhang X. L. et al.* Dissecting direct reprogramming through integrative genomic analysis // *Nature.* — 2008. — **454**. — P. 49–55.
33. *Miyoshi N., Ishii H., Nagano H. et al.* Reprogramming of mouse and human cells to pluripotency using mature microRNAs // *Cell Stem Cell.* — 2011. — **8**. — P. 633–638.
34. *Nemes C., Varga E., Polgar Z. et al.* Generation of mouse induced pluripotent stem cells by protein transduction // *Tissue Eng. Part C Methods.* — 2014. — **20**, № 5. — P. 383–392.
35. *Ocampo A., Reddy P., Izpisua Belmonte J. C.* Anti-aging strategies based on cellular reprogramming // *Trends Mol. Med.* — 2016. — **22**, № 8. — P. 725–738.
36. *Ocampo A., Reddy P., Martinez-Redondo P. et al.* *In vivo* Amelioration of age-associated hallmarks by partial reprogramming // *Cell.* — 2016. — **167**, № 7. — P. 1719–1733.
37. *Rando T. A.* Stem cells, ageing and the quest for immortality // *Nature.* — 2006. — **441**, № 7097. — P. 1080–1086.
38. *Rando T. A., Chang H. Y.* Aging, rejuvenation, and epigenetic reprogramming: resetting the aging clock // *Cell.* — 2012. — **148**. — P. 46–57.
39. *Robinton D. A., Daley G. Q.* The promise of induced pluripotent stem cells in research and therapy // *Nature.* — 2012. — **481**, № 7381. — P. 295–305.
40. *Rossant J., Mummery C.* NOBEL 2012 Physiology or medicine: Mature cells can be rejuvenated // *Nature.* — 2012. — **492**. — P. 56.
41. *Rossi D. J., Jamieson C. H., Weissman I. L.* Stems cells and the pathways to aging and cancer // *Cell.* — 2008. — **132**. — P. 681–696.
42. *Sandmaier S. E., Telugu B. P.* MicroRNA-mediated reprogramming of somatic cells into induced pluripotent stem cells // *Methods Mol. Biol.* — 2015. — **1330**. — P. 29–36.
43. *Sharpless N. E., DePinho R. A.* How stem cells age and why this makes us grow old // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* — 2007. — **8**. — P. 703–713.

44. *Suhr S. T., Chang E. A., Tjong J.* et al. Mitochondrial rejuvenation after induced pluripotency // *PLoS One.* — 2010. — **5**, № 11. — doi: 10.1371/journal.pone.0014095.
45. *Takahashi K., Yamanaka S.* Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors // *Cell.* — 2006. — **126**, № 4. — P. 663–676.
46. *Trokovic R., Weltner J., Noisa P.* et al. Combined negative effect of donor age and time in culture on the reprogramming efficiency into induced pluripotent stem cells // *Stem Cell Res.* — 2015. — **15**, № 1. — P. 254–262.
47. *Vajta G., Gjerris M.* Science and technology of farm animal cloning: state of the art // *Anim. Reprod. Sci.* — 2006. — **92**, № 3–4. — P. 211–230.
48. *Wilmut I., Schnieke A. E., McWhir J.* et al. Campbell Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells // *Nature.* — 1997. — **385**. — P. 810–813.
49. *Wu Y. L., Pandian G. N., Ding Y. P.* et al. Clinical grade iPS cells: need for versatile small molecules and optimal cell sources // *Chem. Biol.* — 2013. — **20**, 11. — P. 1311–1322.
50. *Xiao X., Li N., Zhang D.* et al. Generation of Induced Pluripotent Stem Cells with Substitutes for Yamanaka's Four Transcription Factors // *Cell Reprogram.* — 2016. — **18**, № 5. — P. 281–297.
51. *Yagi T., Kosakai A., Ito D.* et al. Establishment of induced pluripotent stem cells from centenarians for neurodegenerative disease research // *PLoS One.* — 2012. — **7**, № 7. — doi: 10.1371/journal.pone.0041572.

Надійшла 15.02.2017

ИНДУЦИРОВАННАЯ ПЛЮРИПОТЕНТНОСТЬ, КЛЕТОЧНОЕ ОМОЛОЖЕНИЕ И СТАРЕНИЕ

**Х. К. Мурадян, О. Г. Забуга, В. В. Безруков,
А. М. Вайсерман, В. Е. Фрайфельд***

Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев

*Негевский университет им. Бен-Гуриона, 84105 Беер-Шева, Израиль

Исследования ядерного перепрограммирования и индуцированной плюрипотентности продемонстрировали, что соматические клетки сохраняют тотипотентность и могут омолаживаться подобно эмбриональным стволовым клеткам (ЭСК), путем кратковременной реактивации нескольких факторов транскрипции. В соматических клетках транскрипционные факторы плюрипотентности репрессированы. Однако они могут быть реактивированы с помощью определенных, относительно непродолжительных и простых манипуляций, включая использование небольших молекул. Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (иПСК) можно генерировать из всех известных типов клеток и любого возраста, включая стареющие клетки пожилых и столетних. Модификации, возникающие при индуцированной плюрипотентности, являются типичными для клеточного омоложения и включают, например, улучшение репарации ДНК, повышение генетической целостности и устойчивости к мутагенезу, удлинение теломер и

т.п. Несмотря на то, что клеточное старение и старение вообще часто негативно влияют на эффективность генерирования и ПСК, такое воздействие, тем не менее, можно нейтрализовать достаточно несложными манипуляциями. Действительно, индуцированная плюрипотентность позволяет получать аутологичные клетки, подобные ЭСК, с использованием почти неисчерпаемого источника соматических клеток, что открывает беспрецедентные перспективы для регенеративной и антивозрастной медицины.

INDUCED PLURIPOTENCY, CELLULAR REJUVENATION AND AGING

**Kh. K. Muradian, O. G. Zabuga, V. V. Bezrukov,
A. M. Vaiserman, V. E. Fraifeld***

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology
NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

*Ben-Gurion University of the Negev, 84105 Beer-Sheva, Israel

Nuclear reprogramming and induced pluripotency implicitly proved that somatic cells preserve totipotency and can be rejuvenated back to the state similar to embryonic stem cells (ESCs) by short-term reactivation of few transcription factors. In somatic cells, transcription factors of pluripotency are silenced. However, they could be reactivated by numerous protocols of relatively short-term and simple interventions, including small molecules. Induced pluripotent stem cells (iPSCs) are generated from cells of all studied types of differentiation and age, including senescent cells of elderly and centenarians. Modifications occurring during induced pluripotency are typical for cellular rejuvenation, e.g. resulting in enhanced DNA repair, elevated genetic integrity and resistance to mutagenesis, telomere elongation etc. Although cellular senescence and aging often have negative impact on efficiency of iPSCs generation, nevertheless, their effects could be neutralized by relatively simple manipulations. In fact, induced pluripotency allows generating autologous cells similar to ESCs using practically inexhaustible pool of somatic cells, thus opening unprecedented perspectives in regenerative and anti-aging medicine.

Відомості про авторів

Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України

Лабораторія фізіології

В. В. Безруков — директор інституту, зав. лабораторії, акад. НАМН України

Х. К. Мурадян — гол.н.с., д.м.н.

Лабораторія епігенетики

О. М. Вайсерман — зав. лабораторії, д.м.н., професор (vaiserman@geront.kiev.ua)

О. Г. Забуга — к.б.н., н.с.

Негевський університет ім. Бен-Гуріона, Беер-Шева, Ізраїль

В. Е. Фрайфельд — зав. відділу мікробіології, імунології та генетики, к.м.н., професор