

Дәріс: Бағаналы клеткаларды алу әдістері және фармацевтикалық биотехнологиядағы перспективалары

Жоспар:

- Бағаналы клеткалар тұралы түсінік
- Бағаналы клеткалардың классификациясы мен қасиеттері
- Бағаналы клеткалардың практикада қолданылуы

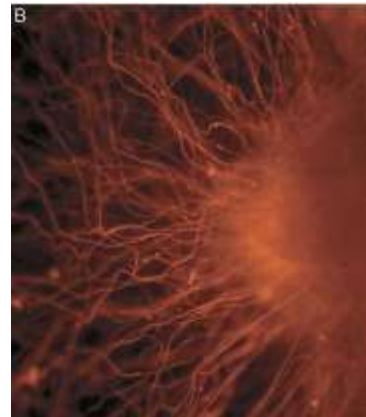
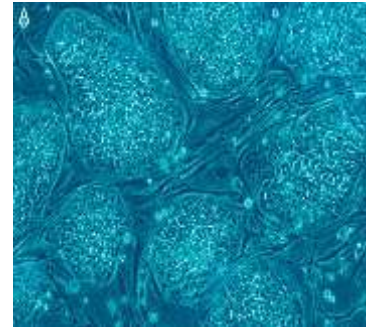
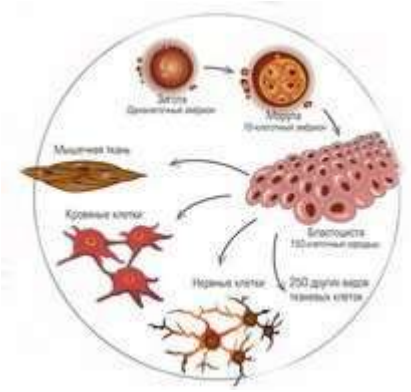
➤ **Бағаналы клеткалар** – организмнің барлық клеткаларының бастамалары болып табылады.

➤ Бағаналы клеткалар - көп клеткалы организмдерде болатын, өздігінен жаңарып, өзіне тән жас клеткаларды түзуге, митоз жолымен бөлініп, дифференциялданып түрлі ұлпалар мен мүшелер түзуге қабілетті.

➤ Организмнің жарақаттанған ұлпалары мен мүшелерінде жойылған клеткалардың орнын басып, оларды алмастырып, қалпына келтіреді.

➤ Көп клеткалы организмдердің дамуы жалғыз клеткадан, ұрықтанған жұмыртқа клеткасынан яғни зиготадан басталады.

➤ Бағаналы клеткалардың көп реттік бөліну циклінен өтуі және дифференция процесі нәтижесінде биологиялық түрге тән барлық клеткалардың түрі қалыптасады.



- Бағаналы клеткалар ересек организмде де сақталады, алайда олардың саны организм қартайған сайын азаяды.

60 -80 жаста: 1 /800 мың клетка

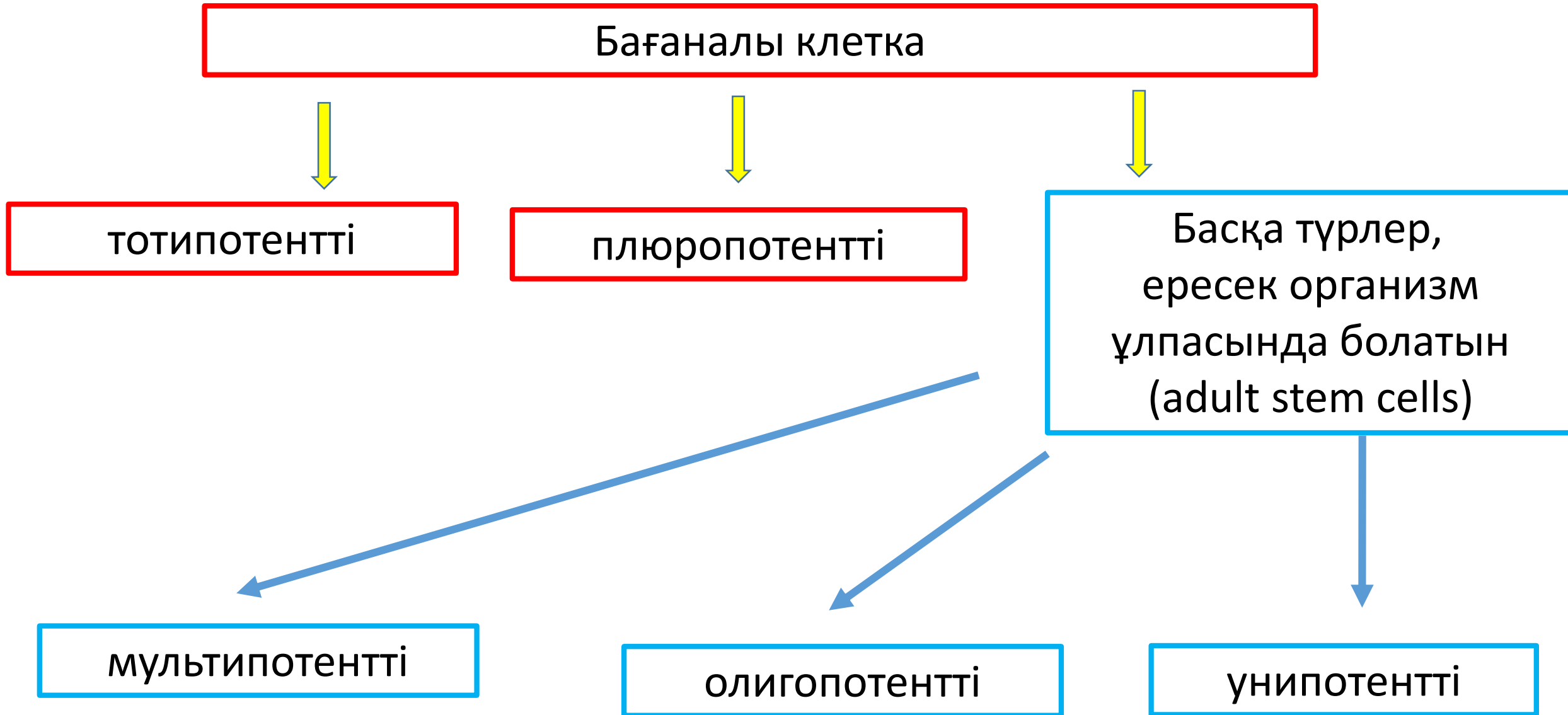
50 жаста: 1 /500 мың клетка

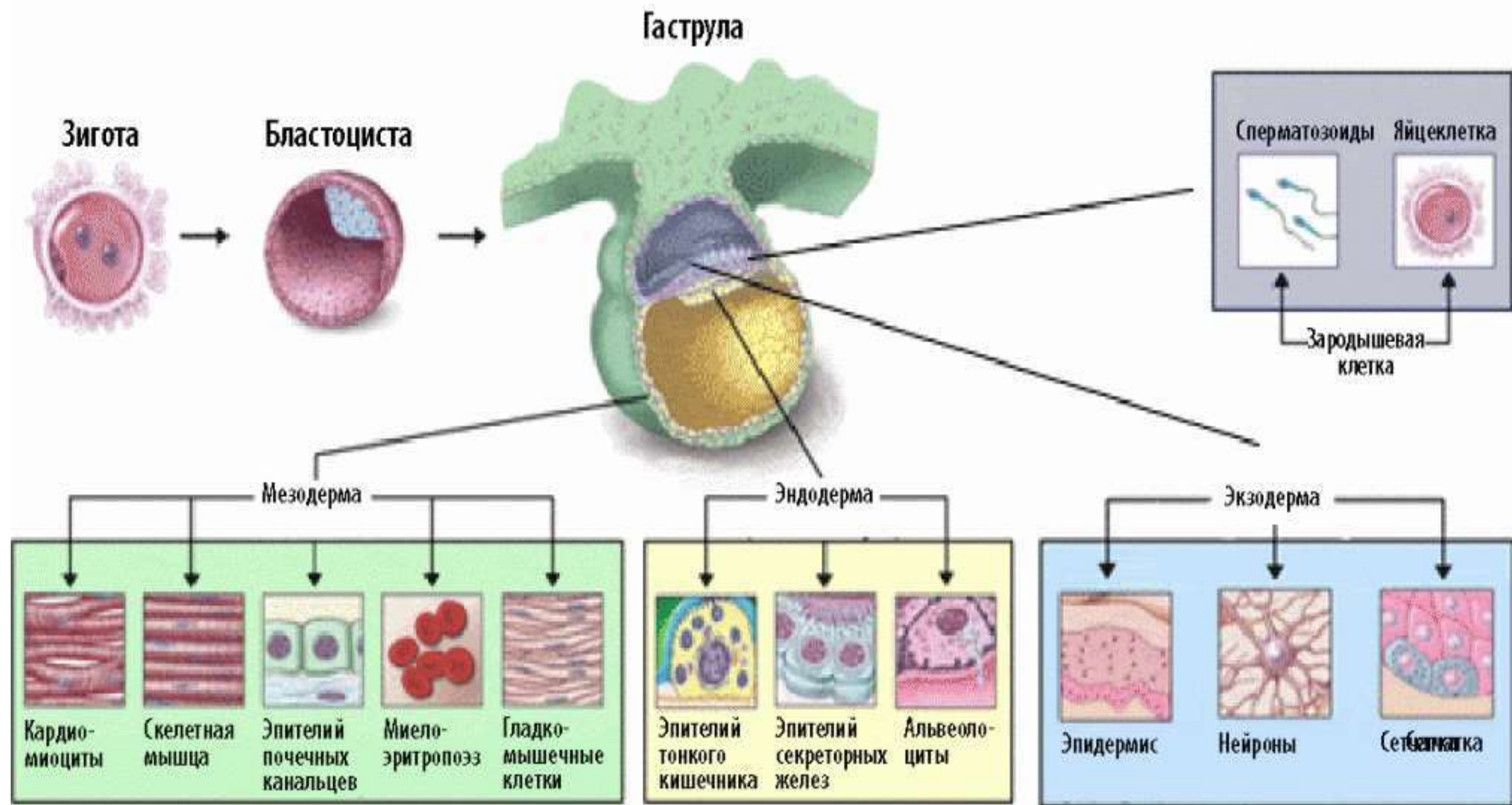
30 – жаста: 1/300 мың клетка

20-25 – жаста: 1/100 мың клетка

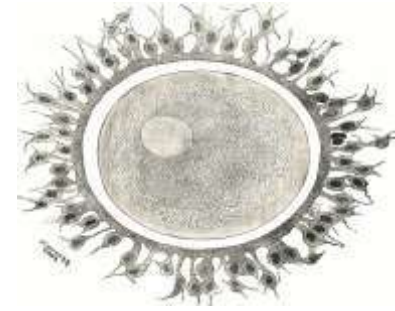
Нәрестеде:
1/10 мың клетка

- Бағаналы клеткаларды дифференциялдану қабілетіне қарай жіктеу

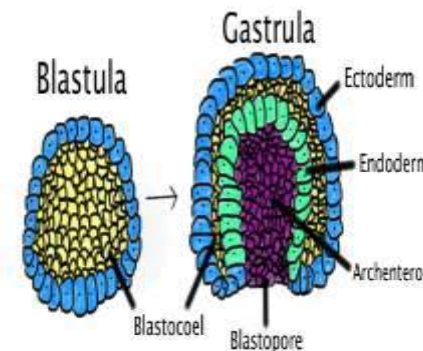




- **Тотипотентті клеткалар** барлық эмбрионалды және экстра-эмбрионалды клеткаларды түзуге қабілетті.
- Оларға ұрықтанған ооцит және 2-8 клеткалық сатыдағы бластомер жатады
(тек нематодтарда зиготаның алғашқы бөлінуі нәтижесінде пайда болған клеткалар тотипотенттілігінен айырылады).



- **Плюропотентті клеткалар** эмбрионның барлық клеткалар түрін (экзодерма, мезодерма, эндодерма) қалыптастыруға қабілетті (барлық ұлпалар мен мүшелердің клеткаларын түзуге қабілетті, тек **планцента** клеткаларын түзуге қабілетсіз болады).



- Мультипотентті әр түрлі ұлпалардың клеткаларын түзуге қабілетті, алайда олардың әр түрлілігі ұрық жапырақшаларының бір ғана түрімен шектелген.

Мультипотентті бағаналы клеткалар

Эктодерма

- ✓ жүйке жүйесі,
- ✓ сезім мүшелері,
- ✓ ішек
трубкалары,
- ✓ эпителий

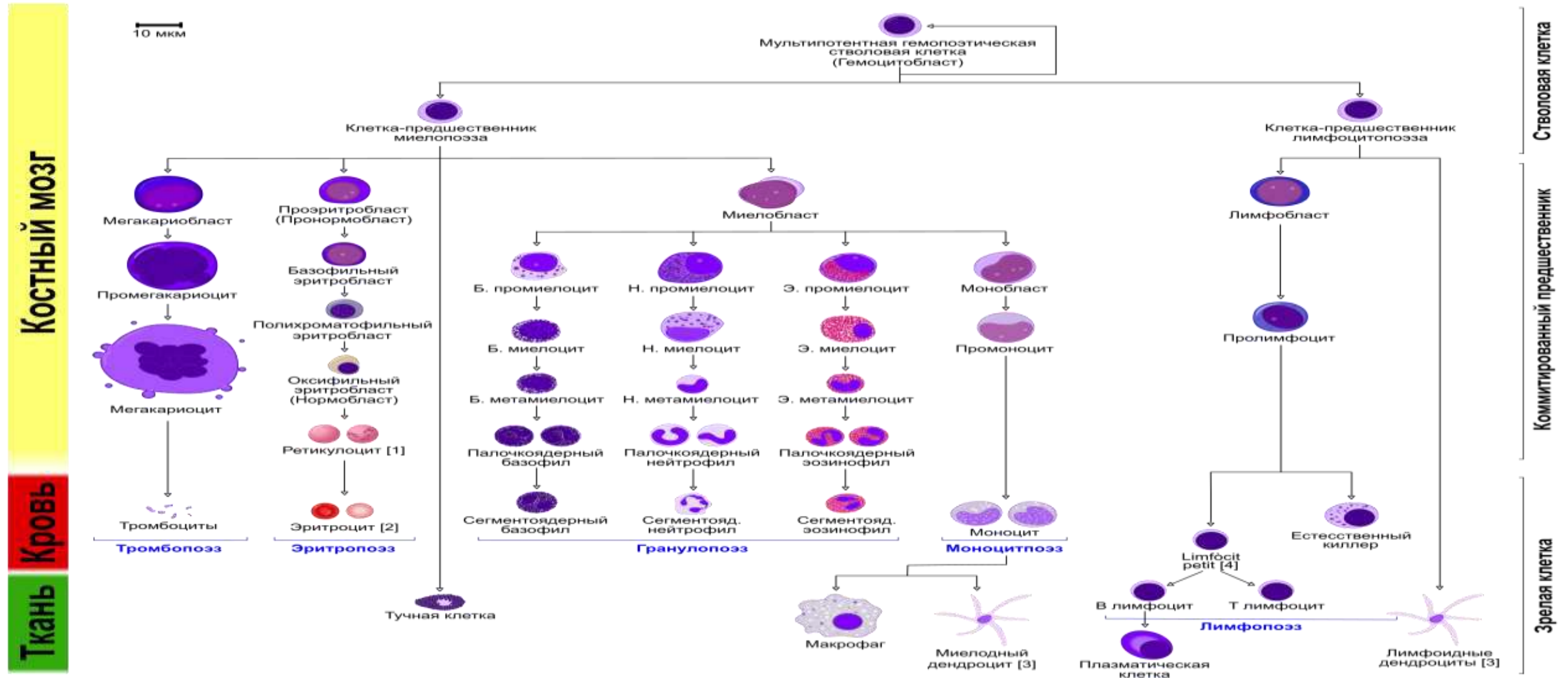
Мезодерма

- ✓ сүйек қаңқасы,
- ✓ қан түзуші сосудтар,
- бүйрек,
- ✓ бұлшық ет

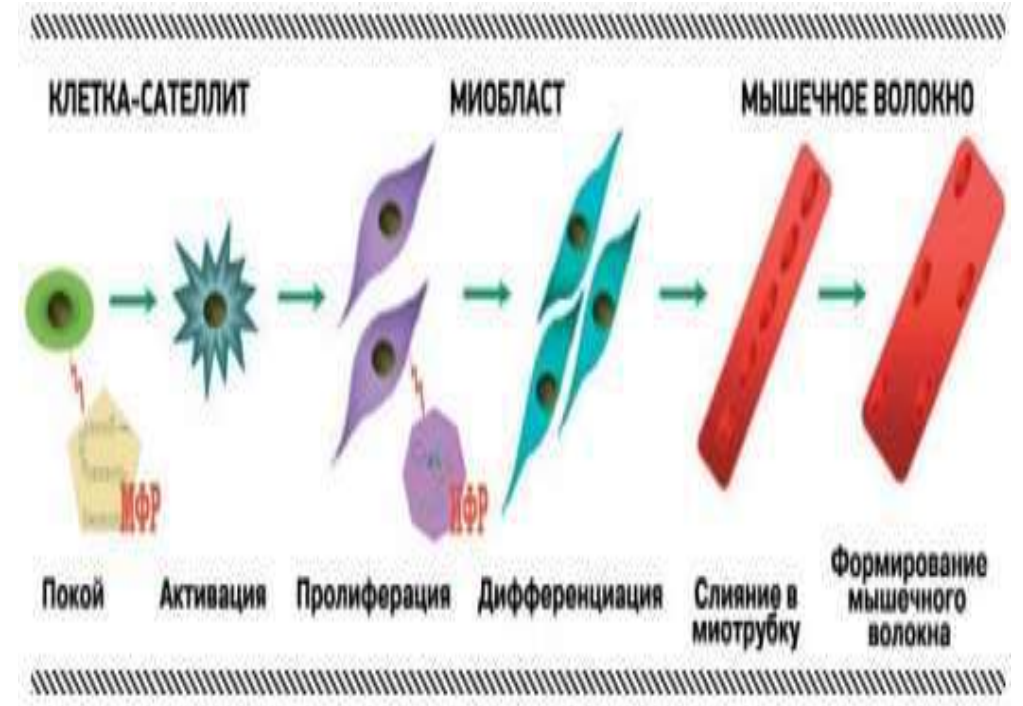
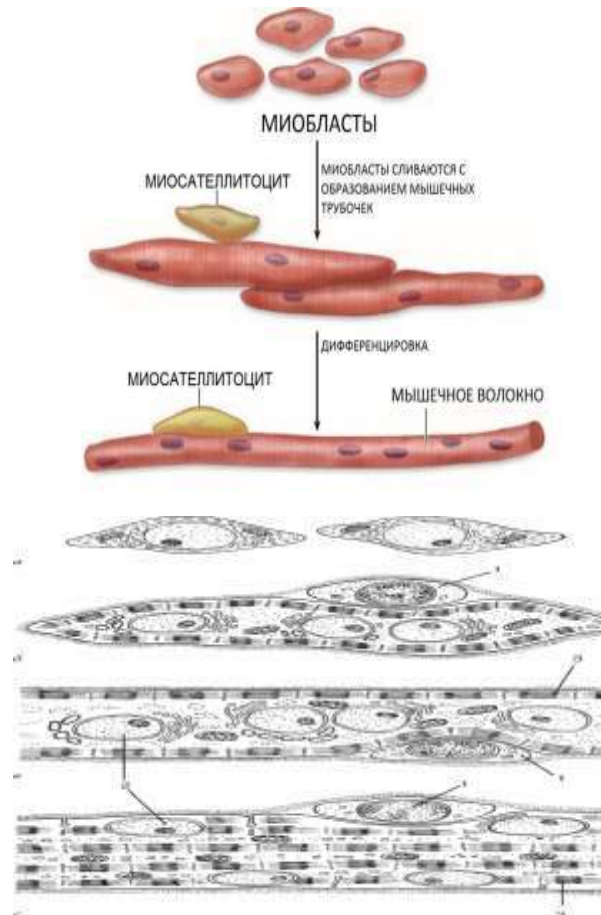
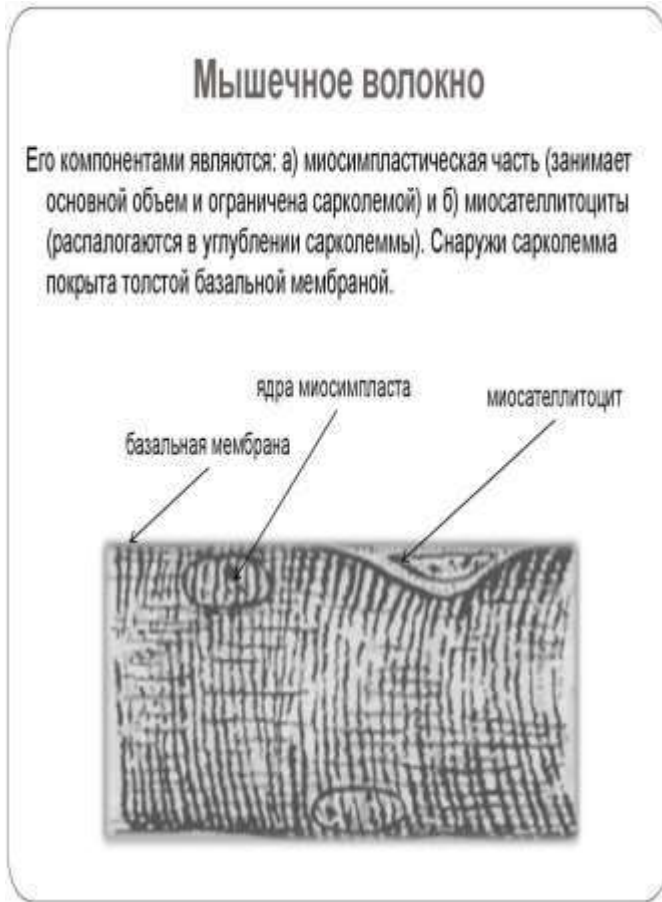
Эндодерма

- ✓ тыныс алу мен
асқорыту мүшелері,
- ✓ (ішектің шырышты
қабаты, бауыр, өт, өкпе).

➤ **Олигопотентті бағаналы клеткалар** - қасиеттері өзара ұқсас клеткалар түрлерін түзеді. Мысалы, **гемопоэз** процесі, қан түзуге қатысатын лимфоидті, миелоидті клеткалар түзіледі.



- **Унипотентті клеткалар** - белгілі клеткалардың түріне ғана бастама бере алатын, көп рет бөлінуге қабілетті, алайда бөлінуі мен өздігінен жаңаруы шектелген, олар бағаналы клеткаларға жатпайды.
- **Миосателлициттер** - қаңқа бұлшық ет ұлпасының түзілуіне қатысады.



- Бағаналы клеткаларды бөліп алу көзіне қарай жіктеу

Бағаналы клеткалар

Эмбрионалды

- ✓ Эмбрионның ішкі клеткалық массасы (бластоциттің 4-7 күндік даму сатысы).
- ✓ Плюропатентті,
- ✓ [HLA](#) (human leucocyte antigens) экспрессиясы болмайды, антиген түзбейді,
- ✓ Иммундық тапшылығы бар организмдерде ісік (тератоген) қалыптасады

Феталды

- ✓ абортивті материал,
- ✓ ұрықтың 9-12 апталық даму сатысында алынады.
- ✓ Бөлінуі шектеулі, белгілі бір ұлпа клеткаларына ғана дифференциалдануға қабілетті,
- ✓ Бауырдан қан түзуші және бауыр клеткалары, жүйке клеткаларынан маманданған жүйке клеткаларын түзіледі.
- ✓ Инсультты емдеуге қолданады, **ReNeuron** (Британия) ұйымы.

Постнаталды

- ересек адамның бағаналы клеткалары
- ✓ Гемопоэтикалық
- ✓ Мультипотенті мезенхималық (стромалды)
- ✓ Прогениторлы (мамандануы ұлпалық)

➤ Эмбрионалды бағаналы клеткалардың сипаттамасы

1

Тотипотентті

2

Хоуминг - бағаналы клеткаларды организмге енгізгенде зақымданған зонаны танып, сол арада бекініп, жойылған функцияларды қайта қалпына келтіреді

3

Теломеразалық белсенді

4

Цитоплазмада ұрықтың дамуына жауап беретін барлық 3 –мың геннің **мРНҚ** болады

➤ Ересек адам организміндегі бағаналы клеткалар

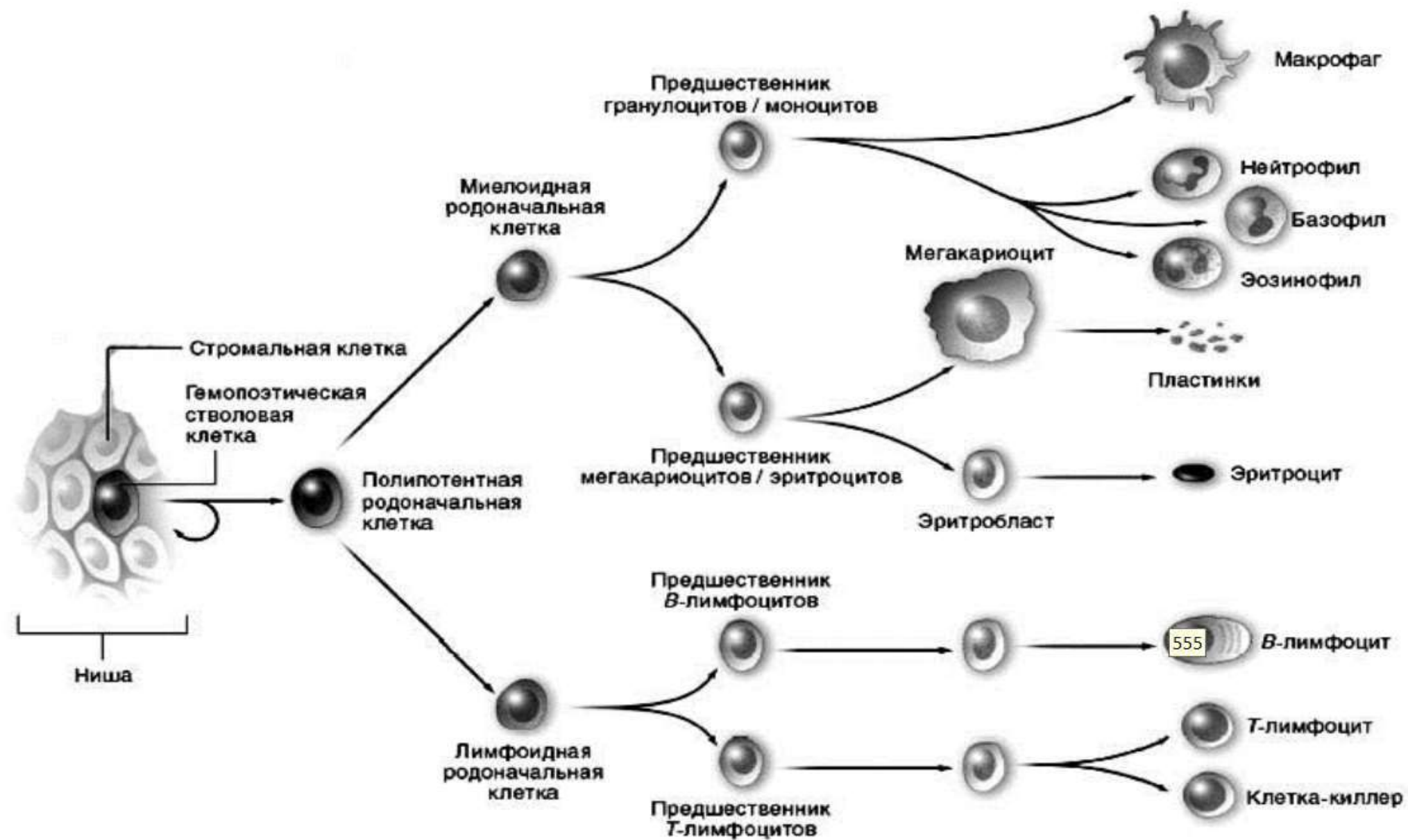
❑ 1) Гемопоэтикалық бағаналы клеткалар - мультипотентті, барлық қан клеткаларына бастама болады:

- ✓ эритроциттер,
- ✓ В-лимфоциттер,
- ✓ Т-лимфоциттер,
- ✓ нейтрофилдер,
- ✓ базофилдер,
- ✓ эозинофилдер,
- ✓ моноциттер,
- ✓ макрофагтар,
- ✓ тромбоциттер



❑ Сонымен қатар, қан айналымы жүйесі мен қаңқа бұлшық еттерінде де табылған.

❑ Негізгі көзі - **сүйек кемігі**. Медицинада трансплантологияда кеңінен қолданылады.



Полипотентная стволовая клетка → Коммитированные родоначальные клетки и клетки-предшественники → Дифференцированные клетки

➤ **2) Мезенхималық бағаналы клеткалар** - мультипотентті регионалды бағаналы клеткалар, олар барлық мезенхималық ұлпаларда (ең бастысы сүйек кемігінде) болады,

✓ түрлі ұлпалар түріне:

остеобласттарға - сүйек кемігінің клеткалары,

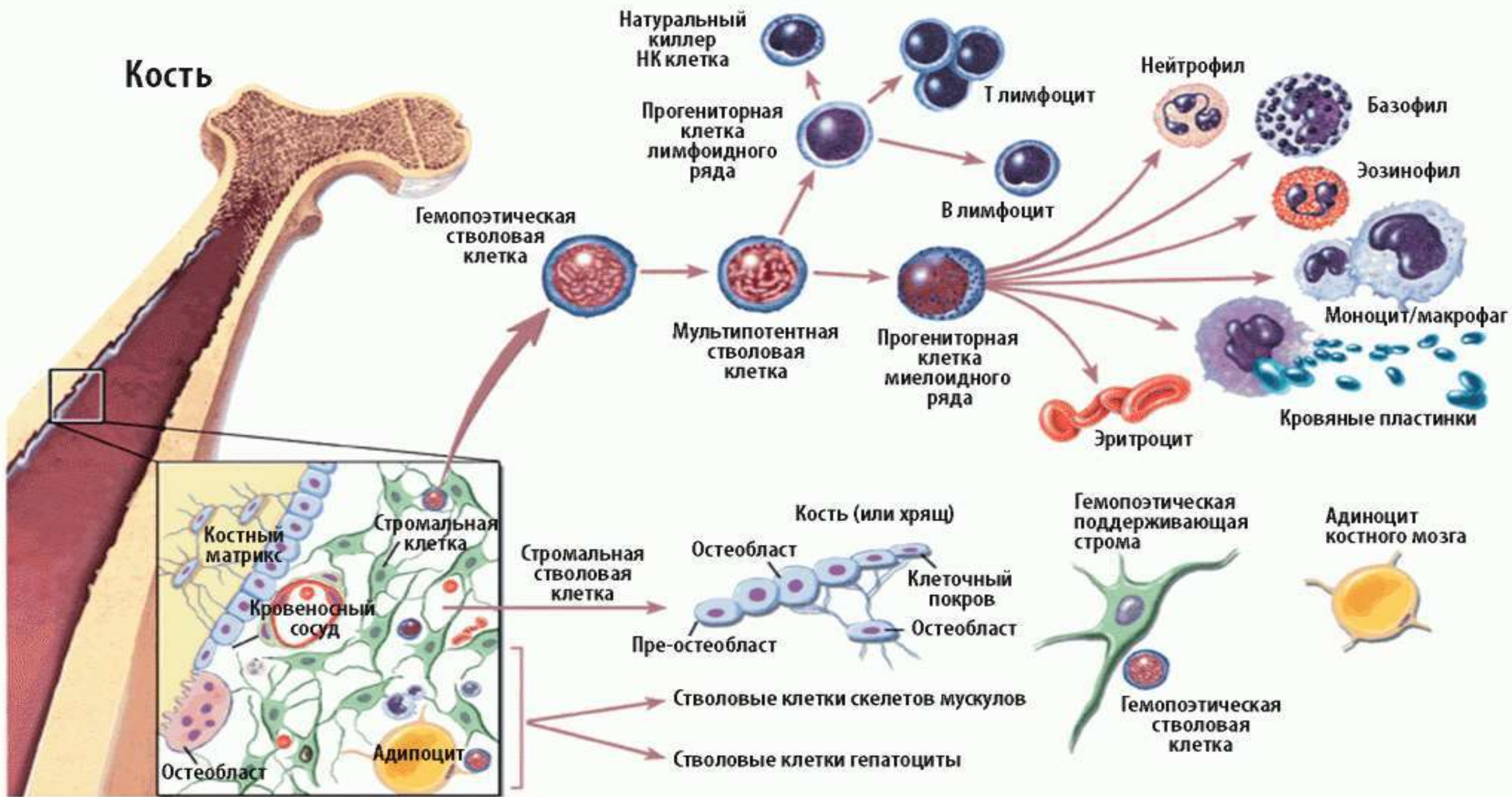
хондроциттерге - шеміршек клеткалары,

адипоциттерге - май клеткалары,

ұрық жапырақшалары қабатының клеткаларына дифференциалдануға қабілетті.

➤ **3) Стромалды бағаналы клеткалар** - мультипотентті бағаналы клеткалар, сүйек кемігінің стромасын құрайды, гемопоэзге қатысады, шығу тегі-мезенхималық.

➤ **4) Мамандануы ұлпалық бағаналы клеткалар** - әр түрлі ұлпаларда болады, олар осы ұлпалардың клеткалық популяцияларының жаңаруына жауапты және зақымдануда бірінші болып ырықтанады. Қан кемігінің стромалды клеткаларына қарағанда потенциалы төмендеу.



➤ **Мамандануы ұлпалық бағаналы клеткалар (тканеспецефикалық).**

Мидағы нейронды бағаналы клеткалар: жүйке (нейрондар) және астроциттер мен олигодендроциттерге бастама болады.

1. Тері бағаналы клеткалары - эпидермистің базалды қабатында және түктердің (шаш) фоликулаларында болады, олар **кераноциттерге** бастама беруге қабілетті.
2. Қаңқа бұлшық еттің бағаналы клеткалары - бұлшық ет, қаңқа, шеміршек, май ұлпаларына дифференциялануға қабілетті.
3. Миокардтың бағаналы клеткалары - кардиомиоциттер мен эндотелий сосудтарына бастама береді.
4. Май ұлпаларындағы бағаналы клеткалары – жүйке, бұлшық ет, сүйек, қан түзуші сосудтар түзуге қабілетті.
5. Жұлындағы стромалды клеткалар: сүйек (остеоциттер), шеміршек (хондроциттер), май (адипоциттер) және дәнекерлеуші ұлпаларға бастама береді.
6. Асқорыту жүйесінің эпителиалды бағаналы клеткалары - ішектің қатпарлы терең қабаттарында болады, олар асқорыту трактысының түрлі клеткаларына бастама береді.

- Бағаналы клеткаларды қолданудың перспективалары мен туындайтын қиындықтар

перспективалар	проблемалар
Зақымданған мүшелер мен ұлпаларды қалпына келтіру мүмкіндігі	Плюропотенттілік қасиетінен кездейсоқ теріс нәтижелер болуы мүмкін. Тератомалар немесе басқа типті ұлпа түрі пайда болуы мүмкін.
Организмнің клетка деңгейінде жасаруы	Қожайын организм клеткалары енгізілген донордың бағаналы клеткаларына иммундық реакция тудыруы мүмкін
Нейродегенеративті ауруларды, инфаркт миокардын, әр түрлі генезді дистрофияның терапиясында	Сырқат адамның клеткалары мен бағаналы клеткалардың өзара сйкестігін тауып, соңғылардың банкін жасау үшін, жасанды жолмен ұрықтандыруда сәтсіз аяқталған жұмыс нәтижесінде тасталған эмбриондардың миллиондаған эмбриондары қажет
Онкологияға қолдану	✓ Мутация нәтижесінде ісік клеткаларға айналу қауіпі ✓ Бағаналы клеткалардың культурада өте баяу өсуі мен өсіру қиындығы ✓ Эмбрионалды клеткалардың адам организмінде өте аз болуы

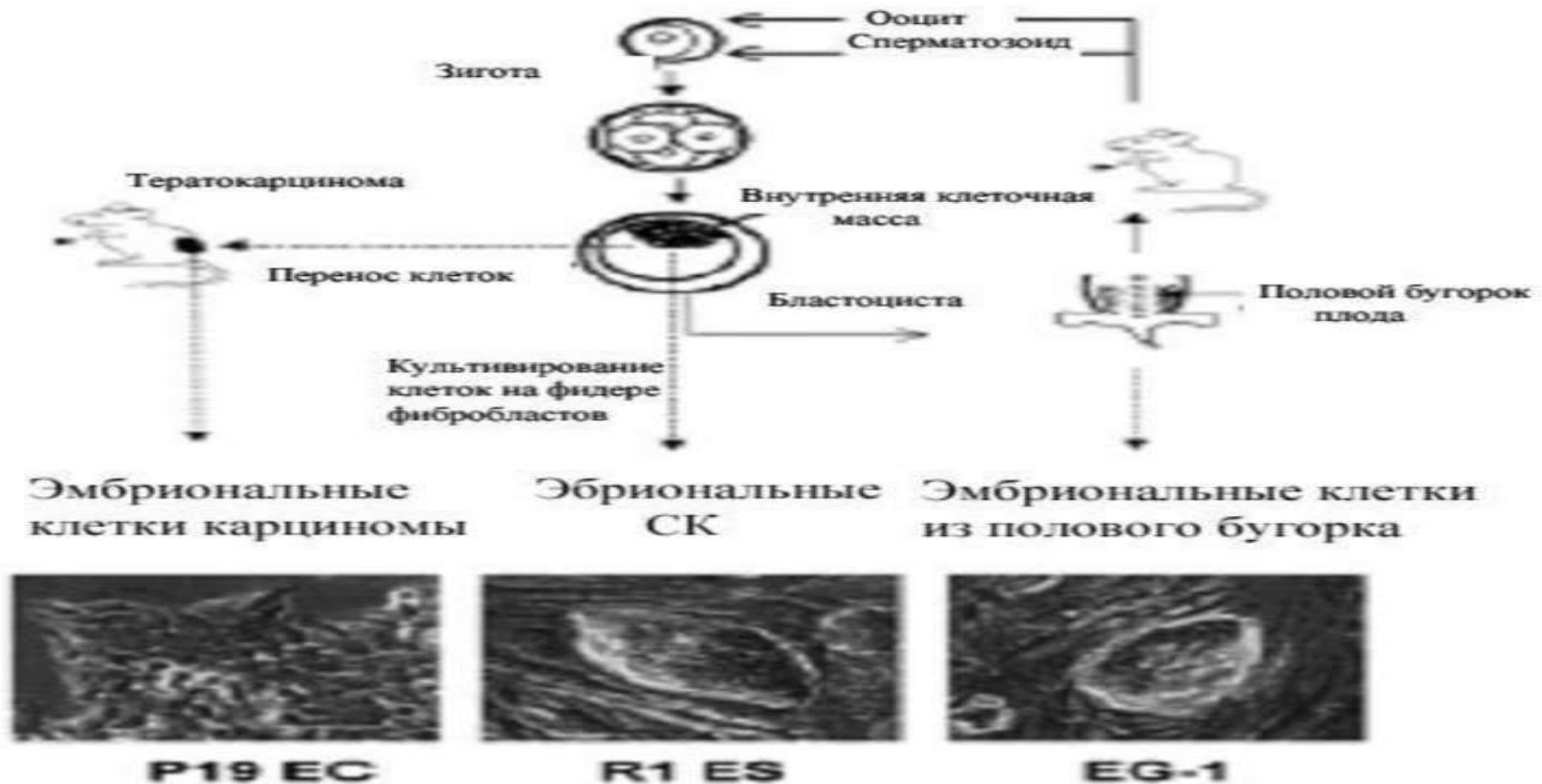
Регионалды бағаналы клеткалар

Бағаналы клетка түрі	локализация	Дифференциация жолы
Мезен- хималды	Сүйек кемігі, май ұлпасы	Кардиомиоциттер, миоциттер, тегіс бұлшықет клеткалары, астролгия, сүйек, шеміршек, стромалды ұлпалар, жүйке, эндотелий ұлпалары
Қан түзетін	Сүйек кемігі, көк бауыр (кеміргіштер)	Эритроциттер, гранулоциттер, моноциттер – макрофагтар, остеокластар, Купфер клеткалары, дендритті клеткалар, лимфоциттер, тромбоциттер
Нейралды	Ми, тері	Нейрондар, астроциттер, олигодендроциттер, қан клеткалары
Эпителиалды	Эпидермис, тері	Эпителиалды крипт клеткалары, эпидермалды клеткалар
Бауыр	бауыр	Гепатоциттер, өт эпителийлері, ішек эпителий, миоциттер, ұйқы безі
Дермалды	Тері, шырышты қабат	Нейрондар, глия, тегіс миоциттер, адипоциттер

Регионалды бағаналы клеткалар



Эмбрионалды бағаналы клеткаларды бөліп алу жолдары



Эмбрионалды бағаналы клеткаларды өсіру жағдайлары

```
graph TD; A[Эмбрионалды бағаналы клеткаларды өсіру жағдайлары] --> B[Сұйық қоректік орта]; A --> C[Феталды фибробласттардан (үш рет пассаждан соң алынған) құралған фидерлі қабат (ЭБК төсенішпен байланысты тежейді)]; A --> D[Цитокиндер ЛИФ (LIF), бағаналы клеткалардың өсу факторлары (SCF), ИЛ-3 немесе ИЛ-6];
```

Сұйық
қоректік
орта

Феталды
фибробласттардан
(үш рет пассаждан соң
алынған) құралған
фидерлі қабат (ЭБК
төсенішпен
байланысты тежейді)

Цитокиндер ЛИФ
(LIF), бағаналы
клеткалардың өсу
факторлары (SCF),
ИЛ-3 немесе ИЛ-6

Эмбрионалды бағаналы клеткаларды алу техникасы

Экстрокорпоралды ұрықтандыру,



DI-MEM қоректік ортасында өсіру,



микроманипулятор көмегімен эмбриобласт және трофобластқа бөлу,



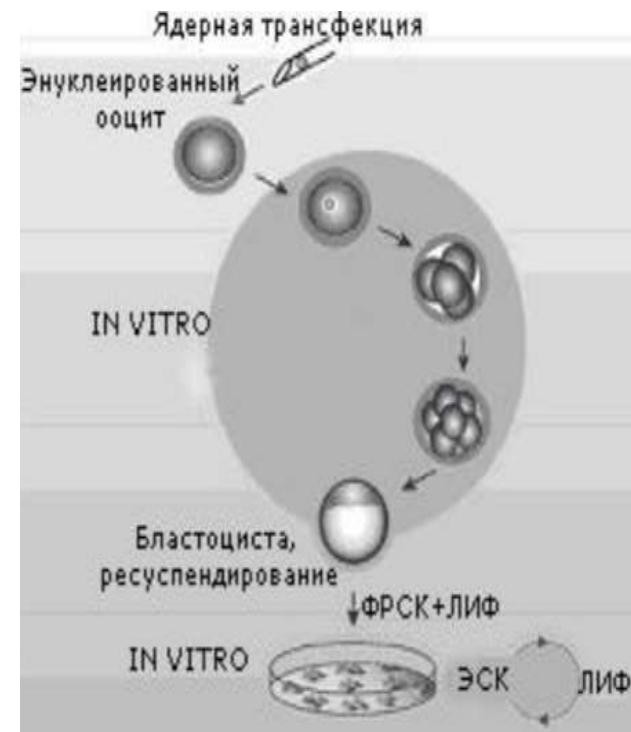
эмбриобластты таңбаланған антиденелермен визуализациялау арқылы бөліп алу,



эмбриобластты диспаза/коллагеназа арқылы суспензиялау,



ЛИФ (үш цитокинин), интерлейкин 6(ИЛ-6) және өсу факторы қосылған ортада өсіру



- ЭБК культурада өсіру

ЭБК сұйық фазада клондар түрінде өседі,
оларды абайлап бөліп жаңартылған ортаға отырғызады



5-7 тәуліктен соң жаңа клондар пайда болады



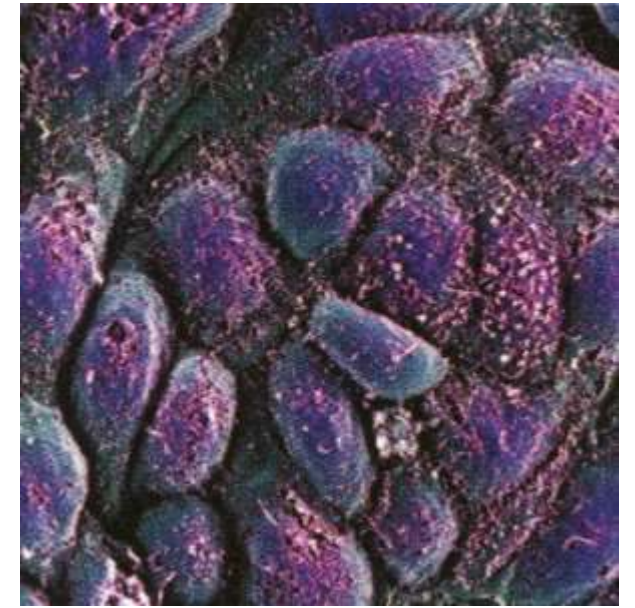
Әр клонды микро ұяшықтарға ауыстырып, 40-50 клеткалық
агрегаттарға дейін өсіреді



пассажды көп рет қайталау (5-10 млн клетка /6 см табақша)



Дифференциацияның басталуын қоздыру
қоректік орта құрамын өзгерту, ортаға сарысу қосу, LIF тазарту



Клеткалық терапия, жүрек миокарды



Миоцит клеткаларын жүректің зақымданған жеріне бұрку

Бағаналы клеткалардың канцерогенез себептері

Клеткалардың
ассиметриялық бөлінуіне
жауап беретін гендер
(**ras, mira, pros, numb**)
мутацияға ұшырағанда
ісік гиперпролиферациясы
туындайды.



➤ Бағаналы клеткаларды сақтауға арналған шетел банктері АҚШ, Ұлыбритания, Канада, Мексика, Оңтүстік Америке, Европа, Индия, Азия, Африка, Австралия және Жаңа Зеландияда ашылған

✓ Англияда эмбрионалды бағаналы клеткалар банкі, ғылыми зерттеу жұмыстарына арналған биоматериалдар сақаталды.

✓ Оңтүстік Кореяда бағаналы клеткалардың халықаралық банкі.

✓ Жапонияда сүт тістерден алынатын бағаналы клеткалардың банкі.

❑ Ресейде

- "Криоцентр" 2002 жылы ашылған.
- Гемабанк Москва, Санкт-Петербург
- ООО "Транс-Технологии Санкт-Петербурге.
- "Флора-Мед
- Криобанк Центра клеточных технологий
- Гемафонд банкі

