Junior researchers

ახალგაზრდა მკვლევარები

Vol. 2 Issue 2, 2024

https://doi.org/10.52340/jr.2024.02.01.01

ადამიანის გულუბრყვილო უჯრედები

მარიამ ყიფშიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სამკურნალო ფაკულტეტი

ელფოსტა: mkipshidze@longevity.ge

აბსტრაქტი

წარმოიდგინეთ, რომ ჩვენი სხეული დიდ წიგნს ჰგავს, მრავალი განსხვავებული თავით. თითოეული თავი მოგვითხრობს განსხვავებულ ამბავს ჩვენი სხეულის სხვადასხვა ქსოვილზე. მაგრამ წიგნის დასაწყისშივე არის სპეციალური თავი სახელწოდებით "პლურიპოტენცია". პლურიპოტენცია ზეძალას ჰგავს, რადგან ეს ნიშნავს, რომ ამ თავში უჯრედები შეიძლება გახდეს ჩვენი სხეულის თითქმის ნებისმიერი სხვა ტიპის უჯრედი, როგორიცაა კანის უჯრედები, გულის უჯრედები ან ტვინის უჯრედები.

მკვლევარები სწავლობდნენ ამ პლურიპოტენციის თავის კონკრეტულ ნაწილს სახელწოდებით „გულუბრყვილო უჯრედები“. ეს პლურიპოტენციის სპეციალურ ვერსიას ჰგავს, რომელიც მათთვის ძალიან საინტერესოა. მათ აინტერესებთ როგორ მუშაობს და რისი გაკეთება შეუძლია ამ გულუბრყვილო მდგომარეობას.

მაგრამ აქ საქმე ცოტა რთულდება. თაგვებში მეცნიერებმა ბევრი რამ გაარკვიეს ამ გულუბრყვილო მდგომარეობის შესახებ. თუმცა, როდესაც ისინი იკვლევენ ადამიანებს, ისინი ამჩნევენ, რომ ჩვენი უჯრედების გულუბრყვილო მდგომარეობა არ არის ზუსტად იგივე, რაც თაგვების ვერსიაში. ეს ჰგავს თავსატეხის ორი მსგავსი, მაგრამ განსხვავებული ნაწილის შედარებას.

მეცნიერები ბევრს მუშაობენ გულუბრყვილო მდგომარეობის ამ განსაკუთრებული ადამიანური ვერსიის უკეთ გასაგებად. მათ სურთ გაარკვიონ, რა ინარჩუნებს ადამიანის უჯრედებს ამ მდგომარეობაში და როგორ შეუძლიათ გამოიყენონ ეს ცოდნა ადამიანების დასახმარებლად. მათ სჯერათ, რომ ამის გაგებით, მათ შეუძლიათ გააკეთონ საოცარი რამ, მაგალითად, დაეხმარონ სხეულს უკეთესად გამოჯანმრთელდეს ან ახალი ქსოვილების და ორგანოები გაზრდას, როდესაც ისინი დაზიანებულია.

საკვანძო სიტყვები: ნაივური მდგომარეობა, პლურიპოტენცია, უჯრედები, in vitro, ადამიანი

შესავალი

in vitro პლურიპოტენცია გულისხმობს ადრეულ განვითარების მდგომარეობას, რომლიდანაც უჯრედებს შეუძლიათ გახდნენ ყველა ქსოვილის პროგენიტორული უჯრედების წინაპარი. ძუძუმწოვრების პლურიპოტენტური ღეროვანი უჯრედების გულუბრყვილო მდგომარეობა უახლოვდება უჯრედებს პრეიმპლანტაციის შიდა უჯრედის მასიდან (ICM), ხოლო პრაიმირებული მდგომარეობა უახლოვდება ადრეული პოსტიმპლანტაციის ეპიბლასტს, განვითარების მდგომარეობას, რომელიც მანამდე მიუწვდომელი იყო ადამიანებში. თაგვის ემბრიონის ღეროვანი უჯრედები (mESCs) ადვილად იზოლირებადია (Evans et al., 1981) და ინახება გულუბრყვილო მდგომარეობაში (Ying et al., 2008). როგორც თაგვის შემთხვევაში, ადამიანის ემბრიონის ღეროვანი უჯრედები (hESCs) იზოლირებულია პრეიმპლანტაციის ICM დან (Thomson et al., 1998), მაგრამ რამდენიმე მახასიათებელი განსხვავდება mESC-ისგან. hESC-ის ეკვივალენტური თაგვი შეიძლება იყოს იზოლირებული და EpiSC-ის სახით შენახვა პოსტიმპლანტაციის ეპიბლასტისგან hESC კულტურის პირობების გამოყენებით, რომელიც მოიცავს FGF და Activin A- ს (Brons et al., 2007). ამ მიზეზით, hESC განიხილება, როგორც "პრაიმირებული" პოსტიმპლანტაციური ეპიბლასტური მდგომარეობა.

პლურიპოტენტურ უჯრედებს როგორც გულუბრყვილო, ისე პრაიმირებული მდგომარეობებში აქვთ სარგებელი კვლევისა და კლინიკური გამოყენებისთვის. უფრო კონკრეტულად, პლურიპოტენციის ორივე მდგომარეობა თვითგანახლებულ მდგომარეობაში in vitro საშუალებას იძლევა დამატებითი შედარება პლურიპოტენციის მდგომარეობებს შორის, რათა მივიღოთ მდგომარეობის უფრო ღრმა გაგება, რომელიც უნდა დაიცვას თაობებს შორის გენომიური მთლიანობა, როგორც ჩანასახის წინამორბედი და შეინარჩუნოს ინდივიდის მთლიანობა, რომელიც განვითარდება. ამრიგად, ეს უჯრედები ეხმარება ჩვენს გაგებას ადამიანის განვითარების შესახებ, რომელიც ადრე მიუწვდომელი იყო.

პირველი ზრდის ფაქტორები გულუბრყვილო უჯრედების ზრდისთვის განისაზღვრა mESC კულტურაში. თაგვის გულუბრყვილო მდგომარეობა მოითხოვს ლეიკემიის ინჰიბიტორული ფაქტორის (LIF) არსებობას, რომელიც სიგნალს აძლევს როგორც JAK-STAT, ასევე მიტოგენით გააქტიურებული პროტეინ კინაზას (MAPK) გზების (Kishimoto et al., 1994). JAK-STAT გზა ინარჩუნებს გულუბრყვილო პლურიპოტენციას mESC- ში (Raz et al., 1999) , ხოლო MAPK გზა ინარჩუნებს პრაიმერულ პლურიპოტენციას (Nichols et al., 2009). ამრიგად, MAPK გზის დათრგუნვა PD0325901-ის გამოყენებით, MEK/ERK ინჰიბიტორი, LIF-ის არსებობასთან ერთად ინარჩუნებს გულუბრყვილო მდგომარეობას, მაგრამ გამოიწვევს პრაიმირებული ESC-ის დიფერენცირებას. LIF პლუს MEK/ERK ინჰიბიტორი გაერთიანებული GSK3α,β ინჰიბიციით (2iL) აბრუნებს გულუბრყვილო mESC უფრო ჰომოგენურ გულუბრყვილო მდგომარეობას, რომელსაც ეწოდება "ძირითადი მდგომარეობა", როდესაც შრატის დანამატები არ არის. GSK3-ის ინჰიბირების ზუსტი ფუნქცია ადამიანის პლურიპოტენციის კონტექსტში ბოლომდე არ არის დაზუსტებული mESC-ში, GSK3 დათრგუნვა ორიენტირებულია Esrrb- ის ამაღლებაზე. GSK3 ინჰიბიცია, იწვევს კანონიკურ Wnt სიგნალიზაციას, რომელიც ასტიმულირებს β-catenin-ის და Tcf3- ის შემდგომ ინჰიბიტორს (Martello et al., 2012). ვირთხების ESC- ში აღინიშნა, რომ

GSK3- ის ზედმეტად დათრგუნვა იწვევს დიფერენციაციას (Meek et al., 2013), რომელიც გავლენას ახდენს Tcf3 და Lef1 (Chen et al.,2013) შორის ბალანსზე. ამგვარად, სიფრთხილე უნდა იქნას გამოყენებული GSK3- ის ინჰიბირების დონის შესახებ გულუბრყვილო ESC- ის კონტექსტში, სანამ ეფექტი არ გაირკვევა თითოეული ცალკეული სახეობისთვის.

გულუბრყვილო mESC შეიძლება გადავიდეს როგორც ერთუჯრედოვანი, რომელსაც აქვს აშკარა უპირატესობები კულტურის გამარტივებისთვის და ტრანსფექციის გზით გენეტიკური მანიპულირებისთვის. ასევე, გულუბრყვილო mESC-ის განვითარების შესაძლებლობელია როდესაც ჩანაცვლდება პრეიმპლანტაციის ემბრიონში (8 უჯრედიანი ბლასტოცისტიდან), ხოლო პრაიმერული EpiSC ხელს უწყობს ცუდად, ნაწილობრივ, მაგრამ მაინც განვითარების დროში შეუსაბამობის გამო მასპინძელსა და პრაიმირებულ უჯრედებს შორის, რომლებიც უკეთ არიან მორგებული. პოსტიმპლანტაციის ეპიბლასტამდე (Huang et al., 2012). ამრიგად, თაგვის მოდელიდან ჩვენ ვიცით, რომ გულუბრყვილო მდგომარეობას შეუძლია შეინარჩუნოს შესაბამისი ეპიგენეტიკური მინიშნებები, რათა უზრუნველყოს სრული ინდივიდის სრული განვითარება, მათ შორის ფუნქციური ჩანასახის ხაზი თაობის უწყვეტობისთვის (Nagy et a., 1993). შესაბამისად, სტაბილური ადამიანის გულუბრყვილო უჯრედების კულტურის მოპოვება ღეროვანი უჯრედების სფეროში მოქმედი მიზანი გახდა. უნდა აღინიშნოს, რომ ადამიანები ლაბორატორიულ თაგვებთან შედარებით გენეტიკურად საკმაოდ ჰეტეროგენულები არიან, ამიტომ ინდივიდუალურმა ცვალებადობამ შეიძლება გაართულოს ერთი ხაზიდან დასკვნების გამოტანა.

hESC-ის სტაბილიზაცია გულუბრყვილო მდგომარეობაში

შეუძლია თუ არა უჯრედები ადამიანის ICM-დან სტაბილიზირებული იყოს ისეთივე გულუბრყვილო 2i-ზე და LIF-ზე საპასუხოდ, როგორც უჯრედები თაგვის ICM-დან? ეს კითხვა პირველად გამოიკვლია პრაიმირებული hESC-ის განვითარების შებრუნებით ჰისტონ დეაცეტილაზას ინჰიბიტორების დამატებით (Ware et al., 2009). პლურიპოტენტური მდგომარეობის დახვეწილი შეცვლა HDACi-ზე საპასუხოდ, შემდეგ დაეხმარება გულუბრყვილო მდგომარეობაში, მედიუმის გადართვის საშუალებით, რომ შეიცავდეს 2i პლუს FGF (Ware et al., 2014). ახალი hESC ხაზების გენერირებამ დაბალ O 2- ში ასევე საშუალება მისცა უჯრედებს უფრო ადრე გადასულიყვნენ პრაიმირებულ მდგომარეობაში (Lengner et al., Cell 2010), რაც, HDACi-ს მსგავსად, საშუალებას აძლევდა არააქტიური X-ის რეაქტივაციას გარკვეულ ხაზებში. ალტერნატიულად, დაბალ ჟანგბადის პირობებში შექმნილი პრაიმირებული hESC შეიძლება გარდაიქმნას გულუბრყვილო მდგომარეობაში ტრანსგენების გამოყენებით (Hanna et al., 2010). როგორც კი მიიღწევა გულუბრყვილო მდგომარეობა, ტრანსგენები აღარ არის საჭირო, როგორც სომატური უჯრედებიდან გამოწვეული პლურიპოტენციის შემთხვევაში. საინტერესოა, რომ რამდენიმე მოხსენება, რომელიც იყენებს ტრანსგენებს პრაიმირებული უჯრედების გულუბრყვილო მდგომარეობაში გადასასვლელად, მიუთითებს იმაზე, რომ კულტივირების საშუალება შეიძლება გამარტივდეს mESC-ის კიდევ ერთ ასახვამდე, ანუ 2 iL ტრანსგენური ექსპოზიციისა და გაჩუმების შემდეგ. წინ გადადგმული ნაბიჯია სომატური უჯრედებიდან ადამიანის ინდუცირებული პლურიპოტენტური

ღეროვანი უჯრედების (iPSCs) წარმოქმნა ეპისომური რეპროგრამირების გამოყენებით (Valamehr et al., 2014). მათი საბოლოო საშუალო კომპოზიცია გულუბრყვილო მდგომარეობის შესანარჩუნებლად ეპისომური გავლენის არარსებობის შემთხვევაში მოიცავს 2iL ROCKi და FGF2-თან ერთად.

საერთო ჯამში, არსებობს კონსენსუსის აშკარა ნაკლებობა ადამიანის გულუბრყვილო პლურიპოტენტური უჯრედების ზრდის შესაბამის საშუალებებთან დაკავშირებით. ეს შეიძლება გამოწვეული იყოს საშუალო მოთხოვნილებების განსხვავებებიდან, მიუხედავად იმისა, გულუბრყვილო უჯრედები შეიქმნა უშუალოდ ადამიანის ემბრიონებიდან, თუ ჩამოყალიბდა წინასწარ ჩამოყალიბებული პრაიმირებული უჯრედების განვითარების შებრუნებით. პრაიმირებული უჯრედების კულტურა მნიშვნელოვნად განსხვავდება, ხშირად დამოკიდებულია იმაზე, შეიცავს თუ არა კულტივირების მედია განსაზღვრულ ცილის წყაროს, თუ არ არის განსაზღვრული ნაყოფის მსხვილფეხა რქოსანი შრატის ჩართვით (FBS) (Theunissen et al., 2016). ითვლება, რომ FBS შეიცავს კომპონენტების ცვლადი რაოდენობას, რომლებსაც შეუძლიათ დიფერენცირება (Kovisto et al., 2014) და ამიტომ არასოდეს გამოიყენება გულუბრყვილო უჯრედულ კულტურაში. როდესაც FGF2 არ ემატება პრაიმირებული კულტურის საშუალებებს, FBS საკმარისია იმისათვის, რომ უჯრედები გამოვიდეს პლურიპოტენციიდან და დიფერენციაციის სამივე ემბრიონული ხაზიდან ქვემოთ. ამრიგად, პრაიმირებული უჯრედების კულტურა FBS-ში შეიძლება უზრუნველყოს ჰეტეროგენული საწყისი პოპულაცია კულტივირებული ცილების განსაზღვრულ წყაროებში, როგორიცაა Knockout Serum Replacer ან mTeSR1 შესაძლო ალტერნატიული მოთხოვნებით გულუბრყვილო კულტურაზე გადასვლისთვის.

FGF-ის ფუნქცია გულუბრყვილო hESC კულტურაში საკამათოა. FGF ყველაზე ხშირად რეკლამირებულია ლიტერატურაში, როგორც პირველადი უჯრედის ფაქტორი MAPK სიგნალიზაციაზე ზემოქმედებით. გარდა MAPK სიგნალის მეშვეობით პროლიფერაციის ეფექტისა, FGF-ს ასევე აქვს უჯრედის გადარჩენის ეფექტი ფოსფოინოზიტიდ 3 კინაზას (PI3K) სიგნალიზაციის საშუალებით და უჯრედების მოძრაობის ეფექტი ფოსფოლიპაზა C გამა (PLCγ) გზაზე კალციუმის აქტივაციის გზით. ნაჩვენებია, რომ MAPK ინჰიბიცია MEK ინჰიბიტორების მეშვეობით იწვევს პრაიმირებული mESC- ის დიფერენციაციას , მაგრამ მხარს უჭერს გულუბრყვილო mESC (Kunath et al., 2007). ამრიგად, FGF-ს შეიძლება ჰქონდეს დადებითი გავლენა უჯრედების გადარჩენაზე გულუბრყვილო მდგომარეობაში, თუმცა ის არ არის სავალდებულო მედიის კომპონენტი. მიუხედავად იმისა, რომ FGF-ის დამატება იწვევს უჯრედების ოდნავ გაბრტყელებას, ისინი, როგორც ჩანს, ინარჩუნებენ გულუბრყვილო თვისებებს, მათ შორის ელასტიურობას ერთუჯრედიანი გავლის წინაშე. მედიუმის დამატება IGF1-ით ებრძვის FGF-ის კოლონიის გაბრტყელ ეფექტს. 2i LIF + IGF1 + FGF ინარჩუნებს Elf1-ს, როგორც ჩანს, ერთგვაროვან ადრეულ მდგომარეობაში მორფოლოგიით. FGF რეაგირება შეიძლება იყოს გვიანი გულუბრყვილო მდგომარეობის მახასიათებელი, რაც ხელს უშლის უჯრედების გადაკვეთას პრაიმირებულ მდგომარეობაში FGF ინდუცირებული გადარჩენის გზით, რაც სხვაგვარად გამოიწვევდა დიფერენციაციას 2i 11 -ის თანდასწრებით. ამის მხარდასაჭერად, HDACi-ში წინასწარ განპირობებული პრაიმირებული უჯრედები, რასაც

მოჰყვება გადართვა 2i პლუს FGF-ზე, LIF-ის დამატებით ან მის გარეშე, შეუძლიათ გადარჩნენ როგორც გულუბრყვილოები FGF- ის თანდასწრებით . ამრიგად, ეს უჯრედები შეიძლება არ იყოს ადრეულ გულუბრყვილო მდგომარეობაში, მაგრამ ისინი გულუბრყვილოა სხვა ზომებით, როგორც ეს მოგვიანებით იქნება აღწერილი. საპირისპირო განვითარების ტრანსგენური მიდგომები, როგორც ჩანს, აკონვერტირებს პრაიმირებული უჯრედებს ძირითად მდგომარეობასთან და ფასდაუდებელი იყო კულტურის პირობების განსაზღვრისთვის, გულუბრყვილო hESC-ის მხარდასაჭერად.

პრაიმირებული უჯრედების დაბრუნება გულუბრყვილო მდგომარეობაში ინჰიბიტორ კოქტეილების გამოყენებით

აღწერილია რამდენიმე კოქტეილი, რომელიც ადამიანის უჯრედებს საშუალებას აძლევს გადალახონ პრაიმირებული ბარიერი ტრანსგენების გამოყენების გარეშე (Carter et al., 2016). ეს წარმოქმნილი უჯრედები შეიძლება შეფასდეს, როგორც გულუბრყვილო მრავალი კრიტერიუმით, რომელიც განსაზღვრავს გულუბრყვილო მდგომარეობას, თუმცა თითოეული კოქტეილი წარმოშობს რნმ-ის გამოხატვის მკაფიო შაბლონს, რაც ართულებს ერთიანი ნიმუშის იდენტიფიკაციას, რომელიც გადამწყვეტია გულუბრყვილო მდგომარეობისთვის. ეს შეიძლება გამოწვეული იყოს მცირე მოლეკულების ინჰიბიტორების კოქტეილების გამოყენებით, რომლებსაც ხშირად აქვთ მიზანმიმართული ეფექტი. ტრანსგენების გარდამავალი გამოყენებისგან განსხვავებით, გულუბრყვილო ინდუქციის მცირე მოლეკულური იძულება, სავარაუდოდ, იწვევს უჯრედების დამოკიდებულებას დერივაციაში გამოყენებულ კონკრეტულ კოქტეილზე, ისე, რომ აშკარა გულუბრყვილო მდგომარეობა იკარგება 2iL ან 2iF შემცველ მედიაში გადასვლისას. კოქტეილების გამოყენებამ ოთხიდან ექვს ინჰიბიტორთან ერთად უჯრედების გულუბრყვილო მდგომარეობაში შესანარჩუნებლად შეიძლება შეანელოს რეაგირება დიფერენციაციის სიგნალებზე 2i-ში გაზრდილი უჯრედების ქცევასთან მიმართებაში.

hESC Lines

პრაიმირებული მდგომარეობის მიღწევამდე ახალი გულუბრყვილო hESC-ის გამოყვანის საშუალებებს აქვთ საერთო რამ- STAT3- ის მეშვეობით სიგნალიზაცია LIF-ზე ზემოქმედების შემდეგ, ხოლო LIF-ზე ორიენტირებული სიგნალის დათრგუნვა MAP/MEK-ის მეშვეობით, მხარდაჭერის ძირითადი მოთხოვნაა. სხვა შესწორებები სასარგებლოა უჯრედების უშუალოდ ICM- დან დაჭერისას, განსაკუთრებით პროტეინ კინაზა C-ის ინჰიბირებით (PKCi, Gö6983). როგორც ჩანს, PKCζ არის პირველადი იზოფორმა, რომელიც პასუხისმგებელია mESC პლურიპოტენციის შენარჩუნებაზე (Dutta et al., 2011). საინტერესოა, რომ PKCζ ინჰიბიციას შეუძლია ანტაგონიზაცია გაუწიოს GSK3 აქტივობას არაპლურიპოტენტურ უჯრედებში (Tejeda-Muñoz et al., 2013), თუმცა PKC ინჰიბიტორი, Gö6983, რომელიც ყველაზე ხშირად გამოიყენება გულუბრყვილო hESC- თან ერთად, არ არის ისეთი ძლიერი ამ იზოფორმის მიმართ, როგორც სხვა PKC იზოფორმების მიმართ. PKC ეფექტურია ინსულინით სტიმულირებული გლუკოზის ტრანსპორტირებისთვის და ბევრი იზოფორმა ემსახურება

როგორც MAPK აგონისტს. ამ PKC ეფექტების დათრგუნვა შეიძლება სასარგებლო იყოს გულუბრყვილო კულტურისთვის. მთლიანობაში, PKC ინჰიბიციის ეფექტი გულუბრყვილო hESC-ზე საჭიროებს შემდგომ შესწავლას და შესაძლოა დახვეწას.

უნდა აღინიშნოს, რომ Elf1 ხაზი მიუხედავად იმისა, რომ იზოლირებულია კრიოკონსერვირებული 8-უჯრედიანი ემბრიონიდან, რომელიც კულტივირებულია ბლასტოცისტად და ICM-დან ჩამოყალიბებული გულუბრყვილო უჯრედები 2iL პლუს FGF-ში, შეიძლება შენარჩუნდეს 2iL- ში, FGF-ის გარეშე. ამჟამინდელი სასურველი საშუალო არის 2iL პლუს FGF2 და IGF1. არც მე-5 და არც მე-6 დღის ბლასტოცისტებმა წარმატებით არ გამოიღეს hESC პირდაპირ ICM- დან, შემდგომი ინჰიბიტორის გამოყენების გარეშე.

ეპიგენეტიკური განსხვავებები გულუბრყვილო და პრაიმირებულ hESC-ში

ეპიგენეტიკური ფაქტორები, სავარაუდოდ, გავლენას მოახდენს ნებისმიერი პლურიპოტენტური უჯრედის ხაზის საბოლოო ხარისხზე, როგორც ეს ხდება ინდუცირებული პლურიპოტენტური უჯრედებისთვის. ამჟამინდელი კვლევების ყურადღების ცენტრშია ეპიგენეტიკური ნიმუშების ღრმა გამოკვლევა. გულუბრყვილო hESC- ა შესამჩნევად შეამცირა H3K27me3 ჰისტონის ნიშნები, ვიდრე პრაიმირებულ ეკვივალენტებში. H3K27me3 ნიშნები პრაიმირებული hESC-ში მიუთითებს ტრანსკრიპციულ დუმილზე, ხოლო გულუბრყვილოებში არარსებობა ღია ქრომატინის მაჩვენებელია. ამ ჰისტონის ნიშნის ფარდობითი დონე იქცა მიღებულ კრიტერიუმად გულუბრყვილო hESC-ის მდგომარეობასთან მიმართებაში. ამჟამად შესწავლის პროცესშია ჰისტონის ნიშნების შემდგომი განმარტება გულუბრყვილო და პრაიმირებული მდგომარეობებში.

ძუძუმწოვართა პრეიმპლანტაციის განვითარების დროს, დნმ CpG მეთილაციის შაბლონები აქტიურად იშლება და აღდგება. მიუხედავად იმისა, რომ თაგვის ადრეული ემბრიონული მეთილაციის დინამიკა მსგავსია ადამიანებში, დედის მიერ შეტანილი მეთილაცია სპეციფიკური CpG კუნძულის პრომოუტერებისთვის განსხვავებულია სახეობებში, ხოლო მამის ანაბეჭდები ძირითადად დემეთილირდება იმპლანტაციამდე. სომატურ უჯრედებში დნმ-ის მეთილაცია ითვლება ერთ-ერთ ძირითად საშუალებად ტრანსპოზირებული ელემენტის გამოხატვის თავიდან ასაცილებლად. ადრეულ ემბრიონში, თითქმის სრული გლობალური დნმ-ის დემეთილაცია ხდება ხელახალი ნიმუშის მოსამზადებლად, რათა შეიქმნას საფუძველი განვითარების ახალი თაობისთვის. ემბრიონის ეს ადრეული სტრატეგიები ალტერნატიულად არეგულირებს ტრანსპოზონებს და რეტროტრანსპოზონებს გრძელი ტერმინალური გამეორებების, გრძელი ინტერსპერსიული ბირთვული ელემენტების (LINEs), მოკლე interspersed ბირთვული ელემენტების (SINEs) და მიკრო რნმ-ების ისეთი გზებით, რომლებიც ჯერ კიდევ არ არის სრულად განსაზღვრული (Hutchins et al., 2015). კერძოდ, პლურიპოტენტური hESC ასოცირდება ადამიანის რეტროვირუსის ტიპის H (HERV-H გამა რეტროვირუსის) ექსპრესიის ამაღლებულ დონეებთან, რაც თავის მხრივ უზრუნველყოფს ტრანსკრიფციის ფაქტორების სავალდებულო ადგილებს, რომლებიც ადგენენ hESC პლურიპოტენციას . შემდგომში აღმოჩნდა, რომ HERV-H ელემენტები უფრო მეტად გამოხატულია პრაიმირებულ უჯრედებში. HERV-K-ის დონეები განსაკუთრებით

ამაღლებულია გულუბრყვილოებში, პრაიმირებული hESC- ისგან განსხვავებით . აღმოჩნდა, რომ TE-ების ოჯახის SINE-VNTR- Alu (SVA) წევრები გადაწერილი იყვნენ თითქმის ექსკლუზიურად გულუბრყვილო მდგომარეობაში.

მოსალოდნელია, რომ მშობლების მიერ მემკვიდრეობით მიღებული დნმ-ის მეთილაციის ნიმუშები სომატურ უჯრედებში ასახავს მშობლის აღბეჭდვის ნიმუშებს პრიმიტულ მდგომარეობაში. თუმცა, იმის გამო, რომ იმპრინტინგი ჯერ კიდევ აქტიური პროცესია პრეიმპლანტაციის ემბრიონში, არსებობს საფრტხე, რომ *in vitro* ნაივური მდგომარეობის ინდუქცია, იქნება ეს პრაიმირებული თუ სომატური უჯრედებიდან, შეიძლება სრულყოფილად არ ასახავდეს აქტიურ და შესაბამის პრეიმპლანტაციის მშობლის ანაბეჭდის პროცესს. იმის გამო, რომ თაგვის ESC და iPSC-ებს შეუძლიათ წარმოქმნან ჩანასახები ქიმერები ტეტრაპლოიდური კომპლემენტაციის საშუალებით, როგორც ჩანს, ეპიგენეტიკური ნიმუში შეიძლება სრულად აღდგეს თაგვებში გულუბრყვილო მდგომარეობაში და რომ ზოგიერთი ეპიგენეტიკური შეუსაბამობა, რომელიც ჩანს hESC-ში, შეიძლება გამოწვეული იყოს არაიდეალური კულტურის პირობებით.

განსხვავებები გულუბრყვილო და პრაიმირებულ hESC-ს შორის TE კონტროლისთვის, სხვა საფრთხეებთან ერთად, რომლებიც თან ახლავს უჯრედების ზრდას, აჩენს კითხვას, არის თუ არა გულუბრყვილო ან პრაიმირებული მდგომარეობა კარიოტიპურად უფრო სტაბილური. არსებითად, პასუხი თავის მხრივ შეიძლება ეფუძნებოდეს თუ არა დნმ-ის მთლიანობისა და შეკეთების მექანიზმები, რომლებიც მოქმედებენ გულუბრყვილო მდგომარეობაში, ისეთივე ეფექტურია, როგორც პრაიმირებულში. ეს პირდაპირ კავშირშია ჩანასახის ხაზის ქრომატინის დაცვასთან, რათა ხელუხლებლად გადარჩეს მომავალ თაობაში.

hESC ხარისხი

არსებობს რამდენიმე მოსაზრება, რომელიც გავლენას ახდენს hESC-ის გამოყენებაზე, იქნება ეს გულუბრყვილო თუ პრაიმირებული. პირველადი კრიტერიუმი არის ის, რომ ხაზი ეფექტურად უნდა იყოს დიფერენცირებული ქსოვილების ფართო სპექტრისგან, როგორც შეფასებულია პროტოკოლებით როგორც *in vitro*, ასევე *in vivo*. თუ დიფერენციაცია პლურიპოტენტური სტადიიდან შეჩერდება სრულ განვითარებამდე და ინარჩუნებს პრიმიტიულ ელემენტებს, არსებობს რისკი იმისა, რომ ხაზმა შეიძლება გამოიწვიოს კიბოს განვითარება. ეს ამჟამად შეიძლება შეფასდეს ტერატომების მჭიდრო დაკვირვებით, რათა აღმოაჩინოს აბერანტული განვითარება შეზღუდული დიფერენციაციის უნარით და *in vitro* დიფერენციაციის ეფექტურობით. იმის გამო, რომ კარიოტიპის ანომალიები დაკავშირებულია კიბოსთან არასრულ დიფერენციაციასთან, მნიშვნელოვანია უჯრედების მონიტორინგი ანეუპლოიდიის კუთხით.

კლინიკური გამოყენებისთვის განკუთვნილი პლურიპოტენტური ხაზის სხვა სასურველი მახასიათებლებია ძლიერი და გონივრულად ერთგვაროვანი ზრდა, კრიოკონსერვაციის

გადარჩენის უნარი და სამიზნე ქსოვილის ეფექტიანად წარმოქმნის უნარი. სჭირდება თუ არა გულუბრყვილო hESC-ს გადასვლა პრაიმირებულ მდგომარეობაში, სანამ პროგენიტორულ გზებისკენ დაიძრება? Elf1 ხაზი, როდესაც გადადის პრაიმირებულ პირობებზე, არ აღწევს ისეთივე პრაიმირებულ მდგომარეობას, როგორც უჯრედები, რომლებიც პირდაპირ ჩამოყალიბდა პრაიმირებადი რნმ-ის ექსპრესიით (Sperber et al., 2015). მას შეუძლია ეფექტურად განასხვავოს მეზოდერმული ხაზი პრაიმირებული Elf1 კულტურებისგან, მაგრამ არა გულუბრყვილო, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ ეს არის ან წინასწარ ჩამოყალიბებული დიფერენციაციის პროტოკოლი, რომელიც მოითხოვს პრაიმირებულ უჯრედებს, ანპრაიმირებულზე გადასვლის აუცილებლობა ასახავს *in vivo* ბიოლოგიას.

უჯრედის გულუბრყვილო მდგომარეობის დადგენა

არსებობს ზოგადი შეთანხმება ზოგიერთ ასპექტში გულუბრყვილო hESC-ის მახასიათებლებთან დაკავშირებით. მეტაბოლური გადართვა ენერგიის გამომუშავების უნარიდან გულუბრყვილო უჯრედების მიერ ოქსიდაციური ფოსფორილირების გზით წმინდა გლიკოლიზურ მეტაბოლიზმზე პრაიმირებული უჯრედებში შენარჩუნებულია ადამიანსა და თაგვს შორის (Zhou et al., 2012). CpG მეთილაციისა და H3K27me3 დონეები შემცირებულია გულუბრყვილოებში პრაიმირებულთან შედარებით. ასევე არსებობს შეთანხმება, რომ ზრდის ტემპი ნელდება და კლონირების ეფექტურობა მცირდება, რადგან უჯრედები გადადიან გულუბრყვილოდან პრაიმირებულ მდგომარეობაში, თუმცა ეს შეიძლება ცენტრიოლების ტემპორალული დაბერების ბრალი იყოს (Tkemaladze et al., 2001-2023).

მკვეთრი დაპირისპირება წარმოიქმნება რნმ-ის ექსპრესიასთან დაკავშირებით. პლურიპოტენტური მდგომარეობის განმსაზღვრელი სტანდარტული გენები, როგორიცაა POU5F1 (OCT4), SOX2, NANOG და KLF4, გამოხატულია როგორც გულუბრყვილო, ასევე პრაიმირებული მდგომარეობებში. უმეტესობამ დაინახა, რომ SSEA-4 გამოხატულია ორივე მდგომარეობაში, მაგრამ ზოგი მოხსენება ხაზს უსვამს, რომ SSEA-4 უფრო დაბალია გულუბრყვილო უჯრედებში და ეს განსაზღვრავს ადამიანის ძირითად მდგომარეობას. ადამიანის ემბრიონების *in vitro* კულტურამ აჩვენა, რომ ადამიანის ICM, თაგვისგან განსხვავებით, არ გამოყოფს ეპიბლასტს (OCT4-გამომსახველ) ჰიპობლასტისგან (GATA6-გამომსახველი) პრეიმპლანტაციის ICM-ში, მაგრამ ელოდება ჰიპობლასტის განცალკევებას იმპლანტაციის შემდეგ (Shahbazi et al., 2016). ამან შეიძლება ახსნას, თუ რატომ არის ნაპოვნი GATA6-ის გამოხატულება ადამიანის გულუბრყვილო ღეროვან უჯრედებში, თუ ჰიპობლასტის წინამორბედები ადამიანის გულუბრყვილო კულტურის ნაწილია. ეს მიჰყვება ადამიანის ემბრიონებში გამოვლენილ ნიმუშს ერთუჯრედიანი RNA-Seq-ით, სადაც GATA-6-ის ექსპრესია გამოვლენილია 8-უჯრედში, მორულაში და პრეიმპლანტაციის ეპიბლასტში, მაგრამ არა პრაიმირებულ hESC-ში. იმის გამო, რომ გულუბრყვილო კულტურის პირობების განმარტება ჯერ კიდევ დასახვეწია, სასარგებლოა შედარება *in vivo* ერთუჯრედიანი RNA-Seq მონაცემების ადამიანის ემბრიონებიდან და გულუბრყვილო ხაზიდან, რათა განისაზღვროს შესაბამისი გამოხატვის ნიმუშები. მაგალითად, ემბრიონის მონაცემები მხარს უჭერს მოლოდინს, რომ გულუბრყვილო hESC-ს სავარაუდოდ აქვს ძლიერი DNMT3L გამოხატულება,

ისევე როგორც ადამიანის პრეიმპლანტაციის ეპიბლასტი, მაგრამ არა პრაიმირებული hESC, ხოლო პრაიმირებული hESC აქვს ძლიერი DNMT3B გამოხატულება, მაგრამ არა პრეიმპლანტაციის ეპიბლასტი. გულუბრყვილო და პრაიმირებული ESC არ არის აქტიური დიფერენცირება, ამიტომ უნდა განსხვავდებოდეს პრეიმპლანტაციის და პოსტიმპლანტაციის ემბრიონებისგან გამომსახველობის ცვლადების კოჰორტის მიხედვით, რომლებიც მონაწილეობენ განვითარების გაჩერებაში. ორივე პლურიპოტენტური მდგომარეობა შეიძლება ასახავდეს დიაპაუზის ასპექტებს, რომლებიც დაკავშირებულია MYC ექსპრესიის შემცირებასთან.

ასევე სადავო საკითხია, უნდა იყოს თუ არა ორივე X აქტიური გულუბრყვილო მდგომარეობაში. ზოგი მკვლევარი მიუთითებს არააქტიური X-ის არსებობაზე, სხვა მოხსენებებისგან განსხვავებით, რომლებიც აღმოაჩენენ ორ აქტიურ X-ს. ეს მას შემდეგ გაირკვა და ეს ჯგუფი ადასტურებს, რომ ორივე X უნდა იყოს აქტიური გულუბრყვილო მდგომარეობაში. ეს მოხსენება ასევე მიუთითებს 5i უჯრედების უუნარობაზე წვლილი შეიტანონ ქსენოქიმერიზმში თაგვის ემბრიონში, მაშინ როცა სხვა გულუბრყვილო ადამიანის უჯრედებს შეუძლიათ წვლილი შეიტანონ თაგვის ემბრიონის განვითარებაში. ვარაუდი, რომ 5i უჯრედები კარიოტიპურად მყიფეა, შეიძლება გავლენა იქონიოს თაგვის ემბრიონში წვლილის შეტანის უნარზე, შეიძლება აერიოს X-ინაქტივაცია და შესაძლოა გავლენა იქონიოს SSEA-4 ექსპრესიაზე.

დაბოლოს, დისტალური OCT4 გამაძლიერებლის მიღებული შეღავათიანი გამოყენება გულუბრყვილო უჯრედების მიერ იყო საწინააღმდეგო მითითება Duggal et al. იმით, რომ მათი გულუბრყვილო უჯრედების დნმ შედარებით ჰიპომეთილირებული იყო როგორც პროქსიმალურ, ისე დისტალურ გამაძლიერებლებში. ეს შეიძლება აიხსნას მათი ანალიზის მახასიათებლებით და არა ჭეშმარიტი გამაძლიერებლის გამოყენებით. ზოგადად, გულუბრყვილო ადამიანის პლურიპოტენტური უჯრედები, როგორც ჩანს, უპირატესად იყენებენ დისტალურ OCT4 გამაძლიერებელს.

ამჟამად, კრიტერიუმები გულუბრყვილობისა, პირველ რიგში მოითხოვს, რომ იგი ჩაითვალოს პლურიპოტენტურად, როგორც ნაჩვენებია პლურიპოტენტური მარკერების გამოხატვით; როგორიცაა, OCT4, NANOG, SSEA-4, Tra-1-60 და/ან Tra-1-81. ამის მიღმა, გულუბრყვილოსა და პრაიმერებულის განასხვავება დიდწილად ეყრდნობა უჯრედებისა და კოლონიების მორფოლოგიას, თუმცა კულტურის პირობები დიდ გავლენას ახდენს ამ განსჯაზე. შემცირებული დნმ CpG მეთილაცია და H3K27me3 ნიშნები (პრაიმერებულთან შედარებით), მიტოქონდრიების ოქსიდაციური ფოსფორილირებისთვის გამოყენების უნარი (მაშინ როდესაც პრაიმირებული უჯრედები ეყრდნობიან გლიკოლიზს), OCT4 დისტალური გამაძლიერებლის გამოყენება (პროქსიმალური გამაძლიერებლის პრაიმირებული გამოყენებისგან განსხვავებით) ყველა ზოგადად თანხმდება გულუბრყვილო მდგომარეობის მახასიათებლებზე. ნაჩვენებია (Shakiba et al., 2015), რომ CD24 გამოხატულებას შეუძლია განასხვავოს პრაიმირებული hESC (მაღალი) გულუბრყვილო (დაბალი).

დასკვნა

ადამიანის გულუბრყვილო პლურიპოტენტური უჯრედების შენარჩუნება შესაძლებელია კულტურაში. თუმცა საჭიროა უკეთ განვსაზღვროთ კულტურის პირობები, რათა დარწმუნებული ვიყოთ, რომ ხაზი ინარჩუნებს განვითარების კომპეტენციას. კულტურის პირობების სრულყოფის შემდეგ, რაც მოითხოვს მცირე მოლეკულების ინჰიბიტორების უფრო მკაცრ განსაზღვრას და ზრდის ოპტიმალური ფაქტორების გამოყენებას, გულუბრყვილო უჯრედების ხაზები, რომლებიც შეიძლება საუკეთესოდ იყოს დაკავშირებული *in vivo* ICM-თან, სავარაუდოდ იქნება მიღებული *de novo* პრეიმპლანტაციის ადამიანის ემბრიონებიდან,

წყაროები:

1. Brons IG, Smithers LE, Trotter MW et al. Derivation of pluripotent epiblast stem cells from mammalian embryos. Nature 2007; 448: 191–195.
2. Carter MG, Smagghe BJ, Stewart AK et al. A primitive growth factor, NME7AB, is sufficient to induce stable naïve state human pluripotency; reprogramming in this novel growth factor confers superior differentiation. Stem Cells 2016; 34: 847–859.
3. Chen Y, Blair K, Smith A. Robust self-renewal of rat embryonic stem cells requires fine-tuning of glycogen synthase kinase-3 inhibition. Stem Cell Rep 2013; 1: 209–217.
4. Chichinadze, K., Lazarashvili, A., & Tkemaladze, J. (2013). RNA in centrosomes: structure and possible functions. *Protoplasma*, *250*(1), 397-405.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Chichinadze, K. N., & Tkemaladze, D. V. (2008). Centrosomal hypothesis of cellular aging and differentiation. *Advances in Gerontology= Uspekhi Gerontologii*, *21*(3), 367-371.
10. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. Nature 1981; 292: 154–156
11. Hanna J, Cheng AW, Saha K et al. Human embryonic stem cells with biological and epigenetic characteristics similar to those of mouse ESCs. Proc Nat Acad Sci USA 2010; 107: 9222–9227.
12. Huang Y, Osorno R, Tsakiridis A et al. In vivo differentiation potential of epiblast stem cells revealed by chimeric embryo formation. Cell Rep 2012; 2: 1571–1578.
13. Hutchins AP, Pei D. Transposable elements at the center of the crossroads between embryogenesis, embryonic stem cells, reprogramming, and long non-coding RNAs. Sci Bull (Beijing) 2015; 60: 1722–1733.

14. 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.
15. 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. https://doi.org/10.52340/2023.01.01.20
16. Kipshidze, M., & Tkemaladze, J. (2023). Comparative Analysis of drugs that improve the Quality of Life and Life Expectancy. *Junior Researchers*, *1*(1), 184–193. https://doi.org/10.52340/2023.01.01.19
17. Kishimoto T, Taga T, Akira S. Cytokine signal transduction. Cell 1994; 76: 253–262.
18. Kovisto H, Hyvärinen M, Strömberg et al. Cultures of human embryonic stem cells: Serum replacement medium or serum-containing media and the effect of basic fibroblast growth factor. Reprod Biomed Online 20014; 9: 330–337.
19. Kunath T, Saba-El-Leil MK, Almousaileakh M et al. FGF stimulation of the Erk1/2 signalling cascade triggers transition of pluripotent embryonic stem cells from self-renewal to lineage commitment. Development 2007; 134: 2895–2902.
20. Lengner CJ, Gimelbrant AA, Erwin JA et al. Derivation of pre-X inactivation human embryonic stem cells under physiological oxygen concentrations. Cell 2010; 141: 872–883.
21. Lezhava, T., Monaselidze, J., Jokhadze, T., Kakauridze, N., Khodeli, N., Rogava, M., ... & Gaiozishvili, M. (2011). Gerontology research in Georgia. *Biogerontology*, *12*, 87-91.
22. 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*.
23. Martello G, Sugimoto T, Diamanti E et al. Esrrb is a pivotal target of the Gsk3/Tcf3 axis regulating embryonic stem cell self-renewal. Cell Stem Cell 2012; 11: 491–504.
24. Meek S, Wei J, Sutherland L et al. Tuning of β-catenin activity is required to stabilize self-renewal of rat embryonic stem cells. Stem Cells 2013; 331: 2104–2115.
25. Nagy A, Rossant J, Nagy R et al. Derivation of completely cell culture-derived mice from early-passage embryonic stem cells. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 8424–8428.
26. Nichols J, Smith A. Naive and primed pluripotent states. Cell Stem Cell 2009; 4: 487–492.
27. 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.
28. Raz R, Lee CK, Cannizzaro LA et al. Essential role of STAT3 for embryonic stem cell pluripotency. Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96: 2846–2851.
29. Shahbazi MN, Jedrusik A, Vuoristo S et al. Self-organization of the human embryo in the absence of maternal tissues. Nat Cell Biol 2016; 18: 700–708.

30. Shakiba N, White CA, Lipsitz YY et al. CD24 tracks divergent pluripotent states in mouse and human cells. Nat Commun 2015; 6: 7329.
31. Sperber H, Mathieu J, Wang Y et al. The metabolome regulates the epigenetic landscape during naïve-to-primed human embryonic stem cell transition. Nat Cell Biol 2015; 17: 1523–1535.
32. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science 1998; 282: 1145–1147.
33. 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
34. 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. https://doi.org/10.52340/2023.05.03.22
35. Tkemaladze, J. (2023). Cross-senolytic effects of dasatinib and quercetin in humans. *Georgian Scientists*, *5*(3), 138–152. https://doi.org/10.52340/2023.05.03.15
36. 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. https://doi.org/10.52340/2023.01.01.17
37. Tkemaladze, J. (2023). The centriolar hypothesis of differentiation and replicative senescence. *Junior Researchers*, *1*(1), 123–141. https://doi.org/10.52340/2023.01.01.15
38. 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.
39. Tkemaladze, J. Long-Term Differences between Regenerations of Head and Tail Fragments in Schmidtea Mediterranea Ciw4. *Available at SSRN 4257823*.
40. Tkemaladze, J., & Apkhazava, D. (2019). Dasatinib and quercetin: short-term simultaneous administration improves physical capacity in human. *J Biomedical Sci*, *8*(3), 3.
41. Tkemaladze, J., Tavartkiladze, A., & Chichinadze, K. (2012). Programming and Implementation of Age-Related Changes. In *Senescence*. IntechOpen.
42. Tkemaladze, J., & Chichinadze, K. (2010). Centriole, differentiation, and senescence. *Rejuvenation research*, *13*(2-3), 339-342.
43. Tkemaladze, J. V., & Chichinadze, K. N. (2005). Centriolar mechanisms of differentiation and replicative aging of higher animal cells. *Biochemistry (Moscow)*, *70*, 1288-1303.
44. 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.
45. Theunissen T, Friedli M, He Y et al. Molecular Criteria for defining the naïve human pluripotent state. Cell Stem Cell 2016; 19: 1–14.
46. Valamehr B, Robinson M, Abujarour R et al. Platform for induction and maintenance of transgene-free hiPSCs resembling ground state pluripotent stem cells. Stem Cell Rep 2014; 2: 366–381.

47. Ware CB, Wang LL, Mecham BH et al. Histone deacetylase inhibition elicits an evolutionarily conserved self-renewal program in embryonic stem cells. Cell Stem Cell 2009; 4: 359–369.
48. Ware CB, Nelson AM, Mecham B et al. Derivation of naïve human embryonic stem cells. Proc Nat Acad Sci USA 2014; 111: 4484–4489.
49. Zhou W, Choi M, Margineantu D et al. HIF1a induced switch from bivalent to exclusively glycolytic metabolism during ESC-to-EpiSC/hESC transition. EMBO J 2012; 31: 1203–2116.=
50. Ying QL, Wray J, Nichols J et al. The ground state of embryonic stem cell self-renewal. Nature 2008; 453: 519–523.
51. 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 конфе-ренции «Управление развитием крупномасштабных систем (MLSD'2016)» по следующим направле-ниям:• Проблемы управления развитием крупномасштабных систем, включая ТНК, Госхолдин-ги и Гос-корпорации.*, 284.
52. Прангишвили, А. И., Гаситашвили, З. А., Мацаберидзе, М. И., Чхартишвили, Л. С., Чичинадзе, К. Н., Ткемаладзе, Д. В., ... & Азмайпарашвили, З. А. СИСТЕМНЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ИННОВАЦИЙ ДЛЯ ОРГАНИЗАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОЙ НАНО-БИОМЕДИЦИНСКОЙ ЕКОСИСТЕМНОЙ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ ПЛАТФОРМЫ. *В научном издании представлены материалы Десятой международной научно-технической конфе-ренции «Управление развитием крупномасштабных систем (MLSD'2016)» по следующим направле-ниям:• Проблемы управления развитием крупномасштабных систем, включая ТНК, Госхолдин-ги и Гос-корпорации.*, 365.
53. Ткемаладзе, Д. В., & Чичинадзе, К. Н. (2005). Центриолярные механизмы дифференцировки и репликативного старения клеток высших животных. *Биохимия*, *70*(11), 1566-1584.
54. Ткемаладзе, Д., Цомаиа, Г., & Жоржолиани, И. (2001). Создание искусственных самоадаптирующихся систем на основе Теории Прогноза. Искусственный интеллект. УДК 004.89. Искусственный интеллект. УДК 004.89.
55. Чичинадзе, К., Ткемаладзе, Д., & Лазарашвили, А. (2012). НОВЫЙ КЛАСС РНК И ЦЕНТРОСОМНАЯ ГИПОТЕЗА СТАРЕНИЯ КЛЕТОК. *Успехи геронтологии*, *25*(1), 23-28.
56. Чичинадзе, К., Ткемаладзе, Д., & Лазарашвили, А. (2012). НОВЫЙ КЛАСС РНК И ЦЕНТРОСОМНАЯ ГИПОТЕЗА СТАРЕНИЯ КЛЕТОК. *Успехи геронтологии*, *25*(1), 23-28.
57. Чичинадзе, К. Н., & Ткемаладзе, Д. В. (2008). Центросомная гипотеза клеточного старения и дифференциации. *Успехи геронтологии*, *21*(3), 367-371.

Naïve human cells

Mariam Kipshidze
Faculty of Medicine of Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

email:mkipshidze@longevity.ge

Abstract

Imagine our body is like a big book with lots of different chapters. Each chapter tells a different story about different parts of our body. But at the very beginning of the book, there's a special chapter called "Pluripotency." Pluripotency is like a superpower because it means the cells in that chapter can become almost any other type of cell in our body, like skin cells, heart cells, or brain cells.

Now, scientists have been studying a specific part of this pluripotency chapter called the "naïve state." It's like a special version of pluripotency that's very interesting to them. They're curious about how it works and what it can do.

But here's where it gets a little tricky. In the story of mice, scientists have figured out a lot about this naïve state. However, when they look at humans, they notice that our naïve state isn't exactly the same as the mice's version. It's like comparing two similar but different puzzle pieces.

So, scientists are working hard to understand this special human version of the naïve state better. They want to figure out what keeps human cells in this state and how they can use that knowledge to help people. They believe that by understanding this, they can do amazing things like help the body heal itself better or even grow new tissues and organs when they're damaged.

keywords: naïve state, pluripotency, cells, in vitro, human