

РЕЦЕНЗИЯ НА КНИГУ “СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ У МОРСКИХ ОРГАНИЗМОВ”

(Stem Cells in Marine Organisms / Eds. Rinkevich B.,
Matranga V. Dordrecht et al. Springer, 2009. 371 p.)

Исследование эмбриональных стволовых клеток млекопитающих превратилось в интенсивно развивающееся направление биологии, биотехнологии и биомедицины, но для понимания механизмов клеточной “стволовости” (stemness) необходимо широкое сравнительное исследование стволовых клеток разнообразных представителей многоклеточных животных и растений. До недавнего времени область исследований тотипотентных, плюри- или мультипотентных стволовых клеток, способных дать начало гаметам и всем или многим дифференцированным соматическим клеткам у беспозвоночных животных с бесполом размножением, казалась заброшенной и лишь фрагментарно освоенной — по контрасту с изучением стволовых клеток млекопитающих и других позвоночных. Ситуация изменилась после появления двух книг: Stem Cells. From Hydra to Man / Ed. Bosch Th.C.G. S.l.: Springer, 2008 и рецензируемой книги о стволовых клетках морских организмов, написанной после дискуссий (Exploratory Workshop on Stem Cells in Marine Organisms. Palermo, 2006). В предисловии редакторов (B. Rinkevich, V. Matranga), как и в других главах этой книги, с сожалением констатируется, что исследования на стволовых клетках морских беспозвоночных очень ограничены и редки, несмотря на важность их изучения для понимания механизмов, стимулирующих рост и дифференцировку клеток, и таких аспектов биологии развития, как бесполое размножение, регенерация, рост и старение. Но представленные в книге исчерпывающие аналитические обзоры данных о стволовых клетках различных многоклеточных организмов, включающие ряд теоретических обобщений и построений, проясняют общую картину современного состояния этой области исследований. Книга содержит 14 глав, в том числе теоретические, обзоры и специальные исследования. Более подробно рассмотрим сначала общетеоретические обзоры, а затем обзоры и исследования более узкой направленности, тем самым несколько нарушив последовательность изложения материала книги.

В первой главе (Rinkevich B. Stem cells: autonomy interactors that emerge as causal agents and legitimate units of selection) автор рассматривает стволовые клетки как единицы селекции. Недифференцированные стволовые клетки имеют вы-

сокую способность к самообновлению и дифференцировки в клетки различных линий, т.е. они тотипотентны или плюрипотентны. Обмен тотипотентными стволовыми клетками через кровь может вести к осуществлению сценария паразитизма клеток половой линии. Образование химер и внутривидового паразитизма изучены на колониальной асцидии *Botryllus schlosseri*. У беспозвоночных животных возможно возникновение мультиклональности, мультихимеризма. Рассмотрены также факты естественной трансплантации, “войны стволовых клеток” и химеризма у позвоночных, включая человека. Автор приводит и обсуждает данные о горизонтальном и вертикальном переносе канцерогенных, половых и соматических клеток и черты стволовых клеток, определяющие их “стволовость”: неограниченное самообновление, автономия, подвижность в организме и между организмами одного или разных таксонов, участие в образовании химерных организмов, способность к паразитизму, отсутствие определенной клеточной ниши, неясность границы между линиями соматических и половых клеток у животных с бесполом размножением. Эти свойства, как полагает автор, указывают на то, что некоторые линии стволовых клеток обладают чертами единиц селекции, подобно целым организмам или генам.

Третья глава (Frank U., Plickert G., Müller W.A. Cnidarian interstitial cells: the dawn of stem cell research) представляет собой исчерпывающий обзор сведений о стволовых клетках гидроидов, начиная с исследований Августа Вейсмана, опубликованных в его книге в 1883 г. и послуживших основой для создания теории “зародышевой плазмы”. Клетки гидроидов были первыми стволовыми клетками (Stammzellen), описанными в биологической литературе, и именно Вейсманом. Авторы подробно рассматривают вклад Вейсмана в изучение стволовых клеток книдарий и несколько избыточно, на мой взгляд, критикуют его представления с позиций современной биологии, детально разъясняя достаточно очевидные несоответствия его взглядов современным. Стволовые, интерстициальные клетки (i-клетки) книдарий изучены в основном у двух видов — пресноводной гидры и колониального морского гидроида *Hydractinia*; у гидры i-клетки мультипо-

тентны, у *Hydractinia* — тотипотентны. В других группах книдарий типичные i-клетки не описаны; источником нематоцитов, нервных и половых клеток могут быть дифференцированные клетки. Подробно рассмотрены современные данные о морфологии, репродукции, клеточном цикле, появлении и перемещениях i-клеток в онтогенезе, их потенциях и генной экспрессии у изученных книдарий, включая важные результаты экспериментальных исследований авторов на *Hydractinia echinata*. Клетки книдарий обладают способностью к трансдифференцировке: известно, что дифференцированные мышечные клетки гидроидных медуз способны приобрести черты мультипотентных стволовых клеток и дать начало почти всем клеточным типам, включая половые клетки. Возможность обратного развития взрослых стадий в ювенильные также демонстрирует высокую пластичность развития книдарий.

Четвертая глава (*Rinkevich Y., Matranga V., Rinkevich B. Stem cells in aquatic invertebrates: common premises and emerging unique themes*) — содержательная сводка данных по стволовым клеткам туникат, книдарий, иглокожих и плоских червей, включающая сравнительный анализ свойств стволовых клеток водных беспозвоночных и позвоночных. У беспозвоночных, по контрасту с позвоночными (у которых преобладают олиго- и унипотентные стволовые клетки), распространены мультипотентные и плюрипотентные стволовые клетки. Рассматриваются две системы стволовых клеток при почковании колониальных асцидий — эпителиальная и гемобласты крови — и их участие в бесполом размножении, регенерации, росте, старении, колониальном химеризме и клеточном паразитизме. Естественное клонирование личинок иглокожих — весьма распространенное явление, происходящее путем аутомии, паратомии и почкования; вторичные личинки развиваются путем реорганизации личиночных тканей. Трансдифференцировка клеток служит механизмом клеточной пластичности у водных беспозвоночных. Стволовые клетки четырех рассмотренных типов беспозвоночных проявляют свойства, общие с чертами таковых позвоночных и включающие морфологию, способность к долговременному самообновлению, миграции и дифференцировки в специализированные клетки. “Стволовость” связана с экспрессией белков генов *Piwi*, *Vasa*, *Nanos*, *PCNA*. Стволовые клетки играют основную роль в развитии, поддержании гомеостаза, росте и регрессии, бесполом размножении и регенерации беспозвоночных. Для стволовых клеток водных беспозвоночных характерны их рассеянность в организме, отсутствие регуляторного микроокружения (ниши), способность дать начало клеткам многих линий и возникновение половых клеток из стволовых клеток взрослого организма.

Пятая глава (*Sköld H.N., Obst M., Sköld M., Åkeson B. Stem cells in asexual reproduction of marine invertebrates*) дает исчерпывающую информацию по стволовым клеткам всех исследованных таксонов морских беспозвоночных, способных к бесполому размножению. Авторы отмечают консерватизм полового размножения и вариабельность бесполого в связи с независимым возникновением клональной и колониальной стратегии размножения в различных ветвях животного мира, однако к бесполому размножению они причисляют и партеногенез — развитие из женской половой клетки без оплодотворения, т.е. модифицированное половое размножение. Рассмотрены три типа сегрегации половой линии, в последние годы именуемые соматическим эмбриогенезом, эпиморфозом и преформацией. В сравнительном аспекте анализируется агамное клонирование водных беспозвоночных, его молекулярные и эволюционные аспекты. Авторы называют плюри- или тотипотентные стволовые клетки, обеспечивающие клонирование и способные дать клетки половой линии, первичными стволовыми клетками. Некоторые многоклеточные животные, например нематоды, лишены таких стволовых клеток, клеточной пластичности и имеют очень ограниченную регенерационную способность. Авторы отрицают присутствие колониальных видов среди Ecdysozoa, однако колониальность некоторых представителей корнеголовых ракообразных в результате почкования на эндопаразитической стадии жизненного цикла уже доказана. Классическими маркерами стволовых клеток названы белки *Vasa* и *Nanog*, активность щелочной фосфатазы и теломеразы. Заключение об эволюционной первичности клональных аколониальных животных с инициацией клеток половой линии от недетерминированных первичных стволовых клеток спорно. Беспорна необходимость применения сравнительного и экспериментального подходов для изучения стволовых клеток животных.

Данные по стволовым клеткам солитарных асцидий рассмотрены Э. Купером в главе 2 (*Cooper E.L. Putative stem cell origins in solitary tunicates*) с использованием в качестве модельного организма *Styela plicata* для изучения стволовых клеток и гемопоэза. Результаты исследования пролиферации и дифференцировки клеток крови асцидий сравниваются с данными, полученными на лимфоцитах позвоночных. Разработаны тканевые культуры фарингеальных эксплантатов асцидий, внутри которых появляются гемопоэтические узлы. Показано, что гистосовместимость у асцидий опосредована лимфоцитоподобными клетками; интерлейкин туникат (IL-1-like fraction) стимулирует пролиферацию клеток *in vitro*.

Бластогенезу и стволовым клеткам колониальной асцидии *Botryllus schlosseri*, рассматриваемым и в некоторых других главах, отведен отдельный

обзор в главе 11 (*Ballarin L., Manni L. Stem cells in sexual and asexual reproduction of Botryllus schlosseri* (Ascidacea, Tunicata): an overview). *B. schlosseri* более 50 лет используется как модельный лабораторный объект для исследований полового и бесполого размножения и сравнения процессов эмбриогенеза и бластогенеза, ведущих к развитию одинаковых зооидов, а также для изучения стволовых клеток, регенерации, иммунитета и трансплантационной совместимости. При паллеальном почковании ботриллид почка закладывается как утолщение перибранхиального эпителия; при васкулярном почковании некоторых видов ботриллид и после удаления всех зооидов и почек колонии *B. schlosseri* новые зооиды возникают из агрегатов тотипотентных стволовых клеток крови. При паллеальном и сосудистом почковании внутренняя масса клеток возникает соответственно из замыкающегося в пузырек участка перибранхиального эпителия или из агрегата гемобластов, т.е. из производных разных зародышевых листков. Стволовые клетки *B. schlosseri* способны дать начало и половым, и соматическим клеткам; в развивающихся гонадах и субпопуляции циркулирующих гемоцитов ботриллид *B. primigenus* и *Botrylloides leachi* найдена экспрессия гомолога гена *vasa*. Стволовые клетки способны к переносу от одной колонии асцидий к другой после слияния их сосудистых систем, что ведет к возникновению химерных колоний.

Стволовым клеткам и химеризму колониальной асцидии *B. schlosseri* в сопоставлении с данными о химерах млекопитающих посвящена и следующая глава 12 (*Voskoboinik A., Rinkevich B., Weissman I.L. Stem cells, chimerism and tolerance: lessons from mammals and ascidians*). Химеризм (как присутствие у конкретного индивидуального организма клеток более чем одного индивида) описан у многих многоклеточных, включая позвоночных. У млекопитающих возможен взаимный перенос клеток между множественными плодами или между плодом и материнским организмом во время беременности; микрохимеризм — обычное явление, характерное для многих родивших женщин. Возможен и тетрагаметный химеризм в результате слияния двух зигот или экспериментального объединения бластомеров двух эмбрионов млекопитающих. У мармозеток и тамаринов (игрунковых обезьян) естественный химеризм половых клеток встречается почти у половины популяции. Предполагается, что химеризм поддерживается самообновляющимися стволовыми клетками. Естественный химеризм наблюдается у многих морских организмов, включая губок, кишечнополостных, мшанок и асцидий. Колониальные асцидии, такие как *Botryllus schlosseri*, могут служить моделью для изучения химеризма. Слияние и гистосовместимость колоний асцидий определяются с помощью локуса *Fu/HC*. Если колонии имеют, по крайней мере, один общий ал-

лель *Fu/HC*, при их контакте сосудистые системы сливаются, мигрирующие клетки крови в некоторых случаях становятся “победителями”, замещающими “проигравшие” клетки половой линии и/или соматические ткани хозяина. Химеризм влияет на иммунную толерантность.

В четырех главах (7–10) рассматриваются стволовые клетки иглокожих в процессе эмбрионального развития и регенерации, в частности, клетки вторичной мезенхимы эмбрионов морского ежа. В главе 8 (*Zito F., Matranga V. Secondary mesenchyme cells as potential stem cells of the sea urchin embryo*) авторы пишут о том, что, несмотря на широкое использование эмбрионов иглокожих в фундаментальных исследованиях по биологии развития, а взрослых иглокожих — в качестве модельных объектов для изучения регенерации, исследования эмбриональных стволовых клеток зародышей иглокожих почти не проводились. Приведены экспериментальные данные, полученные на двух популяциях мезодермальных клеток эмбрионов морских ежей: клетках первичной и вторичной мезенхимы; обсуждается возможность рассмотрения их как эмбриональные стволовые клетки. Клетки вторичной мезенхимы дают начало четырем типам клеточных производных, а также скелетогенным клеткам, вероятно, участвующим в росте личиночных спикул. Эти данные свидетельствуют о мультипотентности клеток вторичной мезенхимы, имеющих общие черты с эмбриональными стволовыми клетками позвоночных, в том числе с клетками нервного гребня, дающими весьма разнообразные дифференцированные клеточные типы. Ниша клеток вторичной мезенхимы — полость бластоцеля эмбриона морского ежа. Зародыши морского ежа могут быть использованы как полезная модельная система *in vivo* и, возможно, *in vitro* для изучения эмбриональных стволовых клеток иглокожих.

Следующая глава 9 посвящена эмбриональной динамике плюрипотентных стволовых клеток вторичноротых: от морского ежа до млекопитающих (*Genevière A.-M., Aze A., Even Y. et al. Cell dynamics in early embryogenesis and pluripotent embryonic cell lines: from sea urchin to mammals*). Рассмотрена регуляция баланса между клеточной пролиферацией, дифференцировкой и клеточной смертью в ходе эмбриогенеза. Тотипотентность как способность генерировать все клетки организма сохраняется в ходе немногих делений дробления, число которых различно у разных видов. Результаты пионерных экспериментов, проведенных на зародышах морского ежа и продемонстрировавших эквивалентность двух первых бластомеров, были опубликованы Дришем в 1891 г., но линии эмбриональных стволовых клеток морского ежа и других морских беспозвоночных еще не получены, исследования эмбриональных стволовых клеток до сих пор ограничены млекопитающими и некоторыми другими позво-

ночными. Рассматриваются особенности структуры клеточного цикла и организации хроматина в раннем эмбриогенезе и у культивируемых эмбриональных стволовых клеток; приводятся данные о молекулярных факторах и сигнальных путях, регулирующих транскрипцию, прохождение клеточного цикла и организацию хроматина. Необходимы дальнейшие исследования механизмов, контролирующих поддержание тотипотентности *in vivo* и *in vitro*.

Одна из глав (7-я) представлена обзором регенерационного потенциала клеток, тканей, органов и частей организма иглокожих (*Candia-Carnevali M. D., Thorndyke M. C., Matranga V. Regenerating echinoderms: a promise to understand stem cells potential*). Рассмотрены общность процессов регенерации у всех иглокожих и различия между разными классами, данные о стволовых клетках тканей и циркулирующих жидкостей и уникальная способность к регенерации и клонированию личинок иглокожих. В разнообразных явлениях регенерации и клонирования иглокожих основную роль играют способные к миграции плюрипотентные стволовые клетки, а также клеточная пластичность и способность к дедифференцировке. Приведены сведения о факторах, контролирующих восстановительные процессы, об экспрессии вовлеченных в эти процессы генов, дедифференцировке клеток в ходе регенерации. Перспективным для исследования стволовых клеток беспозвоночных вторичноротых животных признано использование клеточных культур и других экспериментальных систем *in vivo* и *in vitro*.

В главе 10 о регенерации у полухордовых и иглокожих (*Rychel A.L., Swalla B.J. Regeneration in hemichordates and echinoderms*) изложены данные о восстановительных явлениях у этих родственных групп вторичноротых животных. Приведены сведения о регенерации иглокожих и вовлечении в этот процесс экспрессии гомеозисного гена *Hox1* и генов *BMP2/4* и *univin* суперсемейства сигнальных молекул TGF- β ; указанные гены экспрессируются также в процессе раннего развития иглокожих. Формирование переднезаднего плана строения тела Nemichordata, как и Chordata, базируется на экспрессии *Hox*-генов. Представлены результаты проведенных авторами исследований регенерации представителей полухордовых — *Glossobalanus berkeleyi* и *Ptychodera flava*. Полученные данные свидетельствуют об участии стволовых клеток в процессах регенерации полухордовых — сестринской группы хордовых животных. Понимание молекулярных основ регенерации полухордовых может привести к разработке методов стимуляции регенерации у позвоночных, включая человека.

В главе 13 об экспериментальном исследовании стволовых клеток губок, написанной В. Мюллером с соавторами (*Müller W.E.G., Custó-*

dio M.R., Wiens M. et al. Effect of bacterial infection on stem cell pattern in Porifera), рассматривается роль стволовых клеток в клеточной дифференцировке, эмбриогенезе и формировании плана строения губок. Архециты обладают тотипотентностью, подобно половым и эмбриональным клеткам. Модельным организмом для исследования послужила губка *Suberites domuncula*. Найденны молекулярные маркеры архецитов и специализированных клеток, происходящих от архецитов. Показано, что воздействие бактериального эндотоксина LPS (липополисахарида) вызывает изменения экспрессии генов, в частности, подавление активности маркера стволовых клеток гена *noggin*, а также возрастание фосфорилирования киназы p38, активатора митогена. Предполагается падение числа стволовых клеток у губок в ответ на бактериальную инфекцию.

В следующей главе (14-й) представлены данные о клеточных и гуморальных защитных реакциях целомочитов исследованных представителей иглокожих и сипункулид (*D'Ancona Lunetta G. Defence mechanisms and stem cells in Holothuria polii and Sipunculus nudus*). Для изучения иммунитета беспозвоночных были выбраны два модельных объекта — голотурия *Holothuria polii* и сипункулида *Sipunculus nudus*. Среди целомочитов голотурии выделены амебоциты, сферулоциты трех типов и стволовые клетки; амебоциты — иммунокомпетентные клетки, способные к фагоцитозу. В целомочитской жидкости сипункулиды присутствуют гемозритроциты, комплексы клеток-урн и гранулоциты трех типов; иммунореактивные гранулоциты типа I. Дифференцированные целомочиты берут начало от стволовых клеток. Данные по заживлению ран сопоставимы с результатами, полученными на позвоночных.

Рассмотрены также нейроиммунные молекулы и их эволюционный консерватизм главе 6 (*Stefano G.B., Salzet M., Ottaviani E. Neuroimmune chemical messengers and their conservation during evolution*). Исследования авторов проведены на двустворчатых моллюсках *Mytilus edulis* и *Mytilus galloprovincialis*. Приведены данные о химических сигнальных молекулах, их рецепторах и роли в функционировании иммунной и нейроэндокринной систем беспозвоночных животных, а также свидетельства эволюционного консерватизма механизма коммуникации сигнальный эф-фектор-рецептор.

Книга доступна в электронной форме; ее материалы интересны и полезны не только специалистам по стволовым клеткам, но и многим биологам развития, сравнительным цитологам и зоологам.

В.В. Исаева

E-mail: vv_isaeva@mail.ru