

Мария Михайлова, Чиа-Вей Ченг, Дэвид Сабатини и др.

Голодание повышает регенераторную способность стволовых клеток

Обзор исследования: Anne Trafton / MIT News Office

Май 3, 2018

Оригинал на англ. языке: [Maria M. Mihaylova, Chia-Wei Cheng, Amanda Q. Cao, Surya Tripathi, Miyeko D. Manq, Khristian E. Bauer-Rowe, Monther Abu-Remaileh, Laura Clavain, Aysegul Erdemir, Caroline A. Lewis, Elizaveta Freinkman, Audrey S. Dickey, Albert R. La Spada, Yanmei Huang, George W. Bell, Vikram Deshpande, Peter Carmeliet, Pekka Katajisto, David M. Sabatini, Ömer H. Yilmaz. Fasting Activates Fatty Acid Oxidation to Enhance Intestinal Stem Cell Function during Homeostasis and Aging. Cell Stem Cell, 2018; 22 \(5\): 769 DOI:](#)

По мере того как люди стареют, их кишечные стволовые клетки начинают терять их способность регенерировать. Эти стволовые клетки являются источником для всех новых клеток кишечника, поэтому это снижение может сделать его более трудным для восстановления от желудочно-кишечных инфекций или других условий, которые влияют на кишечник.

Эта возрастная потеря функции стволовых клеток может быть отменена 24-часовым голоданием, согласно новому исследованию от биологов Массачусетского технологического института (MIT). Исследователи обнаружили, что голодание значительно улучшает способность стволовых клеток к регенерации, как у пожилых, так и у молодых мышей.

У мышей натошак клетки начинают расщеплять жирные кислоты вместо глюкозы, что стимулирует стволовые клетки становиться более регенеративными. Исследователи обнаружили, что они также могут стимулировать регенерацию с помощью молекулы, которая активирует тот же метаболический переключатель. Такое вмешательство потенциально может помочь пожилым людям, выздоравливающим после ги-инфекций, или онкологическим больным, проходящим химиотерапию, говорят исследователи.

"Голодание имеет много эффектов в кишечнике, которые включают в себя повышение регенерации, а также потенциальное использование в любом типе болезни, которая влияет на кишечник, таких как инфекции или рак", - говорит Омер Йилмаз, ассистент профессора биологии MIT, член Koch Institute for Integrative Cancer Research и один из старших авторов исследования. "Понимание того, как голодание улучшает общее здоровье, в том числе роль взрослых стволовых клеток в регенерации кишечника, в восстановлении и старении, является фундаментальным интересом моей лаборатории."

Дэвид Сабатини, профессор биологии Массачусетского технологического института и член Института биомедицинских исследований Уайтхеда и Института Коха, также является старшим автором статьи, которая появилась в номере от 3 мая научного журнала Cell Stem Cell (Стволовые клетки).

"Это исследование предоставило доказательства того, что голодание индуцирует метаболический переключатель в стволовых клетках кишечника, от использования

углеводов до сжигания жира”, - говорит Сабатини. “Интересно, что переключение этих клеток на окисление жирных кислот значительно усилило их функцию. Фармакологическое таргетирование этого пути может обеспечить терапевтическую возможность для улучшения тканевого гомеостаза при возрастных патологиях.”

Ведущими авторами статьи являются Мария Михайлова и Чиа-Вэй Чэнг.

Форсирующая регенерация

В течение многих десятилетий ученые знали, что низкое потребление калорий связано с увеличением продолжительности жизни у людей и других организмов. Йылмаз и его коллеги были заинтересованы в изучении того, как голодание оказывает свое действие на молекулярном уровне, в частности в кишечнике.

Стволовые клетки кишечника отвечают за поддержание слизистой оболочки кишечника, которая, как правило, обновляется каждые пять дней. Когда происходит травма или инфекция, стволовые клетки являются ключом к восстановлению любого повреждения. По мере того как люди стареют, регенеративные способности этих кишечных стволовых клеток склоняют, поэтому оно принимает более длинной для кишечника для того чтобы взять.

“Стволовые клетки кишечника - это рабочие лошади кишечника, которые дают начало большому количеству стволовых клеток и всем различным дифференцированным типам клеток кишечника. В частности, во время старения снижается функция кишечного ствола, что ухудшает способность кишечника восстанавливаться после повреждения”, - говорит Йылмаз. “В этом направлении исследований мы сосредоточились на понимании того, как 24-часовое голодание усиливает функцию молодых и старых стволовых клеток кишечника.”

После того, как мыши голодали в течение 24 часов, исследователи удалили кишечные стволовые клетки и вырастили их в культуральной тарелке, что позволило им определить, могут ли клетки дать начало “мини-кишечнику”, известному как органоиды.

Исследователи обнаружили, что стволовые клетки у голодающих мышей удвоили свою регенеративную способность.

“ Было очень очевидно, что голодание оказало это действительно огромное влияние на способность кишечных крипт образовывать больше органоидов, которые управляются стволовыми клетками”, - говорит Михайлова. “Это было то, что мы видели как у молодых мышей, так и у пожилых мышей, и мы действительно хотели понять молекулярные механизмы, управляющие этим.”

Метаболический переключатель

Дальнейшие исследования, включая секвенирование мессенджерной РНК стволовых клеток от мышей, которые голодали, показали, что голодание заставляет клетки переключаться с их обычного метаболизма, который сжигает углеводы, такие как сахара,

на метаболизм жирных кислот. Этот переключатель происходит за счет активации транскрипционных факторов, называемых PPARs, которые включают многие гены, участвующие в метаболизме жирных кислот.

Исследователи обнаружили, что если бы они свернули с этого пути, голодание больше не могло бы стимулировать регенерацию. Теперь они планируют изучить, как этот метаболический переключатель провоцирует стволовые клетки для повышения их регенеративных способностей.

Они также обнаружили, что они могут воспроизводить благотворные эффекты голодания, обрабатывая мышью с молекулой, которая имитирует эффекты PPARs. "Это тоже было очень удивительно, - говорит Ченг. "Достаточно просто активировать один метаболический путь, чтобы обратить вспять определенные возрастные фенотипы."

Джаред Раттер, профессор биохимии в Медицинской школе Университета Юты, описал полученные результаты как "интересные и важные."

"Эта статья показывает, что голодание вызывает метаболические изменения в стволовых клетках, которые находятся в этом органе, и тем самым изменяет их поведение, чтобы способствовать большему делению клеток. В прекрасном наборе экспериментов авторы подрывают систему, вызывая эти метаболические изменения без голодания и видят аналогичные эффекты", - говорит Раттер, который не участвовал в исследовании. "Эта работа вписывается в быстро развивающуюся область, которая демонстрирует, что питание и обмен веществ оказывают глубокое влияние на поведение клеток, и это может предрасполагать к заболеваниям человека."

Полученные данные позволяют предположить, что медикаментозное лечение может стимулировать регенерацию, не требуя от пациентов быстрого лечения, что является трудным для большинства людей. Одна группа, которая может извлечь пользу из такого лечения, - это онкологические больные, которые получают химиотерапию, которая часто наносит вред клеткам кишечника. Это также может принести пользу пожилым людям, которые испытывают кишечные инфекции или другие желудочно-кишечные расстройства, которые могут повредить слизистую оболочку кишечника.

Исследователи планируют изучить потенциальную эффективность таких методов лечения, а также надеются изучить, влияет ли голодание на регенеративные способности стволовых клеток в других типах тканей.

Исследование финансировалось Национальным институтом здравоохранения, фондом V, стипендиальной премией Сидни Киммела, стипендией Фонда пью-Стюарта Траста, инициативой стволовых клеток MIT через ФОНДАЦИЮ MIT, программой пограничных исследований Института Коха через Фонд исследований рака Кэти и Курта мрамора, Американской федерацией исследований старения, Фондом исследований рака Деймона Раньона, Благотворительным Фондом Роберта Блэка, Институтом Коха Людвига постдокторанта, премией Гленна/Афара за прорывы в геронтологии и Медицинским институтом Говарда Хьюза.