

*Пинаев Г. П.*

## НИШИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК<sup>1</sup>

*Институт цитологии РАН, Санкт-Петербурге*

Что такое ниши стволовых клеток? Исходно понятие «ниша» означает углубление в архитектурной конструкции, предназначенное для сохранения чего-нибудь ценного, например запаса снарядов (в фортификации).

Именно эту функцию и выполняют специальные места в разных тканях, в которых сосредоточены региональные коммитированные стволовые клетки взрослого организма. Они способны под влиянием сигнальных молекул превращаться в прогениторные или транзиторные клетки, которые, в свою очередь, под действием разных индукторов дифференцируются в специализированные клетки соответствующих тканей. Ниши состоят из пространственно организованных клеточных элементов и белков внеклеточного матрикса, создающих микроокружение, которое обеспечивает длительное поддержание стволовых клеток в исходном недифференцированном состоянии. Кроме того, оно защищает стволовые клетки от стимулов, вызывающих их избыточное размножение, апоптоз или спонтанную дифференцировку. Таким образом, ниша обеспечивает стабильный гомеостаз находящейся в ней клеточной популяции.

Значение ниши как цельной системы, необходимой для существования стволовых клеток взрослого организма, стали понимать только в самые последние годы. Поэтому, несмотря на обилие разнообразных данных, полученных при анализе различных ниш, до сих пор невозможно выстроить всю сложную систему взаимоотношений стволовых клеток с их микроокружением.

Наиболее изученными нишами стволовых клеток у млекопитающих являются костный мозг и волосяные фолликулы кожи. Согласно существующим к настоящему времени представлениям, в полости трубчатых костей на поверхности костной ткани располагаются веретенообразные остеобласты, с которыми непосредственно контактируют гематопозитические стволовые клетки. Взаимодействие между ними осуществляется посредством плотных адгезионных контактов с помощью N-кадгерин/ $\beta$ -катениновой системы, и в этом положении они находятся в покоящемся состоянии. N-кадгерин расположен на поверхности клеток и связан с  $\beta$ -катенином, который находится под клеточной мембраной и взаимодействует с актиновым цитоскелетом. Кроме того, на поверхности стволовых клеток найдены и другие адгезионные молекулы — интегрины, которые являются рецепторами белков внеклеточного матрикса. В частности, выявлены интегрины  $\alpha 4\beta 1$  и  $\alpha 5\beta 1$ , специфично взаимодействующие с фибронектином, который, как полагают, играет ведущую роль в поддержании жизнеспособности и самообновления популяции стволовых клеток. В костном мозге выявлены также макрофаги, адипоциты и фибробласты. Эти клетки совместно секретируют различные биологически активные крупные мультидоменные молекулы, образующие внеклеточный матрикс.

<sup>1</sup> Материал подготовлен в 2011 году.

Основным источником внеклеточного матрикса являются фибробласты и фибробластоподобные клетки. Например, стромальные клетки костного мозга, которые синтезируют I и IV коллагены, фибронектин, витронектин, тенасцин. Методом трансмембранной миграции показано, что мезенхимные стволовые клетки костного мозга непосредственно взаимодействуют с фибронектином, витронектином и коллагеном I типа [10].

Кроме перечисленных белков в состав внеклеточного матрикса входят коллагены других типов, ламинин, нидоген, фибулин, энтактин, перлекан, глюкозаминогликаны и целый ряд других компонентов, включая ростовые факторы: bFGF, VEGF, EGF. Белки внеклеточного матрикса – это биологически активные крупные мультидоменные молекулы, которые взаимодействуют с поверхностными рецепторами клетки и регулируют такие важные клеточные процессы, как пролиферация, дифференцировка, биологическая подвижность, взаимодействие клеток между собой и соединительной тканью. К сожалению, однако, к настоящему времени нет еще полного представления о полном составе молекул внеклеточного матрикса, находящихся в различных нишах стволовых клеток. Имеются данные лишь об отдельных выявленных белках в тех или иных нишах. В связи с этим трудно определить, какую именно роль выполняет тот или иной элемент матрикса в сложном процессе, включающем активацию, пролиферацию, миграцию и детерминацию стволовых клеток, находящихся в данной нише. То, что белки внеклеточного матрикса действительно принимают участие в регуляции вышеупомянутых процессов, доказано на примере разных клеток, в том числе и стволовых, но в процессе их культивирования *in vitro* [12].

При активации стволовых клеток костного мозга они теряют контакт с остеобластами и вступают во взаимодействие со стромальными клетками и с их микроокружением, которое и состоит из элементов внеклеточного матрикса и включенных в него секретируемых факторов. Под действием этих факторов клетки предварительно размножаются, а затем превращаются в предшественники миелоидных и лимфоидных клеток. Необходимо отметить, что стромальные фибробластоподобные клетки помимо поддерживающей и направляющей функции по отношению к истинно стволовым гемопоэтическим клеткам также обладают мультипотентностью и способны при определенных условиях превращаться в остеобласты, хондробласты, в предшественники нервных клеток и кардиомиоцитов.

Волосные фолликулы кожи представляют собой великолепно организованную структуру, позволяющую изучать механизмы, регулирующие самоподдержание, пролиферацию и миграцию стволовых клеток. Каждый фолликул состоит из двух частей: постоянного и циклически обновляющегося сегментов. Постоянный – представляет собой потовые железы и подлежащие выпуклости (по-английски – *bulge*), являющиеся нишами эпителиальных стволовых клеток. Динамически обновляющийся сегмент последовательно проходит через три цикла самообновления. Первый цикл, или анагенная фаза – это период активного роста. Второй – катагенная фаза или период сжатия в результате апоптоза. И, наконец, третий – телогенная фаза или период кратковременного покоя [6].

Эпителиальные стволовые клетки мультипотентны и, мигрируя наверх в эпидермис, дают потомство эпидермальных прогениторных клеток или, направляясь

вниз, превращаются в прогениторные клетки, создающие волос [1]. Кроме того, туда же приходят и прогениторные клетки, превращающиеся в дифференцированные меланоциты, которые определяют окраску волос. Показано, что возрастное поседение людей связано с дефектами самоподдержания стволовых клеток, являющихся источниками меланоцитов [7]. В последнее время, однако, было установлено, что стволовые клетки волосяных фолликул не требуются для нормального гомеостаза эпидермиса, но могут временно принимать участие в его восстановлении при заживлении ран [5].

Набор клеточных элементов, окружающих стволовые клетки в нише, до настоящего времени не определен, но полагают, что примыкающие к ним мезенхимные клетки создают дермальный слой, регулирующий их поведение. Молекулярный анализ показал, что в окружении этих стволовых клеток находятся адгезионные молекулы, ингибирующие рост факторы, такие, как TGF $\beta$ /BMP и компоненты Wnt сигнального пути, включая его рецепторы и ингибиторы [11]. Совокупность перечисленных факторов свидетельствует о том, что в нише создается микроокружение, подавляющее процессы роста и дифференцировки эпителиальных стволовых клеток.

Согласно существующим в настоящее время представлениям, стволовые клетки, находящиеся в своих нишах, способны осуществлять как симметричное, так и ассимметричное деление. В первом случае при делении две дочерние клетки идентичны друг другу и остаются стволовыми. Во втором — одна из дочерних клеток остается стволовой, а другая становится прогениторной и вступает на путь дифференцировки. Характер деления объясняют наличием поляризации клетки в определенном направлении, ориентацией веретена деления и распределением в ней дифференцировочных детерминант. Все перечисленные условия, определяющие характер деления данной клетки, зависят от ее непосредственного микроокружения. В частности, полярность клетки и ориентация веретена деления связаны, как полагают, с формированием определенной структуры цитоскелета, зависящей от взаимодействия клетки с белками внеклеточного матрикса, к которым она примыкает. В тех случаях, когда веретено деления ориентировано параллельно базальной мембране, деление будет симметричное, а когда перпендикулярно — происходит ассимметричное деление. Кроме того, судьба дочерних клеток определяется градиентом ростовых и других регулирующих факторов, секретируемых окружающими клетками [2, 8, 9].

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Blanpain C., Lowry W. E., Geoghegan A., Polak L., Fuchs E.* Self-renewal, multipotency and the existence of two cell populations within an epithelial stem cell niche // *Cell*. 2004. Vol. 118. P. 635–648.
2. *Etienne-Manneville S., Hall A.* Cell polarity: Par6, aPKC and cytoskeleton crosstalk // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2003. Vol. 15. P. 57–72.
3. *Fuchs E., Tumber T., Guash G.* Socializing with the neighbors: stem cells and their niche // *Cell*. 2004. Vol. 116. P. 769–776.
4. *Li L., Xie T.* Stem cell niche. Structure and function // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2005. Vol. 21. P. 605–631.

5. Moore K. A., Lemischka I. R. Stem cells and their niches // Science. 2006. Vol. 311. P. 1880–1885.
6. Niemann C., Watt F. M. Designer skin: lineage commitment in postnatal epidermis // Trends Cell Biol. 2002. Vol. 12. P. 185–192.
7. Nishimura E. K., Granter S. R., Fisher D. E. Mechanisms of hair graying: incomplete melanocyte stem cell maintenance in the niche // Science. 2005. Vol. 307. P. 720–723.
8. Perez-Moreno M., Jamora C., Fuchs E. Sticky business: orchestrating cellular signals at adherens junction // Cell. 2003. Vol. 112. P. 535–548.
9. Petritsch C., Tavosanis G., Turck C. W., Jan L. Y., Jan Y. N. The Drosophila myosin VI Jaguar is required for basal protein targeting and correct spindle orientation in mitotic neuroblasts // Cell. 2003. Vol. 4. P. 273–281.
10. Thibault M. M., Hoeman C. D., Buschman M. D. Fibronectin, vitronectin and collagen I induce chemotaxis and haptotaxis of human and rabbit mesenchymal stem cells in standardized transmembrane assay // Stem Cells Dev. 2007. Vol. 16. P. 489–502.
11. Tumber T., Guash G., Greco V., Blanpain C., Lowry W. E. Defining the epithelial stem cell niche in skin // Science. Vol. 303. P. 359–363.
12. Watt F. M., Hogan B. L. Out of Eden: stem cells and their niches // Science. 2000. Vol. 287. P. 1427–1430.

*Савостьянов Г. А.*

**НА ПУТИ К ТРЕХМЕРНОЙ ГИСТОЛОГИИ:  
МОЖНО ЛИ ВЫЧИСЛЯТЬ И ПРОГНОЗИРОВАТЬ  
СТАНОВЛЕНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ  
ТКАНЕЙ В РАЗВИТИИ И РЕГЕНЕРАЦИИ?**

*Лаборатория эволюции органов чувств (заведующий – д. б. н. М. Л. Фирсов)  
ИЭФБ РАН, Санкт-Петербург, e-mail: genasav38@mail.ru*

---

Возникновение регенеративной медицины, тканевой инженерии и разработка методов трехмерной печати органов остро ставит вопрос обеспечения онкологической безопасности создаваемых клеточных конструкций [6]. Для гарантированного получения тканей с нужными свойствами и исключения возможности возникновения патологических структур необходимо иметь ясные представления о свойствах стволовых клеток и причинах исчерпания их потенциалов, а также о наборах возможных вариантов гистоархитектуры, которые могут возникать в различных условиях. Другими словами, необходимо опираться на теорию возникновения стволовых клеток и уметь вычислять все возможные варианты клеточного взаиморасположения (гистоархитектуры) в трехмерном пространстве.

Однако современная биология развития и гистология пока находятся на описательных стадиях и не дают ответов на эти вопросы. Так, неразвитость теоретических основ и методического арсенала существующей гистологии приводит