



## ღეროვანი უჯრედების გაყოფის სიჩქარე ორგანიზმის ასაკთან ერთად მცირდება

ჯაბა ტყემალაძე<sup>1</sup>

<sup>1</sup>კვლევების დირექტორი, დღეგრძელობის კლინიკა, [jtqemaladze@longevity.ge](mailto:jtqemaladze@longevity.ge),

<https://orcid.org/0000-0001-8651-7243>

### აბსტრაქტი

უჯრედშიდა ალდგენისა და დაცვის მექანიზმები განსაზღვრავს ცალკეული უჯრედის სიცოცხლის ხანგრძლივობას. სომატური ღეროვანი უჯრედები განსაზღვრავენ ყველა ქსოვილების სიცოცხლის ხანგრძლივობას და, ამრიგად, მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ ორგანიზმის დაბერების პროცესში. ღეროვან უჯრედებს გააჩნიათ ვრცელი თვითგანახლების თვისებები, მაგრამ არსებობს უამრავი მტკიცებულება დროთა განმავლობაში მათი ფუნქციის დაქვეითების და ეროზიის შესახებ. მიზეზი, რის გამოც ხდება ღეროვანი უჯრედების გაყოფის ტემპის დაქვეითება ყოველი გაყოფის შემდეგ დღემდე არ არის დადგენილი. საინტერესოა, რომ ღეროვანი უჯრედები ასიმეტრიული გაყოფებისას ხდება შერჩევითი დაგროვება ერთის მხრივ, უახლესი მოლეკულებს და სტრუქტურებს, და მეორე მხრივ, უძველეს ცენტრიოლებს.

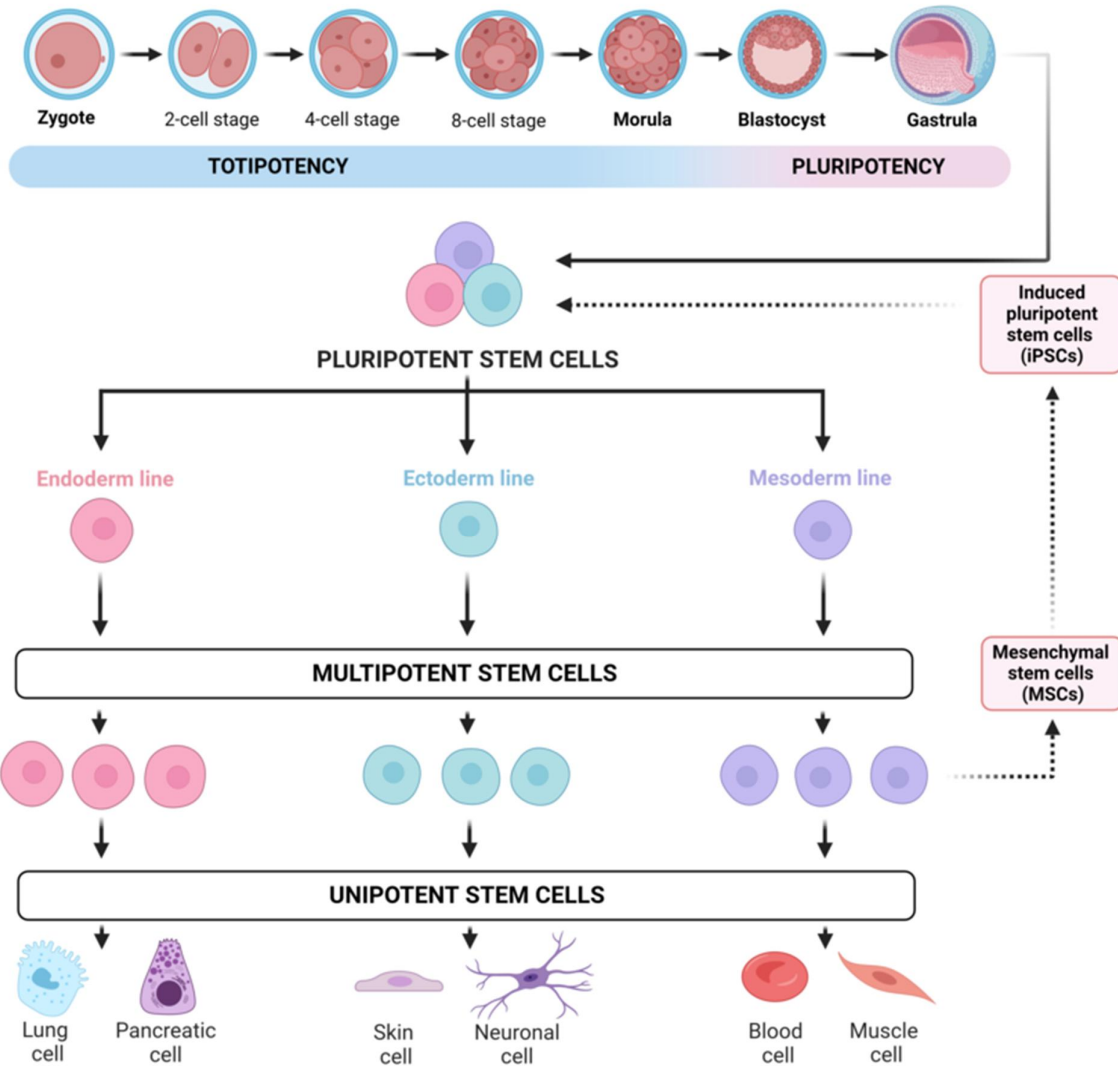
**საკვანძო სიტყვები:** ღეროვანი უჯრედები; დიფერენციაცია; ESC; ASC; აპოპტოზი; ონტოგენეზი; თვითაღდგენა; მიხრწნა; დაბერება

### შესავალი

ადამიანის და ცხოველების მრავალუჯრედიანი ორგანიზმების განვითარების სირთულე განპირობებულია ზიგოტაში მდებარი გენური ქსელების დაპროგრამებული ტანმიმდევრული ჩართვით და გამორთვით ასიმეტრიული გაყოფების შემდეგ დიფერენციაციის პროცესში. განვითარება იწყება ტოტიპოტენტური ემბრიონალური ღეროვანი უჯრედებიდან (ESCs), რომლებიც წარმოქმნიან სამი ჩანასახოვანი ფენის (ექტოდერმა, მეზოდერმა, ენდოდერმა) წინამორბედ პლიურიპოტენტურ ემბრონალურ უჯრედებს, რომლებიც ხდებიან წინაპარი უჯრედები იმ ღეროვანი უჯრედების, რომლებიც აყალიბებენ სხეულის ქსოვილებს. ESC-ებს აქვთ ისეთი მახასიათებლები, როგორცაა უჯრედების ასიმეტრიული გაყოფა, სამივე ჩანასახის შრედ დიფერენცირების უნარი, ტელომერაზას აქტივობა და უჯრედული ციკლი, რომელიც მნიშვნელოვნად ამცირებს გაყოფის ფაზებს. ზრდასრულ ასაკში, ქსოვილის სპეციფიკური მულტიპოტენტური ღეროვანი უჯრედები არეგულირებენ ჰომეოსტატიკური ქსოვილის თვითაღდგენას. ამ ზრდასრულ ღეროვან უჯრედებს (ASCs) სამ ჩანასახის ფენად დიფერენცირების უნარი არ გააჩნიათ, შეუძლიათ განაახლონ კონკრეტული ქსოვილის ტიპის

უჯრედული პოპულაცია და შეინარჩუნონ ასიმეტრიული უჯრედული დაყოფით საკუთარი პოპულაციის რაოდენობა. ASC უჯრედები ხასიათდება როგორც პროლიფერაციული შედარებით სიმშვიდის მდგომარეობაში მყოფი, საიდანაც მათ შეუძლიათ გამოვიდნენ სათანადო პირობებში, რათა მიიღონ პროლიფერაციული პოტენციალი, რომელიც აუცილებელია ქსოვილის თვითაღდგენისთვის.

სურათი 1 (Erceg et al., 2023)



ASC-ები პირველ რიგში პასუხისმგებელი არიან ქსოვილის სტრუქტურის შენარჩუნებაზე; ისინი ამას ასრულებენ თავიანთი ორი ძირითადი ფუნქციით - საკუთარი რაოდენობის შენარჩუნებისა და სხვა ვალდებულებებს შორის. ქსოვილის სპეციფიკური ASC პოპულაციები სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანია გადარჩენისთვის და ამიტომ მათი შტამომავლების ნაწილი უნდა აღადგენდეს პოპულაციის რაოდენობას. თუმცა, თვითგანახლების აუცილებლობა გარდამავალი უნდა იყოს, რადგან უჯრედებს ასევე მოეთხოვებათ შთამომავლობა, რომელიც დიფერენციაციის გზაზე დადგება. ბალანსი თვითგანახლებასა და დიფერენციაციის ვალდებულებას შორის გადამწყვეტია. თუ ASC პოპულაცია იხრება თვითგანახლების გზისკენ, ის რისკავს დიფერენციაციის უნარის დაკარგვას და შეიძლება ავთვისებიანი გზით

გარდაიქმნას უაღრესად პროლიფერაციულ არადიფერენცირებად უჯრედულ პოპულაციად. მეორეს მხრივ, თუ ბალანსი დიფერენციაციისკენ გადაინაცვლებს, არსებობს რისკი, რომ ღეროვანი უჯრედების პოპულაცია დაიკარგოს დეგენერაციული დაავადების წარმოქმნის გაზრდილი პოტენციალის თანხლებით, მექანიზმი, რომელიც ითვლება დაბერების პროცესის ერთ-ერთ კომპონენტად. დაბერების მეორე, შესაძლოა უფრო მნიშვნელოვანი, კომპონენტია ღეროვანი უჯრედების გაყოფის ტემპის დაცემა დროთა განმავლობაში.

ორგანიზმის დაბერება და ასაკთან დაკავშირებული დაავადებები ხშირად ასოცირდება სენესცენციასთან (მიხწრნა). Hayflick- მა თავდაპირველად აღწერა მიხწრნა როგორც უჯრედული ციკლის დაპროგრამირებული გაჩერება გარკვეულ თაობაში კულტივირებული ფიბრობლასტების შეზღუდული რეპლიკაციური პოტენციალის გამო. ტელომერების შემცირება, ონკოგენების გააქტიურება ან დნმ-ის დამაზიანებამ შეიძლება გამოიწვიოს მიხწრნის გზა. მიხწრნა მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ASC პოპულაციების სწორად ფუნქციონირების შენარჩუნებაში. ნორმალურ პირობებში ASC უჯრედი იყოფა დაბერებული ქსოვილში დაზიანებული უჯრედების ჩასანაცვლებლად. სიცოცხლის განმავლობაში ასიმეტრიული გაყოფის შედეგად, ღეროვანი უჯრედების ის შთამომავალი უჯრედი, რომელიც ინარჩუნებს ღეროვნებას, შერჩევითად ღებულობს ძველ ცენტრიოლს. ენტროპიის ასეთი დაპროგრამირებული და შინაგანი დაგროვება უფრო მეტად უნდა მოქმედებდეს ფუნქციების დაქვეითებაზე, ვიდრე გარე ფაქტორებით (რადიაცია, ტოქსინები და მსგავსი) მიყენებული ზიანი და ენტროპიის ზრდა.

თვითაღდგენა ასევე შეიძლება მოხდეს ქსოვილის დამაზიანებელი მოვლენების გამო, რამაც შეიძლება პირდაპირ გამოავლინოს ASC პოპულაცია მუტაციებისკენ და/ან შეცვალოს მარეგულირებელი ქსოვილის მიკროგარემო. ღეროვან უჯრედებს აქვთ დაზიანების აღდგენის თანდაყოლილი მექანიზმები, რომლებსაც შეუძლიათ უპასუხონ დნმ-ის დაზიანებას, რეაქტიული ჟანგბადის სახეობების (ROS) დაზიანებას და მუტაციებს, რომლებიც არეგულირებენ უჯრედულ ციკლს და სხვა უჯრედულ ფუნქციებს. მაგრამ არანაირი მექანიზმი არ არსებობს ისეთი კონსერვატიული ორგანოიდის აღდგენის, როგორც ცენტრიოლია. როდესაც ეს აღდგენითი მექანიზმები არ/ვერ ხერხდება, უჯრედს დაემატება დაზიანების დონე, რაც იწვევს უჯრედების პროლიფერაციული პაუზის/სიკვდილის გზებს, როგორცაა მიხწრნა ან აპოპტოზი (უჯრედების დაპროგრამებული სიკვდილი). წინაპარი უჯრედების პოპულაციის დაქვეითება იწვევს ქსოვილების განახლების დაქვეითებას და დეგენერაციული დაავადებების შესაძლო განვითარებას. მეორეს მხრივ, დნმ-ის დაზიანების სათანადოდ გამოსწორებასთან ერთად აპოპტოზისა და/ან დაბერებისგან თავის დაღწევამ შეიძლება გამოიწვიოს ღეროვანი უჯრედების ნეოპლასტიკური ტრანსფორმაცია. ძველი ცენტრიოლების სტრუქტურის შეკეთება-აღდგენა უფრო ხშირად მთავრდება სიმსივნური ტრანსფორმაციით.

ღეროვანი უჯრედები მოიცავს ისეთ უზარმაზარ კლინიკურ თერაპიულ პოტენციალს, რომ მათი რთული ბიოლოგიური როლის გაგება უმნიშვნელოვანესია. სამწუხაროდ, ღეროვანი უჯრედების განმარტება რჩება ბუნდოვანი და მონაცემები შეიძლება იყოს წინააღმდეგობრივი.

## ემბრიონის ღეროვანი უჯრედები და მათი წარმოშობა

Thomson- ს და Gearhart- ს მიეკუთვნება ადამიანის ESC-ების (hESCs) საწყისი იზოლაცია და დახასიათება ბლასტოციტის შიდა უჯრედოვანი მასიდან. მათ აღნიშნეს ამ უჯრედების დიფერენციაციის და ამავე დროს თვითგანახლების უნარი in vitro. შემდგომმა დახასიათებამ აჩვენა, რომ უჯრედები გამოხატავდნენ უჯრედის ზედაპირის მარკერებს, რომლებიც ტიპურია არადიფერენცირებული არაადამიანური პრიმატების ESCs (pESCs) და ადამიანის ემბრიონის კარცინომის უჯრედებისთვის. ეს სპეციფიკური მარკერები მოიცავდა სტადიის სპეციფიკურ ემბრიონულ ანტიგენს (SSEA)-1, SSEA-3, SSEA-4, TRA-1-60, TRA-1-81, ტუტე ფოსფატაზას აქტივობას და ტელომერაზას აქტივობის მაღალ დონეს. ტელომერაზა არის რიბონუკლეოპროტეინის ფერმენტი, რომელიც ინარჩუნებს ტელომერულ უბნებს ქრომოსომების ბოლოებში და ნოვო ოლიგონუკლეოტიდის სინთეზით. ტელომერაზას აქტივობა არ არის ნორმალურ დიპლოიდურ სომატურ უჯრედებში, რომლებშიც მოკლე ტელომერები მოკლდებიან თაობიდან თაობაში ჰეიფლიკის ლიმიტისკენ მიმავალ დიფერენციაციის გზაზე. ავადმყოფობისას ან ასაკში ტელომერების სიგრძე შედარებით უფრო მოკლეა, ვიდრე ახალგაზრდა და ჯანმრთელ ორგანიზმში. სავარაუდოდ, ეს დაკავშირებულია იმასთან, რომ ავადმყოფობისას ან ასაკში ხდება უფრო მეტი გაყოფა(რაც ტელომერას სიგრძეს ამოკლებს) ასიმეტრიული გაყოფების შორის, რომ უჯრედების რაოდენობა იყოს მეტი. ნაჩვენებია, რომ TRA-1-60 და TRA-1-81 არის უფრო დიდი მემბრანასთან დაკავშირებული პროტეინის პოდოკალიქსინის სპეციფიკური ეპიტოპები, რომელიც განიცდის რეტინონის მჟავას მოდიფიკაციას, ESCs შთამომავლის დიფერენციაციისას და კარგავს თავის რეაქტიულობას TRA-1-60 და TRA. -1-81 ანტისხეულებს. ეს მახასიათებლები გამოიყენება ღეროვანი უჯრედების იდენტიფიცირებისთვის ისევე, როგორც შინაგანი ტრანსკრიპციის ფაქტორი Oct-4 და თავის ESCs (mESCs) უნარი რეაქცია მოახდინოს ფაქტორზე, რომელიც ლეიკემიის ციტოკინის ინჰიბიციას ახდენს (LIF).

hESC-ების საწყისი იზოლაციისა და დახასიათების შემდეგ ინტერესი გადაინაცვლა მათი შთამომავლების დიფერენციაციის ფაქტორების დასადგენად. თუ ყველა უჯრედი მომდინარეობს საწყისი წინამორბედი უჯრედებიდან, რა მიმართავს დიფერენციაციას, მაგალითად, გლიური უჯრედებისკენ და არა ადიპოციტებისკენ? Brüstle et al პირველებმა აჩვენეს hESC-ების in vitro კონტროლირებადი დიფერენციაცია ზრდის ფაქტორების კომბინაციების სერიის გამოყენებით, რომლებმაც წარმატებით გამოავლინეს რეაქტიულობა მემბრანის ეპიტოპისთვის სპეციფიკურ მონოკლონურ ანტისხეულზე, რომელიც ჩვეულებრივ გვხვდება გლიური წინამორბედების მემბრანებზე. ისინი თავდაპირველად ზრდიდნენ ES უჯრედებს გარემოში, რომელიც ხელს უწყობს ნერვული წინამორბედების ზრდას. შემდეგ მათ უჯრედებს გამოავლინეს ზრდის ფაქტორების შემდეგი სერია: 1) ძირითადი ფიბრობლასტური ზრდის ფაქტორი (FGF2), 2) FGF2 და ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი (EGF) და 3) FGF2 და თრომბოციტებიდან მიღებული ზრდის ფაქტორი (PDGF). სხვა უჯრედები, რომლებიც შენარჩუნებული იყო გარემოში ზრდის ფაქტორით, შენარჩუნდნენ დიფერენციაციის გარეშე მრავალი პასაჟების შემდგომ. თუმცა, როგორც ზრდის ფაქტორები მოიხსნა, ღეროვანი უჯრედების შთამომავლები დიფერენცირებული იყო ნერვული უჯრედების უფრო სპეციფიკურ ტიპებად, როგორცაა ოლიგოდენდროციტები და



ასტროციტები. უჯრედები, რომლებმაც უპირატესად დიფერენციაცია გაიარეს, შეიყვანეს ადამიანის მემკვიდრეობითი მიელინის აშლილობის, პელიზეუს-მარცხხერის დაავადების მქონე ვირთხების მოდელში და ამით ეფექტურად მოახდინეს თავის და ზურგის ტვინის რემიელინიზაცია. ამ შედეგებმა, ისევე როგორც სხვამ, აჩვენა იზოლირებული hESC-ების დიფერენციაციის მანიპულირების პოტენციალი in vitro ადამიანის დაავადების თერაპიული მკურნალობისთვის.

### **ემბრიონის ღეროვანი უჯრედები და მათი უჯრედული ციკლის რეგულაცია**

ძირითადი განსხვავება ღეროვან უჯრედებსა და სომატურ უჯრედებს შორის გვხვდება უჯრედული ციკლის რეგულირებაში. სომატურ უჯრედებში უჯრედული ციკლი კონტროლდება ძირითადად Rb-E2F ოჯახის კომპლექსებით, ციკლინ-ციკლინდამოკიდებული კინაზებით (Cdk) და Cdk ინჰიბიტორებით INK4a/ARF გზის მეშვეობით. ამ გზებში ჩართული ცილების ექსპრესიის ტალღები და შემდგომი ტრანსლაციური ცვლილებები იწვევს უჯრედული ციკლის კონტროლს და რეგულაციას. ამ ცილების მუტაციამ ან დერეგულაციამ შეიძლება გამოიწვიოს უჯრედების უკონტროლო პროლიფერაცია, ანეუპლოიდი და გენომიური არასტაბილურობა.

უჯრედული ციკლის რეგულაციის მექანიზმები, რომლებიც განსხვავდება სომატურ უჯრედებსა და ESC-ებს შორის, განისაზღვრა mESC მოდელის გამოყენებით mESC-ებთან ერთად, რომლებიც წარმოადგენენ პლურიპოტენტურ ხაზს (mEPLC). გვიანი პრემპლანტაციის და ადრეული პოსტიმპლანტაციის ემბრიონების mESC-ები უჩვეულოდ სწრაფი ტემპით მრავლდება. 4.5-დან 6.0 dpc-მდე (კოიტუსიდან დღეები), ეპიბლასტი ფართოვდება გენერაციის დაახლოებით 10 საათის დროით. იზრდება 6.5-დან 7.0 dpc-მდე, სადაც საშუალო გენერაციის დრო არის დაახლოებით 4.4 საათი. აღმოჩნდა, რომ mESC-ებსა და mEPLC-ებში უჯრედული ციკლი მცირდება G1 და G2 ფაზებში ციკლის გაზრდილი პროპორციით (დაახლოებით 50-60%) S ფაზაში.

ნორმალური სომატური უჯრედის ციკლის პირობებში, Rb/p105, ჰიპოფოსფორირებულ მდგომარეობაში, ურთიერთქმედებს E2F ტრანსკრიფციის ფაქტორებთან, რაც აფერხებს უჯრედული ციკლის პროგრესიის საჭირო გენების ტრანსკრიფციას შეზღუდვის წერტილის გავლით (R წერტილი). Rb/p105-ის ფოსფორირების დონეები დამოკიდებულია უჯრედში არსებული CDK აქტივობაზე. მიტოგენის სიგნალიზაცია Ras/Raf/მიტოგენით გააქტიურებული პროტეინ კინაზას (MAPK) გზაზე ააქტიურებს ციკლინის D - CDK4/6 კომპლექსებს, რომლებიც, სავარაუდოდ, თავდაპირველად ააქტიურებენ Rb/p105 აქტივობას არაფოსფორირებული ცილის ჰიპოფოსფორირებით. უჯრედული ციკლის R წერტილის გასავლელად ციკლინი E/CDK2 ახდენს Rb/p105 ჰიპერფოსფორილაციას და თრგუნავს E2F ცილას ტრანსკრიფციის ფაქტორებთან შეკავშირებისგან, რითაც იწყება უჯრედული ციკლის S ფაზაში საჭირო გენების ტრანსკრიფცია. იმისთვის, რომ მირებულ იქნას უჯრედული ციკლი, რომელიც ნაკლებადაა მიტოგენის ვარიაციების გავლენის ქვეშ, ღეროვანი უჯრედები, როგორც ჩანს, იღებენ რეგულაციის განსხვავებულ მექანიზმს.

ESC უჯრედის ციკლში შემცირებულ გაყოფის ფაზებთან ერთად, როგორც ჩანს, R წერტილი არ არეგულირებს G1 - S გადასვლას. Stead და კოლეგებმა აღმოაჩინეს, რომ როგორც mESC-ებში,

ასევე mEPLC-ებში იყო CDK2, ციკლინ A და ციკლინ E კინაზას აქტივობის ნაადრევი უჯრედული ციკლიდან დამოუკიდებელი გამოხატულება. გარდა ამისა, როდესაც CDK2 დათრგუნეს, მათ აღმოაჩინეს უჯრედების პროლიფერაციის მაჩვენებლის მნიშვნელოვანი შემცირება. სამაგიეროდ CDC2 - ციკლინ B, რომელიც აუცილებელია G2 - M გადასვლისთვის, იყო ერთადერთი CDK აქტივობა, რომელიც აღმოჩნდა უჯრედულ ციკლზე დამოკიდებული და E2F სამიზნე გენები გამოხატული იყო მთელ უჯრედულ ციკლში. ასევე ნაჩვენებია ჰიპოფოსფორირებული Rb/p105-ის ნაკლებობა. დასკვნები ასევე მხარს უჭერენ ჰიპერფოსფორირებულ Rb/p105-ის არსებობას mESC-ებსა და mEPLC-ებში. ციკლინის E და CDK2-ის უჯრედული ციკლის დამოუკიდებელი გამოხატვის გათვალისწინებით, მოსალოდნელი იქნება, რომ Rb/p105 აღმოჩნდეს ჰიპერფოსფორირებულ მდგომარეობაში, რაც შემდგომში მხარს უჭერს R წერტილის არარსებობას ESC უჯრედული ციკლის პროგრესირებაში.

მიტოგენის სიგნალიზაცია MAPK გზის მეშვეობით ჩვეულებრივ ასტიმულირებს უჯრედების გაყოფას სომატურ უჯრედებში, თუმცა, ეს სიგნალი გახანგრძლივებული დიფერენციაციის ძლიერი ინდუქტორია. როგორც ჩანს, mESCs თავიდან აიცილებენ ამ სტიმულაციას ციკლინის D ექსპრესიის დაბალი დონის შენარჩუნებით და CDK4 კინაზას თითქმის არ გამოვლენილი აქტივობის შენარჩუნებით. ეს შეესაბამება ჰიპოფოსფორირებული Rb/p105 დონის ნაკლებობას, რომელიც ადრე გამოვლინდა mESC-ებში. ეს დასკვნები მხარს უჭერს ადრეული G1-ის არარსებობას mESC-ებში, რაც მათ საშუალებას აძლევს აირიდონ MAPK სიგნალიზაციის დიფერენციაციის გამომწვევი ეფექტები, როგორც ეს გვხვდება სხვა უჯრედების ტიპებში.

მიუხედავად იმისა, რომ აქამდე კვლევების უმეტესობა ჩატარდა mESC-ებში, hESC-ები ანალოგიურად აჩვენებენ უჯრედული ციკლის G1 ფაზის შეკვეცას, თუმცა სხვა ბევრი არაფერია ცნობილი hESC-ებში უჯრედული ციკლის რეგულირების შესახებ. საინტერესოა, რომ პრიმატის ESC-ები იქცევიან mESC-ების მსგავსად ციკლინ E-ს უჯრედული ციკლიდან დამოუკიდებელი ექსპრესიის, Rb/p105-ის კონსტიტუციური ჰიპერფოსფორირების და შრატის და MAPK-დამოუკიდებელი უჯრედული ციკლის პროგრესირებისას. აქედან გამომდინარე, შეიძლება დავასკვნათ, რომ კონსერვაციული ევოლუციის გზით, hESC-ებმა შეიძლება დაარეგულირონ უჯრედის ციკლი ანალოგიურად. ამ მონაცემებმა ერთად მიგვიყვანს ჰიპოთეზამდე, რომ ESC უჯრედის ციკლი დამოკიდებულია CDK აქტივობის მაღალ დონეზე, არ რეგულირდება Rb/p105 ან E2F გენის ექსპრესიით, არ გააჩნია G1 გამშვები წერტილი და ტრადიციული პერიოდულობა, რომელიც გვხვდება სომატური უჯრედის დროს. ციკლი.

### **ზრდასრულთა ღეროვანი უჯრედების მახასიათებლები**

ზრდასრული ღეროვანი უჯრედების პირველი მტკიცებულებები აღწერილი იყო, როგორც ლიმფო-ჰემატოპოეზური ღეროვანი უჯრედები, რომლებსაც შეუძლიათ წარმოქმნან როგორც ერთროიდიული, ასევე ლიმფოიდიური შთამომავლობა. წინა კვლევები აჩვენებდნენ ძვლის ტვინის უნარს გადანერგილი პაციენტის ძვლის ტვინის რეგენერაციაში. ზრდასრული ღეროვანი უჯრედების ქსოვილის თვითაღდგენა არ არის უცხო კონცეფცია და ის არის მიღებული, როგორც რეგენერაციული მექანიზმი ქსოვილებში, როგორცაა ნაწლავის ეპითელიუმი, ძვლის ტვინი და კანი. ამ ქსოვილების თითქმის მუდმივი თვითაღდგენა

დაკავშირებულია ქსოვილის სპეციფიკურ ზრდასრული ღეროვანი უჯრედების პოპულაციებთან, რომელთა დერეგულაცია ასოცირდება სხვადასხვა დაავადებებთან და კიბოსთან. მიუხედავად იმისა, რომ ეს იყო ფიზიოლოგიურად ყველაზე აშკარა ქსოვილები, რომლებშიც შეიძლება მოხდეს ღეროვანი უჯრედების თვითაღდგენა, ზრდასრული ღეროვანი უჯრედების პოპულაციები ასევე გამოვლენილია და ხასიათდება ბადურაზე, პანკრეასში, ღვიძლში, ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში და ჩონჩხის კუნთებში.

ASC-ების ყველაზე ინტენსიურად შესწავლილი პოპულაციებია ჰემატოპოეტური და მეზენქიმული ღეროვანი უჯრედები (HSCs და MSCs). HSCs არის წინამორბედი ხაზი, რომელიც აწარმოებს ყველა მომწიფებულ სისხლის უჯრედს ორგანიზმის სიცოცხლის განმავლობაში. თავდაპირველად აღინიშნა, რომ HSC პოპულაცია შეიცავდა ღეროვანი უჯრედების ორ პოპულაციას, რომლებიც განსხვავებულად რეაგირებდნენ რადიაციაზე. ციკლური მოძრავი პოპულაცია ვერ ახერხებდა დნმ-ის დაზიანების გამოსწორებას და წარმოქმნიდა ტვინის მწვავე უკმარისობას, მაშინ როდესაც უფრო პრიმიტიული მშვიდი პოპულაცია, როგორც ჩანს, აღადგენდა რადიაციით გამოწვეულ დაზიანებას. ეს დასკვნები შემდგომში იქნა მხარდაჭერილი და ასახავს HSC-ების კლასიფიკაციას ორ შემდეგ ჯგუფად: გრძელვადიანი აღდგენადი HSCs (LTR-HSCs), რომლებიც ძირითადად გვხვდება მშვიდ მდგომარეობაში და მოკლევადიანი აღდგენადი HSCs (STR-HSCs). რომლებიც გადიან ჰემატოპოეზს, რომელიც უზრუნველყოფს მომწიფებულ სისხლის უჯრედების ყოველდღიურ შევსებას. ეს მექანიზმი, რომელიც HSC-ებმა მიიღეს, მისცა საშუალება LTR-HSC-ების წინამორბედ პოპულაციას შეენარჩუნებინათ გენომიური მთლიანობა შემცირებული რეპლიკაციის მოვლენებით. MSC არის უჯრედული პოპულაცია, რომელიც გვხვდება ძვლის ტვინში HSC-ებთან ერთად, რომლებიც დიფერენცირდებიან მეზენქიმული ხაზის უჯრედებად, მათ შორის ძვლის, ხრტილის, ცხიმის, შემაერთებული ქსოვილის, კუნთისა და ტვინის სტრომის ჩათვლით. MSC პოპულაცია საკმაოდ ჰეტეროგენულია და ახლახან აღწერილია მრავალი პრე-MSC ხაზი: MAPC, hBMSC, USSC, FSSC, AFS, MIAMI უჯრედები, hFLMPC და MASC. ნაჩვენებია, რომ პრე-MSC-ები განასხვავებენ და ქმნიან სამ ჩანასახოვან ფენას, უფრო მეტიც, ნაჩვენებია, რომ მრავალი ხაზი მრავლდება ტელომერების შემცირების გარეშე. ეს ხაზები მეტყველებს განვითარების, რეგენერაციის და თვითაღდგენის მექანიზმების სირთულეზე, რომელიც ჯერ კიდევ არ არის კარგად განსაზღვრული.

გარდა ჰემატოპოეზური და მეზენქიმული ღეროვანი უჯრედებისა (HSCs და MSCs) იდენტიფიცირებული ზრდასრული ღეროვანი უჯრედების პოპულაციები მძიმე იყო შესასწავლად, უჯრედების იზოლირებისა და კულტივირების სირთულეების გამო in vitro. მათი აღმოჩენის დღიდან გაირკვა, რომ ზრდასრული ღეროვანი უჯრედები ბინადრობენ ნიშებში, რომლებიც ამარაგებენ უჯრედებს ზრდის აუცილებელ ფაქტორებს და სტიმულაციასაც ახდენენ თვითგანახლებისა და პროლიფერაციისთვის. როდესაც ეს ზრდის ფაქტორები გამოიყენება in vitro კულტურის პირობებში, შესაძლებელია მიიღებულ იქნას სიცოცხლისუნარიანი ზრდასრული ღეროვანი უჯრედების კულტურა. თუმცა, ჯერ კიდევ შეზღუდულია ამ ზრდასრული ღეროვანი უჯრედების პოპულაციებისა და მათი თვისებების გაგება.

გენომიკურმა კვლევებმა, მიკრო მასივის ტექნოლოგიის გამოყენებით, გამოავლინა

მოლეკულური ხელმოწერები ღეროვანი უჯრედების კონკრეტული და მრავალფეროვანი პოპულაციისთვის. აღმოჩნდა, რომ კონკრეტული გენები მოიცავს როგორც ESC-ებს, ასევე ზრდასრული ღეროვანი უჯრედების მრავალფეროვან ხაზებს. ამ კვლევებმა დაასკვნა, რომ მიუხედავად იმისა, რომ ამ გენების უმეტესობა ყველგან იყო გამოხატული სხვა ქსოვილებში, ამ ჯგუფის ქვეჯგუფი შეიძლება წარმოადგენდეს ღეროვანი უჯრედების ზოგად ზრდასა და შენარჩუნებაში ჩართულ გენებს. Rossi et al. ოლიგონუკლეოტიდური მიკროჩიპის გამოყენებით, გამოვლინეს 34000 გენიდან 907, რომლებიც მნიშვნელოვნად განსხვავებულად იყო გამოხატული ახალგაზრდა და ძველი თაგვების HSC-ებს შორის, თექვსმეტი გენი, რომლებიც უფრო მეტად გამოხატული იყო ხანდაზმულ ცხოველებში, იყო ჩართული ადამიანის ლეიკემიაში. მსგავსმა კვლევამ აჩვენა, რომ ფუნქციური კატეგორიის გენები დნმ-ის აღმდგენი, ქრომატინის რემოდელირებისა და გაჩუმების გენები ნაკლებად იყო გამოხატული ასაკოვანი ცხოველების HSC-ებში. ეს აღმოჩენები შეიძლება მიუთითებდეს გენეტიკურ და ეპიგენეტიკურ ცვლილებებზე, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან ახალგაზრდა და ხანდაზმულ HSC-ებს შორის დაფიქსირებულ განსხვავებებზე.

### **ზრდასრული ღეროვანი უჯრედები და მათი უჯრედული ციკლის რეგულირება**

ზრდასრული ღეროვანი უჯრედები, რომლებიც განსხვავდება ES უჯრედებისგან, ინარჩუნებენ მშვიდ მდგომარეობას *in vivo*, თუ ისინი არ არიან სტიმულირებული ქსოვილის დაზიანებით ან რეგენერაციული სიგნალებით დიფერენციაციის მიზნით. ნორმალურად გაყოფილ უჯრედებში, რომლებიც შედიან მშვიდ მდგომარეობაში, ხდება CDK ინჰიბიტორების ზერეგულაცია, რომლებიც აფერხებენ CDK-ების კინაზას აქტივობას, ეფექტურად ბლოკავს უჯრედების პროლიფერაციას. გარდა ამისა, CDK ინჰიბიტორის ექსპრესია საკმარისია პროლიფერაციის დასათრგუნავად. CDK ინჰიბიტორის ექსპრესია გვხვდება მდუმარე ASC-ებში და დაქვეითებისას შეიძლება გამოიწვიოს HSC-ებში პროლიფერაცია და დიფერენციაცია.

სამწუხაროდ, ამჟამად ხელმისაწვდომი მონაცემების შეზღუდვების გამო, შეუძლებელია ASC უჯრედის ციკლის დეტალური მოდელის აგება. ESC მოდელის მიხედვით, მიჩნეულია, რომ G1 ფაზა და R წერტილი გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს თვითგანახლებასა და დიფერენციაციას შორის გადაწყვეტილების მიღებაში, ისევე როგორც დიფერენციაციის მიმართულებას. როგორც ჩანს, მონაცემების დიდი ნაწილი ვარაუდობს, რომ უჯრედული ციკლის მარეგულირებელი მექანიზმები გარედან არის მოწოდებული ფიჭური მიკროგარემოდან, ნიშიდან. თუმცა, მეტი გამოკვლევა იქნება საჭირო, სანამ ჩვენ შევძლებთ ჭეშმარიტად გავიგოთ მარეგულირებელი ცილის მექანიზმების როლები, რომლებიც აღიარებულია კლასიკური უჯრედის ციკლის მოდელის მსგავსად.

### **ზრდასრული ღეროვანი უჯრედების დაბერება და შენარჩუნება**

ღეროვანი უჯრედების თვითგანახლება გადამწყვეტია მათი სიცოცხლის განმავლობაში მდგრადობისთვის, თუმცა ამ მახასიათებლის შენარჩუნების უნარი ასაკთან ერთად მცირდება. თვითგანახლების გზის შენარჩუნების დაქვეითება ითვლება დაბერების ერთ-ერთ მთავარ მექანიზმად. p16 Ink4a, ცილინდამოკიდებული კინაზას ინჰიბიტორი, ხელს უწყობს Rb/p105 აქტივაციას და ასოცირდება დაბერების გზის გააქტიურებასთან. ახლახან მას მიეწერა



დეროვანი უჯრედების დაბერება და თვითგანახლების თვისებების დაკარგვა. ნაყოფის დეროვანი უჯრედების პოპულაციებში არ არსებობს p16Ink4a- ს შესამჩნევი გამოხატულება, თუმცა p16Ink4a ექსპრესიის მზარდი დონე გამოვლინდა დაბერებული ქსოვილების დეროვან უჯრედებში.

INK4a /ARF სიმსივნის სუპრესორული ლოკუსი კოდირებს p16Ink4a და p19Arf , რომლებიც მოქმედებენ შესაბამისად Rb და p53 უჯრედების სიკვდილის გზების მეშვეობით. INK4a /ARF ლოკუსი გააქტიურებულია ქსოვილებში ონკოგენური სტრესის პირობებში, როგორცაა დნმ-ის დაზიანება და ტელომერების შემცირება. p16 Ink4a შემდეგ მოქმედებს ციკლინის D1 - CDK4, ციკლინ D2 - CDK4 და ციკლინის D3 - CDK6 კინაზის აქტივობის ინჰიბირებაზე. D ტიპის ციკლინი და CDK კომპლექსები ფოსფორილირებენ Rb/p105, როდესაც ჰიპოფოსფორილირებულ ფორმაში Rb/p105 უკავშირდება E2F-1, 2, 3, და 4-ს და ბლოკავს მათ აქტივობას, როგორც ტრანსკრიპციული აქტივატორები. E2F სამიზნე გენები საჭიროა უჯრედული ციკლის პროგრესირებისთვის და მათი ტრანსკრიპციული რეპრესია იწვევს G1 უჯრედული ციკლის გაჩერებას და საბოლოო რეპლიკაციურ დაბერებას. p19Arf ურთიერთქმედებს p53-თან, რაც იწვევს p53-დამოკიდებულ უჯრედულ სიკვდილს ან აპოპტოზს. p19Arf-ს ასევე შეუძლია შეანელოს უჯრედული ციკლი და გამოიწვიოს დაბერება. p16Ink4a-ს მსგავსად , p19Arf არ არის გამოხატული ნაყოფის დეროვან უჯრედებში, მაგრამ აღმოჩნდა, რომ იზრდება დაბერებულ დეროვან უჯრედებში.

მათი რეპლიკაციური და თვითგანახლების პოტენციალის შესანარჩუნებლად დეროვან უჯრედებს აქვთ მექანიზმები, რომლებიც ახშობენ უჯრედების სიკვდილის გზების აქტივაციას. ნაჩვენებია, რომ Bmi-1 ხელს უწყობს დეროვან უჯრედებში თვითგანახლებას p16Ink4a და p19Arf- ის ექსპრესიის დათრგუნვა INK4a/ARF ლოკუსის უარყოფითი რეგულირების გზით. Bmi-1 -/- ნერვულ დეროვან უჯრედებში მოლოფსკიმ და კოლეგებმა აღმოაჩინეს p16Ink4a-ს გადაჭარბებული გამოხატვა და პროლიფერაციის შემცირება. Park- მა და კოლეგებმა დაადგინეს, რომ Bmi-1 აუცილებელია HSC-ების თვითგანახლებისთვის. მათ გამოიყენეს Bmi-1 -/- თავის მოდელი და აჩვენეს, რომ იყო P16Ink4a და p19Arf ექსპრესიის ზრდა HSC-ებში, რამაც გამოიწვია პროლიფერაციის შეჩერება და p53-დამოკიდებული უჯრედების სიკვდილი. Bmi-1 -/- უჯრედებში P16Ink4a ექსპრესიის შემდგომმა დაკარგვამ შეძლო ნაწილობრივ შენარჩუნებინა დეროვანი უჯრედების თვითგანახლების უნარი.

Bmi-1 არის Polycomb ჯგუფის (PcG) RING თითის ცილა, რომელიც დაკავშირებულია მრავალპროტეინულ PcG კომპლექსთან PRC1. PRC1 არის კომპლექსი, რომელიც ინარჩუნებს ჰეტეროქრომატინის რეპრესიულ მდგომარეობას ჰისტონური ცილის კომპლექსების შეცვლით. იგი მოიცავს Pcgf, Ring1, Phc და Cbx კომპონენტების მინიმუმ ერთ პარალოგს. PRC2 არის მეორე კომპლექსი, რომელიც შეიძლება ასოცირებული იყოს ჰეტეროქრომატინთან. ვარაუდობენ, რომ ორივე PRC1 და PRC2 მოქმედებს დეროვანი უჯრედების თვითგანახლებისთვის საჭირო ჰეტეროქრომატული სტრუქტურის შესანარჩუნებლად და ასაკთან ერთად ითვლება, რომ ეს მექანიზმები ხდება არაადეკვატური და შეიძლება გამოიწვიოს დეროვანი უჯრედების პოპულაციების ნეოპლასტიური ტრანსფორმაცია. PRC2-ისთვის მუტანტის ESC-ებში, არსებობს თვითგანახლების არადიფერენცირებული მდგომარეობის შენარჩუნების უნარის დაკარგვა. გარდა ამისა, ორივე PRC1 და PRC2

ნაჩვენებია, რომ ურთიერთდამოკიდებულნი არიან ღეროვანი უჯრედების თვითგანახლებასა და კიბოს განვითარებაზე მათი ეფექტებით.

მსგავს კვლევებში აღმოჩნდა, რომ სხვა PcG პროტეინები გავლენას ახდენენ დაბერებულ ღეროვან უჯრედებში INK4a/ARF ლოკუსზე. Jacobs და კოლეგები აჩვენებენ, რომ Mel-18 და Cbx7 არეგულირებენ INK4a/ARF ლოკუსს. Cbx7 არის PcG ცილა, რომელიც ეხმარება PRC1-ის ფორმირებას, დამოუკიდებლად აღმოჩნდა, რომ ეს ცილა ახანგრძლივებს პირველადი ადამიანის უჯრედული ხაზების სიცოცხლის ხანგრძლივობას. თავის ფიბრობლასტებში შეყვანისას, Cbx7 შეიძლება გამოიწვიოს უჯრედული ხაზის უკვდავება INK4a/ARF ლოკუსის დაქვეითების და p16Ink4a/Rb და p19Arf/p53 სიმსივნის სუპრესორული გზების ჩარევით.

ASC თვითგანახლების უნარის ასაკზე დამოკიდებული დაქვეითება დაკავშირებულია სხვადასხვა ტრანსკრიპციულ რეგულატორებთან, გარდა PcG ცილების ზემოთ განხილული.

Nishino და კოლეგებმა აღმოაჩინეს Hmga2-ის მონაწილეობა ღეროვანი უჯრედების თვითგანახლებაში. Hmga2 არის ტრანსკრიპციის მარეგულირებელი და აღმოჩნდა, რომ იგი ძალიან გამოხატულია ახალგაზრდა ნერვული ღეროვანი უჯრედების პოპულაციაში თავველებში. მისი გამოხატულება ასაკთან ერთად მცირდება და ითვლება, რომ რეგულირდება მიკრორნმ let-7b-ით. Let-7b-ის ინდუცირებულმა ექსპრესიამ ღეროვან უჯრედებში Hmga2-ის მაღალი დონით, აჩვენა Hmga2 დონის შემცირება თვითგანახლების უნარის დაქვეითებასთან შესაბამისობაში. ეს შეესაბამებოდა p16 Ink4a-სა და p19 Arf- ის გაზრდილ ექსპრესიას. გარდა ამისა, თავველებში Hmga2- ის დეფიციტი იყო შემცირებული ღეროვანი უჯრედების რაოდენობა და თვითგანახლება ნაყოფისა და ახალგაზრდა ზრდასრული თავველების ცენტრალურ და პერიფერიულ ნერვულ სისტემაში.

იმის გამო, რომ ASC უჯრედული ციკლის რეგულირება ჯერ კიდევ ბოლომდე არ არის გასაგები და იმის გამო, რომ INK4a/ARF ლოკუსი, როგორც ჩანს, თამაშობს დაბერებულ ASC-ებში, ჩვენ ჩავატარეთ კვლევა ვირთხების MSC-ების დაბერების შესახებ in vitro . Rb ოჯახის ცილების გამოხატვის დონეები. ჩვენ დავაკვირდით, რომ დაბერების ინდუქცია ასოცირებული იყო ღეროვანი უჯრედების თვითგანახლებაში ჩართული გენების ექსპრესიის შემცირებასთან, დნმ-ის დაზიანების აღდგენის გენებთან, p107 და Rb/p105. თუმცა, Rb2/p130 გამოხატულება საოცრად გაიზარდა MSC-ებში დაბერების დროს. ეს ვარაუდობს, რომ Rb2/p130 მნიშვნელოვან როლს ასრულებს MSC სპეციფიკურ დაბერებაში და/ან დაბერებაში. ადრე ნაჩვენები იყო, რომ Rb2/p130-ს შეუძლია დაუკავშირდეს HDAC1-ს, რომელიც თრგუნავს E2F-დამოკიდებულ გენის ექსპრესიას, როგორცაა ციკლინი A, რაც საბოლოოდ იწვევს G 0 ზრდის შეჩერებას, რაც მხარს უჭერს შესაძლებლობას, რომ Rb2/p130 უფრო გლობალური როლი ჰქონდეს უჯრედულ დაბერებაში.

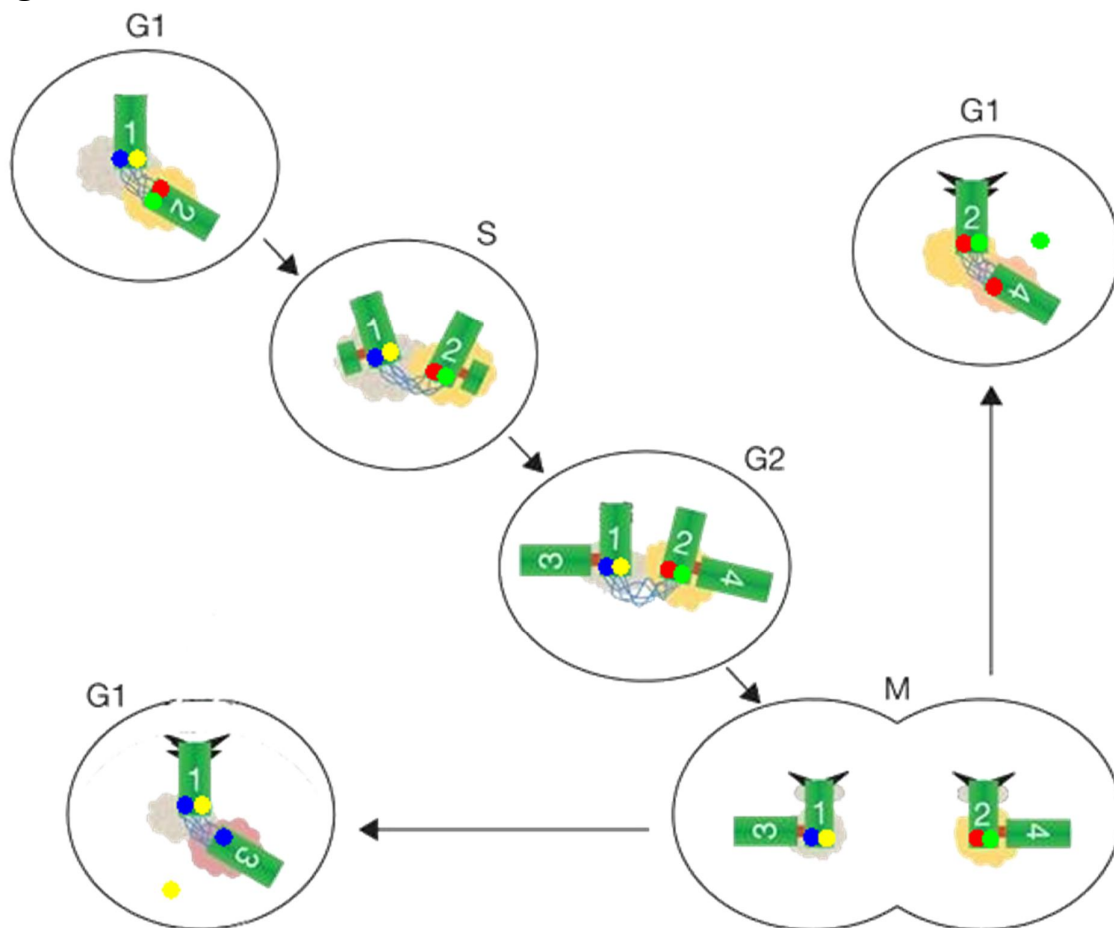
გასული ათწლეულის განმავლობაში მტკიცებულებები დამკვიდრდა ჰიპოთეზის სასარგებლოდ, რომ ღეროვანი უჯრედების თვითგანახლება რეგულირდება ჰეტეროქრომატინის კონფორმაციის მეშვეობით PcG ცილის კომპლექსების კონტროლის ქვეშ. როგორც ჩანს, ეს რეგულაცია თრგუნავს INK4a/ARF ლოკუსს, რითაც აფერხებს სიმსივნის სუპრესიული მექანიზმების პროგრესირებას, როგორცაა დაბერება და აპოპტოზი. თუმცა, სხვა მარეგულირებელი მექანიზმები არსებობს, როგორც ჩანს Hmga2, let-7b და Rb2/p130, ამიტომ ამბავი შორს არის ბოლომდე. როგორც ჩანს, ღეროვანი უჯრედების მიერ

თვითგანახლების უნარის შენარჩუნების აუცილებლობა დაბალანსებულია უკონტროლო პროლიფერაციაში შესვლის რისკთან და შესაძლოა კიბოსთან. საჭიროა დამატებითი კვლევები იმის გასარკვევად, თუ როგორ თამაშობენ ეს მექანიზმები ღეროვანი უჯრედების თვითგანახლებაში, შენარჩუნებასა და დაბერებაში.

### დისკუსია

არსებული შედეგები და აღმოჩენები არაა საკმარისი იმისათვის, რომ აიხსნას თუ რატომ ხდება ღეროვანი უჯრედების გაყოფის ტემპის დავარდნა ასაკთან ერთად. ორგანიზმის დაბერების ცენტრიულარული თეორია (Tkemaladze et al., 2001-2024) ეყრდნობა იმ ფაქტს, რომ ასიმეტრიული გაყოფის შემდეგ შთამომავალი უჯრედი, რომელიც ინარჩუნებს ღეროვან თვისებებს, შერჩევითად ღებულობს ძველ ცენტრიოლს (სურათი 2).

სურათი 2



ძველი ცენტრიოლის შერჩევითი გადანაწილება დიფერენციაციის სავარაუდო ინდუქტორების ასიმეტრიული გადანაწილების გამო. სურათის ზედა მარცხენა მხარეს ასახულია G1 ფაზაში მყოფი ტოტიპოტენტური ზიგოტა/ბლასტი, რომელშიც *de novo* აწყობილი ცენტრიოლებია ნომრებით '1' და '2'. აღქმის სიმარტივისთვის დიფერენციაციის ინდუქტორები ასახულია რაოდენობრივად მხოლოდ ორით- თითო, ორი ინდუქტორისაგან შემდგარი განსხვავებული კომპლექტი მიმაგრებულია შესაბამის ცენტრიოლზე/ცენტრიოლში. თითო *de novo* შეკრებილი ცენტრიოლი სავარაუდოდ შეიცავს განსხვავებულ დიფერენციაციის ინდუქტორებს, რაც ასახულია ფერებით- ლურჯი და ყვითელი ცენტრიოლ

1 ში/ზე, წითელი და მწვანე ცენტრიოლ 2 ში/ზე. დედობრივი უჯრედის გაყოფისას შვილობილ უჯრედებში აღმოჩნდებიან სხვა და სხვა ცენტრიოლები შესაბამისი დიფერენციაციის ინდუქტორებთან ერთად. შემდგომ, სავარაუდოდ ხდება დიფერენციაციის ინდუქტორების დუპლიკაცია შვილობილი უჯრედის G1 ფაზაში. ასიმეტრიულ გაყოფისას სავარაუდოდ ხდება დიფერენციაციის ინდუქტორების დუპლიკაცია ახალ (შვილობილ) და ასაკით მცირე, შვილობილ ცენტრიოლზე/ცენტრიოლში მიმაგრება. სავარაუდოდ შვილობილ ცენტრიოლზე დიფერენციაციის ინდუქტორები სრული რაოდენობით არ მაგრდებიან. სავარაუდოდ ერთი ინდუტორი წყდება და თიშავს აქტიურ გენურ ქსელს და ააქტიურებს სხვა შესაბამის გენურ ქსელს. ძველი ცენტრიოლი (ცენტრიოლი 1) შერჩევითად ხვდება იმ შვილობილ უჯრედში, რადგან ეს ძველი ცენტრიოლი ინარჩუნებს დიფერენციაციის ინდუქტორების სრულ კომპლექტს- ანუ ღეროვანი პოტენციალი შთამომავალ უჯრედს არ ეზღუდება.

ორგანიზმში მუდმივად მიმდინარეობს უჯრედებში ძველი მოლეკულების, სტრუქტურების დაშლა და მათი ახალით ჩანაცვლება. ქსოვილებში მუდმივად ხდება ძველი უჯრედების მოცილება და მათი ახალი უჯრედებით ცანაცვლება. ორგანიზმი ებრძვის ენტროპიას. გარდა ერთი ადგილისა უჯრედში- ცენტრიოლებისა, რომლებიც უჯრედში არ იშლებიან და მეტიც, ღეროვან უჯრედებში მიმდინარეობს ძველი ცენტრიოლების დაგროვება. ძველი ცენტრიოლი ახალთან შედარებით ნაკლებად ფუნქციური უნდა იყოს. სამწუხაროდ პირდაპირი ექსპერიმენტები, რომელიც ამ მოსალოდნელ შედეგს დაადასტურებდა, არ არის ჩატარებული. თუმცა ახალგაზრდა ორგანიზმიდან გადანერგილი ASC- ები ხანდაზმულ ორგანიზმში იძლევა გაახალგაზრდავების ეფექტს. ასევე ახალგაზრდა და ხანდაზმული ორგანიზმების პარაბიოზი არ აახალგაზრდავებს ხანდაზმულ ორგანიზმს. ანუ გაახალგაზრდავება არ მიიღწევა სისხლში მყოფი მოლეკულებით/ უჯრედებით და მიიღწევა ღეროვანი უჯრედებით. ამას თვალსაჩინო მიზეზი აქვს- ახალგაზრდა ორგანიზმში ღეროვანი უჯრედები იყოფიან უფრო სწრაფად, ვიდრე ხანდაზმულ ორგანიზმში. და ახალგაზრდასთან პარაბიოზს არ შეუძლია ააჩქაროს ხანდაზმულის ღეროვანი უჯრედების გაყოფის ტემპი. ანუ ახალგაზრდა ორგანიზმის ღეროვანი უჯრედები შეიცავენ სტრუქტურას, როემლზეც დამოკიდებულია მათი გაყოფის ტემპი/ ფუნქციები- როგორც ცნობილია, ღეროვან უჯრედებში შერჩევითად გროვდება ძველი ცენტრიოლები და ასევე ცენტრიოლების რეპარაცია უჯრედებში არ ხდება.

## დასკვნა

არსებობს დამაჯერებელი რწმენა, რომ ორგანიზმის დაბერება დაკავშირებულია ASC- ების მისრწნასთან და ფუნქციების დაკარგვასთან. განსაკუთრებით თვალსაჩინოა მათი გაყოფის ტემპის დაქვეითება, რაც ანელებს უჯრედების თვითაღდგენას ქსოვილებში. მონაცემები მხარს უჭერს ASC-ებში მიხრწნის როლს, როგორც ორგანიზმის დაბერების მთავარ მექანიზმს. ამ გზების გარკვევამ და სიღრმისეულმა გააზრებამ შეიძლება გამოავლინოს საჭირო თერაპიული პოტენციალი, რომელიც შეიძლება გამოყენებულ იქნას როგორც დაბერების, ასევე ასაკთან დაკავშირებული დაავადებების მკურნალობისას.



## გამოყენებული ლიტერატურა

1. Chichinadze, K., Lazarashvili, A., & Tkemaladze, J. (2013). RNA in centrosomes: structure and possible functions. *Protoplasma*, 250(1), 397-405.
2. Chichinadze, K., Tkemaladze, J., & Lazarashvili, A. (2012). A new class of RNAs and the centrosomal hypothesis of cell aging. *Advances in Gerontology*, 2(4), 287-291.
3. Chichinadze, K., Tkemaladze, J., & Lazarashvili, A. (2012). Discovery of centrosomal RNA and centrosomal hypothesis of cellular ageing and differentiation. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 31(3), 172-183.
4. Chichinadze, K., Tkemaladze, D., & Lazarashvili, A. (2012). New class of RNA and centrosomal hypothesis of cell aging. *Advances in Gerontology= Uspekhi Gerontologii*, 25(1), 23-28.
5. Chichinadze, K. N., & Tkemaladze, D. V. (2008). Centrosomal hypothesis of cellular aging and differentiation. *Advances in Gerontology= Uspekhi Gerontologii*, 21(3), 367-371.
6. Erceg Ivkošić I, Fureš R, Ćosić V, Mikelin N, Bulić L, Dobranić D, Brlek P, Primorac D. Unlocking the Potential of Mesenchymal Stem Cells in Gynecology: Where Are We Now? (2023) *Journal of Personalized Medicine*; 13(8):1253. <https://doi.org/10.3390/jpm13081253>
7. Jaba, T. (2022). Dasatinib and quercetin: short-term simultaneous administration yields senolytic effect in humans. *Issues and Developments in Medicine and Medical Research Vol. 2*, 22-31.
8. Kipshidze, M., & Tkemaladze, J. (2024). Microelementoses - history and current status. *Junior Researchers*, 2(2), 108–125. doi: <https://doi.org/10.52340/jr.2024.02.02.11>
9. Kipshidze, M., & Tkemaladze, J. (2023). The planaria *Schmidtea mediterranea* as a model system for the study of stem cell biology. *Junior Researchers*, 1(1), 194–218. doi: <https://doi.org/10.52340/2023.01.01.20>
10. Kipshidze, M., & Tkemaladze, J. (2023). Comparative Analysis of drugs that improve the Quality of Life and Life Expectancy. *Junior Researchers*, 1(1), 184–193. doi: <https://doi.org/10.52340/2023.01.01.19>
11. Kipshidze, M., & Tkemaladze, J. (2024). Balneology in Georgia: traditions and modern situation. *Junior Researchers*, 2(2), 78–97. doi: <https://doi.org/10.52340/jr.2024.02.02.09>
12. Lezhava, T., Monaselidze, J., Jokhadze, T., Kakauridze, N., Khodeli, N., Rogava, M., Tkemaladze, J., ... & Gaiozishvili, M. (2011). Gerontology research in Georgia. *Biogerontology*, 12, 87-91. doi: 10.1007/s10522-010-9283-6. Epub 2010 May 18. PMID: 20480236; PMCID: PMC3063552
13. Lezhava, T., Monaselidze, J., Jokhadze, T., Kakauridze, N., Khodeli, N., Rogava, M., Tkemaladze, J., ... & Gaiozishvili, M. (2011). Gerontology research in Georgia. *Biogerontology*, 12, 87-91. doi: 10.1007/s10522-010-9283-6. Epub 2010 May 18. PMID: 20480236; PMCID: PMC3063552
14. Matsaberidze, M., Prangishvili, A., Gasitashvili, Z., Chichinadze, K., & Tkemaladze, J. (2017). TO TOPOLOGY OF ANTI-TERRORIST AND ANTI-CRIMINAL TECHNOLOGY FOR EDUCATIONAL PROGRAMS. *International Journal of Terrorism & Political Hot Spots*, 12.

15. Prangishvili, A., Gasitashvili, Z., Matsaberidze, M., Chkhartishvili, L., Chichinadze, K., Tkemaladze, J., ... & Azmaiparashvili, Z. (2019). SYSTEM COMPONENTS OF HEALTH AND INNOVATION FOR THE ORGANIZATION OF NANO-BIOMEDIC ECOSYSTEM TECHNOLOGICAL PLATFORM. *Current Politics and Economics of Russia, Eastern and Central Europe*, 34(2/3), 299-305.
16. Tkemaladze, J. (2024). Absence of centrioles and regenerative potential of planaria. *Georgian Scientists*, 6(4), 59–75. doi: <https://doi.org/10.52340/gS.2024.06.04.08>
17. Tkemaladze, J. (2024). Main causes of intelligence decrease and prospects for treatment. *Georgian Scientists*, 6(2), 425–432. doi: <https://doi.org/10.52340/gS.2024.06.02.44>
18. Tkemaladze, J. (2024). Cell center and the problem of accumulation of oldest centrioles in stem cells. *Georgian Scientists*, 6(2), 304–322. doi: <https://doi.org/10.52340/gS.2024.06.02.32>
19. Tkemaladze, J., & Samanishvili, T. (2024). Mineral ice cream improves recovery of muscle functions after exercise. *Georgian Scientists*, 6(2), 36–50. doi: <https://doi.org/10.52340/gS.2024.06.02.04>
20. Tkemaladze J. Editorial: Molecular mechanism of ageing and therapeutic advances through targeting glycative and oxidative stress. *Front Pharmacol*. 2024 Mar 6;14:1324446. doi: 10.3389/fphar.2023.1324446. PMID: 38510429; PMCID: PMC10953819.
21. Tkemaladze, Jaba and Kipshidze, Mariam, Regeneration Potential of the Schmidtea Mediterranea CIW4 Planarian. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4633202> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4633202>
22. Tkemaladze, J. (2023). Is the selective accumulation of oldest centrioles in stem cells the main cause of organism ageing?. *Georgian Scientists*, 5(3), 216–235. doi: <https://doi.org/10.52340/2023.05.03.22>
23. Tkemaladze, J. (2023). Cross-senolytic effects of dasatinib and quercetin in humans. *Georgian Scientists*, 5(3), 138–152. doi: <https://doi.org/10.52340/2023.05.03.15>
24. Tkemaladze, J. (2023). Structure and possible functions of centriolar RNA with reference to the centriolar hypothesis of differentiation and replicative senescence. *Junior Researchers*, 1(1), 156–170. doi: <https://doi.org/10.52340/2023.01.01.17>
25. Tkemaladze, J. (2023). The centriolar hypothesis of differentiation and replicative senescence. *Junior Researchers*, 1(1), 123–141. doi: 10.52340/2023.01.01.15
26. Tkemaladze, J. (2023). Reduction, proliferation, and differentiation defects of stem cells over time: a consequence of selective accumulation of old centrioles in the stem cells?. *Molecular Biology Reports*, 50(3), 2751-2761.
27. Tkemaladze, J. Long-Term Differences between Regenerations of Head and Tail Fragments in Schmidtea Mediterranea Ciw4. Available at SSRN 4257823.
28. Tkemaladze, J., & Apkhazava, D. (2019). Dasatinib and quercetin: short-term simultaneous administration improves physical capacity in human. *J Biomedical Sci*, 8(3), 3.
29. Tkemaladze, J., Tavartkiladze, A., & Chichinadze, K. (2012). Programming and Implementation of Age-Related Changes. In *Senescence*. IntechOpen.

30. Tkemaladze, J., & Chichinadze, K. (2010). Centriole, differentiation, and senescence. *Rejuvenation research*, 13(2-3), 339-342.
31. Tkemaladze, J. V., & Chichinadze, K. N. (2005). Centriolar mechanisms of differentiation and replicative aging of higher animal cells. *Biochemistry (Moscow)*, 70, 1288-1303.
32. Tkemaladze, J., & Chichinadze, K. (2005). Potential role of centrioles in determining the morphogenetic status of animal somatic cells. *Cell biology international*, 29(5), 370-374.
33. Прангишвили, А. И., Гаситашвили, З. А., Мацаберидзе, М. И., Чичинадзе, К. Н., Ткемаладзе, Д. В., & Азмайпарашвили, З. А. (2017). К топологии антитеррористических и антикриминальных технологии для образовательных программ. В научном издании представлены материалы Десятой международной научно-технической конференции «Управление развитием крупномасштабных систем (MLSD'2016)» по следующим направлениям:• Проблемы управления развитием крупномасштабных систем, включая ТНК, Госхолдин-ги и Гос-корпорации., 284.
34. Ткемаладзе, Д., Цомаиа, Г., & Жоржוליани, И. (2001). Создание искусственных самоадаптирующихся систем на основе Теории Прогноза. *Искусственный интеллект. УДК 004.89. Искусственный интеллект. УДК 004.89.*

## The rate of stem cell division decreases with age

Jaba Tkemaladze<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Director, Longevity Clinic Georgia Inc. [jtkemaladze@longevity.ge](mailto:jtkemaladze@longevity.ge)

### Abstract

Intracellular repair and protection mechanisms determine the lifespan of an individual cell. Somatic stem cells determine the lifespan of all tissues and thus play an important role in the aging process of the body. Stem cells possess extensive self-renewal properties, but there is considerable evidence of their decline and erosion over time. The reason why the rate of division of stem cells decreases after each division is not yet determined. Interestingly, stem cells during asymmetric division selectively accumulate, on the one hand, newer molecules and structures, and on the other hand, older centrioles.

**Keywords:** stem cells; differentiation; ESC; ASC; apoptosis; ontogenesis; self recovery; senescence; aging