

РОЛЬ p53-ЗАВИСИМОЙ АУТОФАГИИ В РЕГУЛЯЦИИ ПОВЕДЕНИЯ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ КЛЕТОК

© 2020 г. Г. И. Сутула¹, М. Л. Воробьев¹, И. И. Суворова¹, *

¹Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

*E-mail: irsuvorov@yandex.ru

Поступила в редакцию 25.11.2019 г.

После доработки 16.12.2019 г.

Принята к публикации 18.12.2019 г.

Эмбриональные стволовые клетки (ЭСК), а также их искусственные аналоги индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) являются предшественниками всех типов клеток взрослого организма. По этой причине они представляют собой неиссякаемый клеточный источник для регенеративной медицины. Однако успешное применение ЭСК и ИПСК в клинике сопряжено с риском образования тератомы после трансплантации их дифференцированных продуктов. Как правило, онкогенный потенциал связан с тем, что в популяции зрелых клеток сохраняются плюрипотентные клетки, устойчивые к дифференцировке. Эти дефектные клетки по каким-то причинам не смогли выйти из состояния плюрипотентности *in vitro* при действии митогенных стимулов и остались недифференцированными. В эмбриогенезе существуют особые механизмы устранения непригодных для развития зародыша клеток, которые массивно запускаются перед гастрულიей – начальным этапом дифференцировки клеток в зародышевые листки. Известно, что до момента имплантации критическую роль в формировании эмбриона играет аутофагия, которую можно рассматривать как одну из главных клеточных стратегий, направленных на масштабную перестройку внутриклеточного материала после оплодотворения. Если предположить, что процесс внутриклеточной реорганизации зародышевых клеток прошел неэффективно, то такие клетки будут иметь дефектный протеостаз, что отразится на их дифференцировочном потенциале. По этой причине высокий уровень апоптоза, наблюдаемый перед гастрულიей в эмбриогенезе, связан с устранением мутантных клеток, не пригодных для дифференцировки. Поврежденные клетки маркируются активированным белком p53, что свидетельствует о p53-зависимых механизмах элиминации. И, по всей видимости, механизм активации p53 связан с нарушением клеточного протеостаза, в основе которого лежит аутофагия. Таким образом, целью настоящего обзора является исследование роли p53-зависимой аутофагии в определении дальнейшей судьбы плюрипотентных клеток: индукция клеточной гибели и (или) резистентность к дифференцировке. Мы показали, что белок p53 находится в очень тесной взаимосвязи с аутофагией и при наличии дефектного протеостаза достаточно эффективно переводит процесс аутофагии на путь индуцируемой клеточной гибели в плюрипотентных клетках.

Ключевые слова: эмбриональные стволовые клетки, плюрипотентность, дифференцировка, аутофагия, p53, апоптоз, АМФК, Ulk1, mTOR

DOI: 10.31857/S0041377120030074

Механизмы, обеспечивающие качественный контроль внутриклеточного содержимого, являются критическими в процессе эмбрионального развития и, соответственно, должны быть высокоэффективными в эмбриональных стволовых клетках (ЭСК), из которых образуются все типы тканей взрослого организма. Недавно было показано, что дефектные зародышевые стволовые клетки в эмбриогенезе устраняются из популяции по механизму “конкурентного преимущества” (Sancho et al., 2013). Кле-

точная конкуренция – это тип межклеточного взаимодействия, впервые изученный у *Drosophila*, у которых сосуществование двух клеточных популяций с различными метаболическими свойствами или уровнем пролиферации приводит к экспансии более сильной популяции за счет слабой (Moreno et al., 2002). Предполагается, что процесс распознавания и устранения дефектных, неправильно сформированных или аномальных клеток играет важную роль в гомеостазе тканей, контроле размеров органов и в поддержании популяции стволовых клеток (Levayer, Moreno, 2013).

У эмбрионов мыши перед началом этапа гастрულიи наблюдается высокая апоптотическая гибель клеток (Manova et al., 1998; Spruce et al., 2010). К тому же с началом дифференцировки эмбрион становит-

Принятые сокращения: ИПСК – индуцированные плюрипотентные стволовые клетки; ЭСК – эмбриональные стволовые клетки; АДФ и АМФ – аденозинди- и аденозинмонофосфат соответственно; АМФК – АМФ-активируемая протеинкиназа; mTOR – мишень рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin).