

СОМАТИЧЕСКИЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ЖИВОТНЫХ: ИЗМЕНЕНИЕ ПАРАДИГМЫ (ТОЧКА ЗРЕНИЯ СПОНГИОЛОГА)

© 2024 г. А. В. Ересковский

Институт биологии развития им. Н. К. Кольцова РАН, ул. Вавилова, 26,
Москва, 119334 Россия

e-mail: aereskovsky@gmail.com

Поступила в редакцию 15.10.2024 г.

После доработки 25.11.2024 г.

Принято к публикации 29.11.2024 г.

За последние пять лет существенно изменилась парадигма, в рамках которой научное сообщество рассматривает стволовые клетки животных и само понятие “стволовости”. В соответствии с господствовавшей ранее парадигмой, сформировавшейся в ходе изучения млекопитающих, соматические стволовые клетки (ССК) — крайне малочисленные коммитированные клоноспецифичные клетки; их судьбы ограничены тканями/органами, в которых они находятся. Однако исследования, выполненные на водных беспозвоночных, показали, что ССК, напротив, очень многочисленны, морфологически разнообразны, демонстрируют широкий спектр состояний и уровней “стволовости”. Более того, ССК ряда беспозвоночных могут возникать *de novo* путем трансдифференцировки из дифференцированных соматических клеток. Одну из ключевых ролей в формировании новой парадигмы сыграло изучение представителей типа Porifera. Краткий обзор рассматривает основные положения современной концепции стволовых клеток и роль спонгиологии в формировании новой парадигмы.

Ключевые слова: стволовые клетки, соматические стволовые клетки, Metazoa, базальные Metazoa, губки, археоциты

DOI: 10.31857/S0475145024020022, **EDN:** MDDPAU

ВВЕДЕНИЕ

Если поискать в интернете информацию, используя ключевые слова “somatic stem cells”, то окажется, что соматические стволовые клетки (ССК), они же “adult stem cells” (стволовые клетки взрослых) представляют собой малочисленные популяции недифференцированных клеток в составе дифференцированных органов и тканей. При этом создается впечатление, что в настоящее время изучаются только ССК позвоночных (млекопитающих). Есть ли ССК у других животных и насколько хорошо они изучены? Насколько ССК разных животных похожи (или не похожи) друг на друга? Можно ли объединить ССК всех Metazoa в рамках единой концепции?

Эти вопросы сейчас активно разрабатываются исследователями, работающими в области эволюционной биологии развития и специализирующимися на изучении водных беспозвоночных животных. В число их объектов входят представители как базальных Metazoa (Porifera,

Cnidaria), так и Spiralia (Platyhelminthes, Annelida), и даже хордовых (Tunicata). Все эти таксоны обладают несколькими общими свойствами: способность к бесполому размножению, высокая способность к регенерации, а также часто (но не всегда) наличие колониальных форм.

Данная статья представляет собой точку зрения спонгиолога на происходящее на наших глазах изменение парадигмы ССК. Краткий анализ современного состояния наших знаний о ССК Metazoa и их ниши дается сквозь призму немодельных водных беспозвоночных животных, которые часто остаются вне внимания специалистов по стволовым клеткам. Подобный выход за пределы модельных объектов биологии развития и клеточной биологии способствует изменению наших представлений о стволовых клетках животных. Статья демонстрирует, какую важную роль в изучении стволовых клеток играют базальные в филогенетическом отношении группы животных, в первую очередь губки (тип Porifera), и сколько еще вопросов, касаю-

щихся биологии развития Porifera, остаются пока без ответа. Автором выбраны для анализа фундаментальные обзорные работы, в которых использованы данные, полученные на губках. Именно в этих работах были сформулированы новые идеи и концепции, которые привели к изменению парадигмы ССК. Автор надеется, что его обобщение будет способствовать изменению устоявшихся взглядов коллег на общее представление о стволовых клетках у Metazoa, их происхождение и раннюю эволюцию.

КАК (И ПОЧЕМУ) ИЗМЕНИЛАСЬ КОНЦЕПЦИЯ ССК?

Одна из наиболее масштабных аналитических работ на тему “стволовости” клеток беспозвоночных была выполнена коллективом биологов, занимающихся изучением нормального развития и регенерации водных беспозвоночных. Итогом этой работы стал аналитический обзор, опубликованный журналом Biological Reviews (Rinkevich et al., 2022). В первую очередь авторы нарисовали портрет ССК позвоночных. Это тканеспецифичные недифференцированные клетки, которые характеризуются высоким ядерно-цитоплазматическим отношением и малыми размерами (по сравнению с дифференцированными потомками). ССК классифицируются по морфологии, тканевому происхождению, пластичности и активности. Находясь в состоянии покоя, они сохраняют способность возобновить пролиферацию. В то время как стволовые клетки ранних эмбрионов тотипотентны (могут давать начало как соматическим клеткам, так и клеткам зародышевой линии), ССК позвоночных — мульти/олиго/унипотентны (Clevers, Watt, 2018). Это клетки, способные к самовозобновлению и многолинейной дифференцировке, часто взаимодействующие со специализированными нишами стволовых клеток. Они считаются клетками с медленным циклом (Moore, Lyle, 2011). Число ССК в ткани или органе, как правило, небольшое. Для ССК характерна экспрессия специфических “генов стволовости” (Grün et al., 2016; Clevers, Watt, 2018; Marescal, Cheeseman, 2020). Основная функция ССК — поддержание тканевого гомеостаза за счет восполнения убыли клеток, связанной с их повреждением или старением.

Можно ли сказать, что получившийся портрет является архетипом ССК всех Metazoa? Ответить на этот вопрос помогают сравнительные исследования (Weissman 2000; Ballarin et al., 2021;

Rinkevich et al., 2022). Если посмотреть на филогенетическое древо Metazoa, станет очевидным, что ССК изучены только у ограниченного числа таксонов. Главным образом это животные, способные к бесполому размножению и/или обладающие высокой способностью к регенерации. Исключение составляют только представители позвоночных и *Drosophila* — модельный объект биологии развития. Таким образом, среди беспозвоночных ССК обнаружены и изучены с разной степенью глубины у книдарий, губок, некоторых Spiralia (Platyhelminthes) и вторичноротых (оболочники, иглокожие) (Rinkevich et al., 2022). Среди Ecdysozoa ССК были обнаружены только у нескольких представителей членистоногих, а у Nematodea, Scalidophora и большинства Panarthropoda они так и не были найдены (Rinkevich et al., 2022).

Чтобы заполнить лакуны в наших знаниях об ССК беспозвоночных, был проведен анализ наличия/отсутствия ССК и свойств ССК у разных животных. Был выполнен меж- и внутри-типовой сравнительный анализ свойств ССК, включая особенности экспрессии генов, клеточного окружения, а также роли ССК в различных биологических процессах (например, в регенерации всего тела) (whole body regeneration).

Оказалось, что ССК позвоночных и других типов животных объединяют только два фундаментальных свойства: способности к самовозобновлению и дифференцировке. Все остальные характеристики ССК разных типов Metazoa могут различаться (рис. 1).

Проведенный сравнительный анализ ССК широкой выборки таксонов беспозвоночных позволил сделать следующие выводы:

- ССК не “обитают” в специальных нишах;
- ССК могут появляться в организме за счет трансдифференцировки других соматических клеток (рис. 1). Они и их потомки необязательно связаны с производными определенных зародышевых листков или тканей;
- ССК дают начало не только клеткам соматических линий, но и клеткам зародышевой линии (а значит, зародышевая линия не всегда обособляется в раннем развитии) (рис. 1).

Многие типы животных имеют свои специфические ССК. Примером могут служить хоаноциты и археоциты губок (рис. 1), интерстициальные клетки книдарий из класса Hydrozoa, необласты плоских червей).

Сравнительный анализ также показал, что в пределах каждого из типов Metazoa ситуация с наличием/отсутствием ССК очень разнообразна. ССК могут обладать только некоторые таксоны внутри типа. Например, археоциты отсутствуют у губок из класса Calcarea, да и у губок из класса Homoscleromorpha их наличие до сих пор не доказано (Ereskovsky et al., 2024).

У многих беспозвоночных число ССК не сильно отличается от числа дифференцированных клеток организма. Так, эпителиальные ткани могут полностью или частично состоять из ССК, имеющих все отличительные признаки эпителиальных клеток. Наиболее ярким примером являются губки, у которых клетки внутреннего и внешнего эпителия — хоаноциты и пинакоциты соответственно — функционируют в повседневной жизни губки как эпителиальные клетки, но при обновлении тканей и регене-

рации выполняют функции ССК (Lavrov et al., 2018; Skorentseva et al., 2023).

ССК беспозвоночных экспрессируют ортологи многих генов, которые у позвоночных являются признанными маркерами “стволовости” (“stemness”), а также гены, которые вносят вклад в “стволовой потенциал” (“stem cell potential”) раковых клеток (Mashanov et al., 2010; Yun et al., 2017; Ben-Namo et al., 2018; Rinkevich et al., 2022). Однако молекулярные механизмы, помогающие беспозвоночным поддерживать популяции ССК в состоянии стабильной пролиферации, остаются неизученными.

Стволовость ССК не может быть сведена к универсальному для всех Metazoa “молекулярному отпечатку пальца” (molecular fingerprint). Об этом, например, свидетельствует факт ко-экспрессии в ССК беспозвоночных генов, характерных для соматических клеток и клеток зародышевой линии. Ортологи генов *POU*, *SOX*,

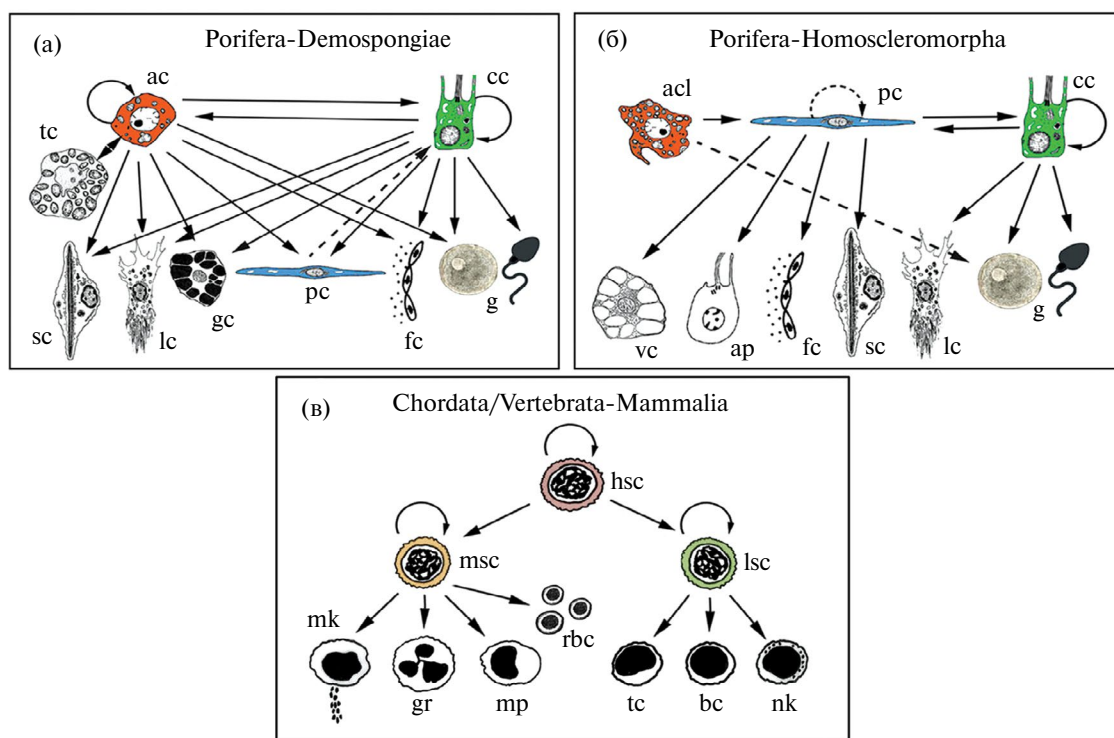


Рис. 1. Пластичность соматических стволовых клеток животных (соматические стволовые клетки = стволовые клетки взрослых (adult stem cells) = ASC). ASC выделены цветом, продукты дифференциации показаны черно-белыми схемами. (а, б) Представители губок: (а) *Amphimedon queenslandica*, *Ephydatia fluviatilis*; (б) *Oscarella lobularis* (ac — археоцит, cc — хоаноцит, tc — тезоцит, sc — склероцит, lc — лофоциты, gc — гранулярные клетки, pc — пинакоциты, fc — фолликулярные клетки, g — гаметы, vc — вакуолярные клетки, ap — апопилярные клетки). (в) Млекопитающие (для сравнения) (hsc — гемопоэтические стволовые клетки, msc — миелоидные предшественники, lsc — лимфоидные предшественники, mk — мегакариоцит, gr — гранулоциты, mp — макрофаги, rbc — красные кровяные клетки, tc — Т-клетки, bc — В-клетки, nk — лимфоциты-киллеры). Для губок характерно превращение одного типа ASC в другую, а также дифференцировка гамет из потомков ASC. (Из Rinkevich et al., 2022, с изменениями; © 2021 The Authors, опубликовано John Wiley & Sons Ltd. под лицензией CC-BY-4.0.)

Piwi, *Bruno*, *Vasa* и *Pl10* экспрессируются в ССК многих беспозвоночных (Rinkevich et al., 2022). Тоти/плюрипотентность ССК беспозвоночных обеспечивает такие функции организма, как гаметогенез, эмбриогенез, гомеостаз, бесполое размножение и регенерация. В отличие от позвоночных, у беспозвоночных маркеры стволовости соматических клеток и клеток зародышевой линии (таких как *Vasa*, *Pl10*, *Piwi*, *Nanos*, *Bruno*, *Pumilio*, *Tudor* и т.д.) коэкспрессируются в дифференцированных соматических клетках разных тканей (Rinkevich et al., 2022). Это может означать, что функции этих генов различаются у позвоночных и беспозвоночных животных либо то, что эти гены плейотропны. С другой стороны, это может свидетельствовать о том, что общепринятое представление о специфических “генах стволовых клеток” должно быть пересмотрено.

Многие из признаков, используемых для идентификации ССК позвоночных, связаны с их функциями. В первую очередь это касается поддержания клеточных линий, замены поврежденных / “изношенных” клеток, поставкой дифференцированных клеток для поддержания постоянного состава тканей. Напротив, ССК многих беспозвоночных, помимо поддержания гомеостаза, могут играть важную роль в поддержании ключевых биологических функций, таких как регенерация (включая регенерацию всего тела и бесполое размножение), почкование и деление, а также регуляцию состояний покоя или анабиоза (Rinkevich et al., 2022).

Таким образом, ССК многих беспозвоночных обладают модифицированным и диверсифицированным репертуаром функций по сравнению с ССК позвоночных. Очевидно, что не все упомянутые в обзоре Rinkevich et al., (2022) характеристики ССК являются общими для всех типов животных. Важным выводом этой статьи является то, что ССК позвоночных на самом деле уникальные (специфичные для позвоночных), а не типичные для Metazoa.

Для того чтобы получить всестороннее представление об уровне разнообразия свойств ССК, необходимы обширные дополнительные исследования. Однако даже имеющихся данных оказалось достаточно для того, чтобы появилась оригинальная модель, иллюстрирующая разнообразие свойств ССК у Metazoa (рис. 2а) (Rinkevich et al., 2022). При создании этой модели авторы соединили два известных графиче-

ческих объекта: лестницу Пенроуза (рис. 2б) (Penrose, Penrose, 1958) и эпигенетический ландшафт Уоддингтона (рис. 2в) (Waddington, 1957). Эпигенетический ландшафт — традиционная метафора, которую используют, чтобы наглядно показать траектории дифференцировки клеток или пластичность траекторий развития. Ключевой момент ландшафта Уоддингтона — наличие точек выбора между траекториями развития или дифференцировки (рис. 2в). Лестница Пенроуза имеет такую конструкцию, что при движении в одном направлении объект будет бесконечно подниматься, а при движении в обратном — спускаться. При этом объект движется фактически по кругу, постоянно оказываясь в одной и той же точке (рис. 2б). Трехмерность лестницы Пенроуза в сочетании с возможностью выбора траектории дифференцировки дала трехмерное пространство “колеблющегося ландшафта Пенроуза” (“wobbling Penrose landscape”) (рис. 2а) (Rinkevich et al., 2022). Этот ландшафт представляет собой метафору доступных для ССК состояний и путей между ними. Тотипотентные ССК перемещаются в пределах верхнего темно-синего уровня (“лестницы стволовости Пенроуза”), оставаясь в тотипотентном состоянии (рис. 2а). ССК также могут выбирать траектории и перемещаться с верхнего на более низкие уровни — от тотипотентного к дифференцированному состоянию. Клетки могут изменить свой статус стволовости из любого начального состояния — они могут как спуститься ниже, так и подняться выше, вплоть до возврата на уровень тотипотентности (рис. 2а). Ландшафт Пенроуза хорошо иллюстрирует тот факт, что ССК позвоночных представляют собой только один из возможных типов ССК — те ССК, которые сильно ограничены в своих перемещениях по ландшафту.

ГДЕ ОБИТАЮТ СОМАТИЧЕСКИЕ СТЕВЛОВЫЕ КЛЕТКИ?

Традиционно считается, что многие ССК населяют межклеточные компартменты в дифференцированных тканях, называемые нишами стволовых клеток (НСК) (Cheung, Rando, 2013). НСК обеспечивают специфическое микроокружение, регулирующее выживание и пролиферацию популяции ССК.

В наших знаниях о клеточном, молекулярном и системном уровнях организации НСК имеются серьезные пробелы, такие же, как и в знаниях об ССК. Взаимодействия клеток внутри

НСК были охарактеризованы на молекулярном уровне лишь в единичных случаях, и в основном на позвоночных животных (Li, Xie, 2005). По-видимому, может существовать несколько подтипов НСК (например, простые ниши, сложные ниши, ниши хранения), каждый из которых характеризуется специфической морфологией, особенностями межклеточных взаимодействий и клеточного цикла. Единой концепции, обобщающей данные об НСК всех Metazoa, в настоящее время не существует.

Широкий сравнительный анализ информации, имеющейся по ССК водных беспозвоночных и позвоночных животных, впервые был проведен в обзоре Martinez et al. (2022). Благодаря взгляду через призму “немодельных” видов водных беспозвоночных авторам удалось сформулировать новую парадигму ниши соматических стволовых клеток у животных.

Анализ особенностей ССК модельных организмов, таких как позвоночные, позволил авторам выявить некоторые общие свойства и осо-

бенности структуры НСК (рис. 3). Выделены четыре группы свойств ниши, которые связаны со всеми ее функциями: (1) структурная поддержка ССК; (2) трофическая поддержка ССК; (3) поддержка ССК за счет топографической информации; (4) поддержка ССК за счет физиологических сигналов. Таким образом, у Metazoa НСК — это специфическая группа клеток в определенном месте дифференцированной ткани, предназначенная для поддержания популяции стволовых клеток. Структура ниши может меняться от организма к организму, и формирование ее среды может обеспечиваться различными типами клеток и регуляторных молекул.

В отличие от НСК позвоночных и представителей Ecdysozoa (*Drosophila*, *Caenorhabditis elegans*), НСК “немодельных” наземных и водных беспозвоночных изучены гораздо хуже. Тем не менее имеющиеся данные позволяют провести сравнительные исследования. В работе Martinez et al. (2022) основными объектами сравнительного анализа НСК послужили

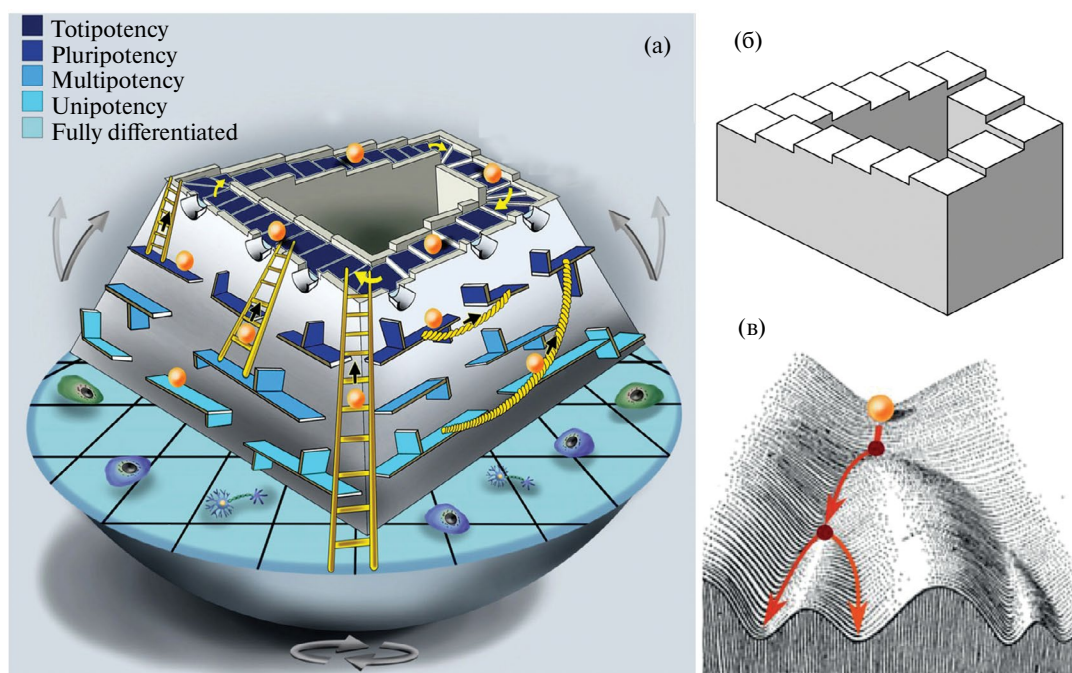


Рис. 2. Графическая метафора новой концепции соматических стволовых клеток. (а) “Колеблющийся ландшафт Пенроуза”, созданный авторами статьи Rinkevich et al. (2022). Цветовым кодом (от темно-синего до светло-голубого) показаны состояния клеток (от тотипотентного до полностью дифференцированного). Обратите внимание, что клетка (оранжевый шарик) может как “упасть” на нижний светло-голубой уровень из воронки, так и вернуться на верхний темно-синий уровень с помощью одной или нескольких лестниц или канатов (из Rinkevich et al., 2022; © 2021 The Authors, опубликовано John Wiley & Sons Ltd. под лицензией CC BY4.0). (б) Лестница Пенроуза, один из его “невозможных объектов” (Penrose L. S., Penrose R., 1958) (изображение с веб-сайта https://en.wikipedia.org/wiki/Penrose_stairs). (в) Ландшафт Уоддингтона применительно к дифференцировке клетки (оранжевый шарик); оранжевыми стрелками показаны траектории дифференцировки, коричневыми кружками — точки бифуркации (выбора траектории) (адаптировано из Waddington C. H. © (1957) George Allen and Unwin (London)).

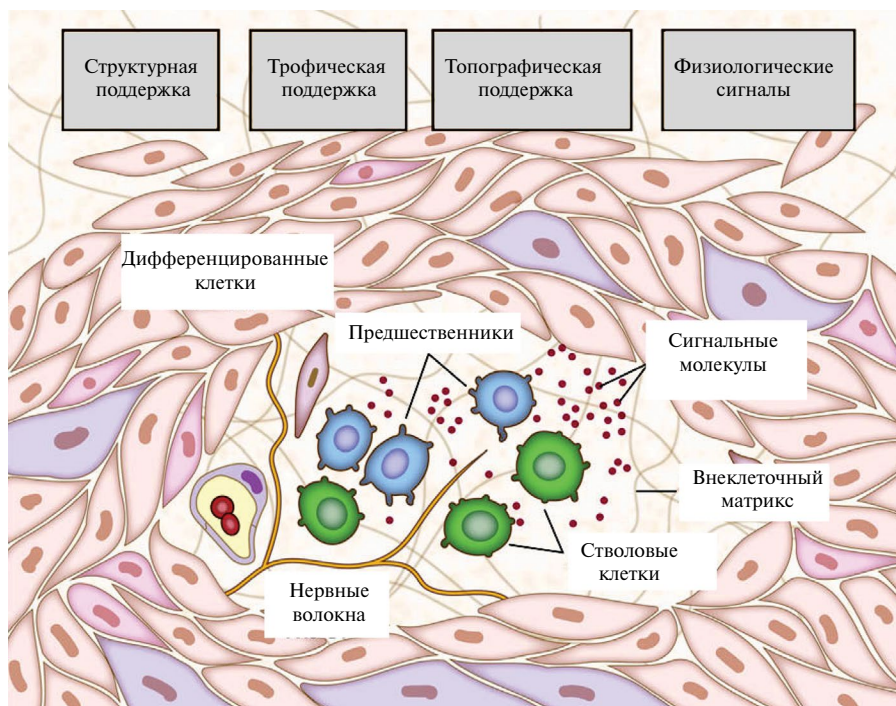


Рис. 3. Обобщение данных о структуре и свойствах ниши стволовых клеток (НСК) у модельных организмов. Представлены наиболее важные базовые структуры, которые, как предполагается, определяют НСК. Вверху перечислены четыре физиологических свойства, связанных с функциональностью ниши. Далее показаны различные компоненты ниши, связанные с активностью НСК: различные клетки, сигнальные молекулы и внеклеточный матрикс (из Martinez et al., 2022, с изменениями; © 2022 The Authors, опубликовано BMC Biology под лицензией CC-BY-4.0).

представители типов Cnidaria, Platyhelminthes, Acoelomorpha, Tunicata. У них с разной степенью подробности описаны те области тела, где популяции предполагаемых ССК поддерживаются и активируются во время регенерации, почкования и гомеостаза. Однако о citoархитектуре этих предполагаемых НСК и взаимодействиях резидентных ССК между собой и с окружающими их клетками известно очень мало. Оказалось, что термин “ниша стволовых клеток” часто используется в отношении предполагаемых НСК без достаточных оснований, особенно в тех случаях, когда о биологии ССК и их локализации в теле животного известно очень мало (как, например, у Porifera, Anthozoa (Cnidaria), Ctenophora, Annelida (*Capitella teleta*)) (Martinez et al., 2022).

В результате сравнительного анализа НСК разных животных авторы предложили три типа организации ниши стволовых клеток: А, В, С (рис. 4). Несмотря на то что эти три типа ниш имеют специфические признаки (авторами выделено 12 таких признаков), это не означает, что все существующие ниши должны быть “втиснуты” в данную классификацию. Поскольку при-

знаки архитектуры НСК являются результатом естественного отбора, то в реальности возможны различные комбинации и промежуточные варианты признаков, характерных для того или иного типа выделенной авторами ниши.

Архитектура типа “А” (отсутствие очевидной ниши) (рис. 4а, б). Такой вариант характерен для животных, у которых нет структурированных НСК. Для них типичен высокопластичный набор ССК, т.е. ССК появляются по мере необходимости (например, мезенхимальные археоциты демоспонгий). Кроме того, каждая стволовая клетка создает свою собственную микросреду, заменяющую оформленную нишу.

Архитектура типа “В” характерна для животных, группы ССК которых распределены по всему телу (равномерно или неравномерно) и не демонстрируют регионально-специфичной экспрессии генов (рис. 4в, г). У животных, имеющих ниши типа “В”, НСК представляют собой либо отдельный орган или ткань (как у *Hydra*), либо нишей является все животное (как в случае Platyhelminthes). К нише типа “В” также можно отнести и хоаноциты губок, поскольку сам

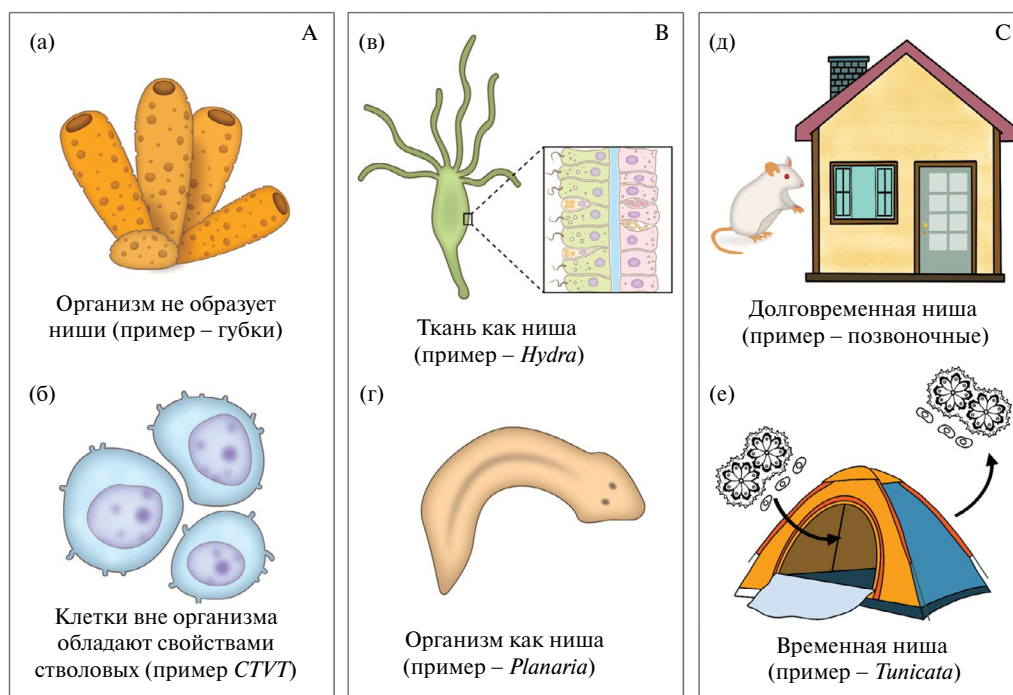


Рис. 4. Концептуальная схема, представляющая три различных типа архитектуры ниши стволовых клеток у многоклеточных животных. (а, б), (в, г) и (д, е) относятся к трем структурным состояниям (А, В и С), выделенным для описания постепенно усложняющейся архитектуры ниш и их локализации в теле животного. CTVT — трансмиссивная венерическая опухоль собак (из Martinez et al., 2022, с изменениями; © 2022 The Authors, опубликовано BMC Biology под лицензией CC-BY-4.0).

по себе эпителий — хоанодерма — у различных групп губок является микроокружением, поддерживающим пролиферацию и дифференцировку хоаноцитов. Таким образом, представители различных классов одного типа (например, Porifera) могут иметь либо НСК одного из двух типов — “А” или “В”, либо оба типа НСК — “А” и “В” внутри одного организма.

Архитектура типа “С” описана для тех животных, которые обладают пространственно ограниченными (и богатыми межклеточными взаимодействиями) нишами ССК (рис. 4д, е). В первую очередь такой тип архитектуры характерен для млекопитающих и насекомых, а также, возможно, для некоторых видов оболочников (*Tunicata*). В этих случаях пространственно ограниченные ниши ССК, состав их клеток и внеклеточного матрикса являются ключевыми факторами для обеспечения как поддержания статуса стволовости клеток, так и регуляции их дифференцировки.

Благодаря проведенному анализу становится очевидно, что ниши стволовых клеток у многоклеточных животных характеризуются гораздо

большим разнообразием вариантов структурной организации и свойств, чем это представлялось на основе исследования лишь модельных для биологии развития организмов. Однако для лучшего понимания свойств этих ниш необходимы дальнейшие тщательные исследования комплекса параметров НСК: (а) четкая идентификация резидентных стволовых клеток; (б) подробная карта клеточных компонентов и внеклеточного матрикса; (в) доказательства молекулярных взаимодействий между стволовыми клетками и компонентами их внешней среды; (г) функциональные исследования. Без интегративного анализа всех параметров ниши выделение любого нового типа НСК будет оставаться спекулятивным, в какой бы биологической системе он ни изучался.

ЧТО ТАКОЕ АРХЕОЦИТЫ У ГУБОК? НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА СТАРУЮ ПРОБЛЕМУ

История изучения археоцитов губок — хороший пример того, как детальное изучение репрезентативной выборки модельных объектов может привести к пересмотру привычных пред-

ставлений о стволовых клетках. Традиционно считалось, что все представители типа Porifera (губки), вне зависимости от их таксономического положения и анатомической структуры, в качестве основной линии ССК имеют археоциты. С недавних времен дополнительной группой плюрипотентных клеток также стали признавать хоаноциты (Funayama, 2018).

Архециты часто занимают центральное место в дискуссиях по цитологии, физиологии, гаметогенезу, регенерации и биологии развития губок (Simpson, 1984; Funayama, 2018; Sogabe et al., 2019; Nakanishi & Jacobs, 2020; Ereskovsky et al., 2021).

Страстные споры вокруг археоцитов не утихают уже более века. Одни исследователи подвергали сомнению само существование этого типа клеток (Ефремова, 1972; Короткова, 1981), другие считали их тотипотентными клетками (Alié et al., 2015). Одни авторы считают, что археоциты присутствуют только в одном классе губок — Demospongiae (Ereskovsky, 2019), другие утверждают, что они характерны для всего типа (Simpson, 1984). Предполагаемые функции археоцитов варьируют от фагоцитоза и переноса пищевых частиц по телу губки до их участия практически во всех физиологических процессах, включая иммунный ответ и размножение (Simpson, 1984). При этом, как это ни парадоксально, ни одно специальное сравнительное исследование не было посвящено всестороннему анализу археоцитов.

Учитывая, что губки занимают базальное филогенетическое положение, всесторонний анализ этих полиморфных и многофункциональных клеток необходим для лучшего понимания происхождения и эволюции типов клеток, ССК и самой стволовости, процессов дифференцировки и трансдифференцировки, происхождения и эволюции мезенхимально-эпителиального перехода и ряда других аспектов регенеративной биологии Metazoa.

Исследователи первой половины 20-го столетия считали археоциты многофункциональными клетками с большими потенциями. Несмотря на технические ограничения, исследователи дали морфологические описания и выделили разные аспекты биологии археоцитов (Simpson, 1984). Эти пионерские исследования сформировали концепцию археоцитов и влияли на трактовку клеточной биологии губок на протяжении более столетия. Некоторые вопросы, заданные

ранними исследователями археоцитов, актуальны и сегодня.

В 2024 году вышел аналитический обзор, авторы которого поставили перед собой цель понять природу и функции археоцитов у губок (Ereskovsky et al., 2024). Для этого они попытались ответить на следующие вопросы: присутствуют ли археоциты во всех таксонах губок; каковы их морфологические, функциональные и молекулярные отличительные особенности; являются ли археоциты тотипотентными клетками; и представляют ли археоциты один клеточный тип или искусственную смесь нескольких типов клеток?

Ответить на эти вопросы авторам помог глубокий анализ литературных и собственных данных. Были проанализированы публикации по представителям всех четырех классов губок (Demospongiae, Hexactinellida, Homoscleromorpha, Calcarea), что позволило выявить сходные и различающиеся черты у амeboидных (archaeocyte-like) клеток мезохила разных губок. Сопоставление проводилось по их морфологии, функциям, молекулярным характеристикам, участию в гаметогенезе, половом и бесполом размножении, регенерации и гомеостазе тканей.

Традиционно типы клеток определяются в соответствии с их фенотипами, которые обычно отражают специализированные функции этих клеток (Arendt et al., 2016; Wagner, 2019). Морфология клеток на гистологическом и ультраструктурном уровнях также служит основой для определения типа клеток. Сегодня — как и в начале XX века — археоциты выделяются в основном на основе морфологии. Однако морфологические характеристики этих клеток весьма общие: это амeboидные клетки, рассеянные по мезохилу, с крупными ядрами, содержащими ядрышки, хорошо развитым ЭПР и многочисленными неспецифическими включениями. Фактически археоциты характеризуются скорее отсутствием, чем наличием каких-либо особых признаков на морфологическом уровне (рис. 5). Это затрудняет выделение археоцитов как отдельного типа клеток, а также может привести к ошибочной идентификации других клеток в качестве археоцитов.

Соответствующая морфологически определенная популяция клеток (архециты в широком смысле) состоит из многофункциональных клеток: они участвуют в пищеварении и иммунной

защите, содержат симбионтов и дают начало различным типам клеток во время полового и бесполого размножения, регенерации и поддержании гомеостаза тканей. Однако неясно, действительно ли все эти клетки следует считать археоцитами, основываясь исключительно на их морфологии. Центральной идеей концепции археоцитов с момента ее возникновения (Minchin, 1900) является

предполагаемая плюрипотентность археоцитов и их активность как ССК. По крайней мере, некоторые клетки популяции археоцитоподобных клеток проявляют активность, подобную ССК. Но, в отличие от ранних исследований, которые описывали археоциты как имеющие почти неограниченные потенции, современные работы показывают двухкомпонентную систему стволо-

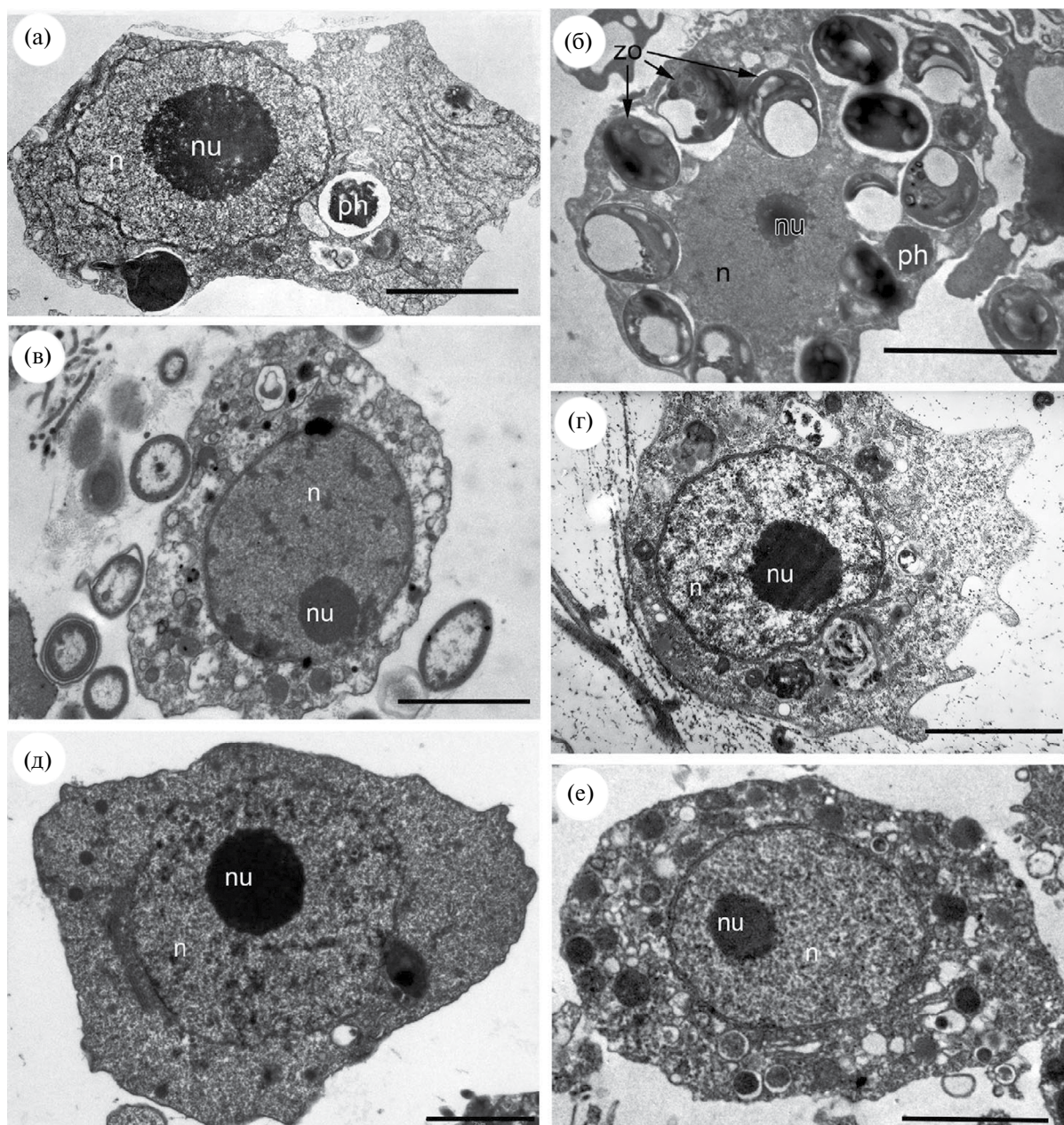


Рис. 5. Археоциты разных демоспонгий (данные трансмиссионной электронной микроскопии. (а) *Ephydatia muelleri* (отряд Spongillida); (б) *Lubomirskia baicalensis* (отряд Spongillida); (в) *Spongia officinalis* (отряд Dactyoceratida); (г) *Halisarca dujardini* (отряд Chondrillida); (д) *Crellomima imparides* (отряд Poecilosclerida); (е) *Suberites domuncula* (отряд Suberitida). n — ядро; nu — ядрышко; ph — фагосома; zo — эндосимбиотическая зоохлорелла. Масштабные линейки: а, в–е = 2 мкм; б = 5 мкм (из Ereskovsky et al., 2024; разрешение на воспроизведение рисунка получено от John Wiley and Sons, License Number 5916501382860).

вых клеток губок, состоящую из археоцитов и хоаноцитов (Funayama, 2018; Melnikov et al., 2022).

Ситуация с молекулярными характеристиками археоцитов не лучше. Нет известных генов с археоцит-специфической экспрессией (за возможным исключением *EfMsi2* у *Ephydatia fluviatilis* (Okamoto et al., 2012), но это еще предстоит подтвердить для других демоспонгий). Данные секвенирования РНК отдельных клеток (scRNA-seq) ограничены двумя видами (пресноводная *Spongilla lacustris* и морская *Amphimedon queenslandica*), и в обоих случаях было реконструировано несколько кластеров археоцитоподобных клеток (Sebé-Pedros et al., 2018; Musser et al., 2021). Мы пока не знаем, как эти кластеры амeboидных клеток мезохила соотносятся с археоцитами.

Данные по пресноводным губкам указывают на возможное разделение между предполагаемыми ССК и клетками с соматическими функциями. Методом гибридизации *in situ* у *E. fluviatilis* археоцитоподобные клетки, экспрессирующие *EfLectin* (который может быть вовлечен во врожденный иммунитет), были отделены от предполагаемой популяции “настоящих” археоцитов, которые экспрессируют *EfPiwiA*, как и полагается ССК (Funayama et al., 2005, 2010). По данным scRNA-seq, полученным для *S. lacustris*, кластер предполагаемых популяций ССК-археоцитов можно четко отделить от морфологически схожих кластеров мезоцитов (т.е. клеток мезохила) с пока неизвестными функциями (Musser et al., 2021).

В целом создается впечатление, что термин “археоцит” применялся к различным категориям амeboидных клеток мезохила демоспонгий. Все эти клетки соответствуют “классическим” морфологическим описаниям археоцитов, например, имеют везикулярное ядро с выраженным ядрышком, фагосомы и т.д. То есть мы имеем в данном случае пример фетишизации термина, которая приводит к тому, что термин заслоняет понятие, встает над ним.

Авторы обзора Ereskovsky et al. (2024) пришли к выводу, что неконтролируемое использование термина “археоцит” может привести к нежелательному расширению и размыванию характеристик самого понятия “тип клеток” (поскольку под этот термин подпадают разные клетки) или маскировке механизмов анализируемых процессов. Например, достоверно показано, что выраженный вклад в восстановительные процессы губок вносят различные дедифференцирующиеся

клетки, а не “археоциты” (Ereskovsky et al., 2024). Поэтому представляется разумным ограничить использование термина “археоцит” только для тех случаев, когда можно детально охарактеризовать клетку (с помощью специфических маркеров, экспериментов по отслеживанию клеток и т.д.) или, по крайней мере, предположить, что она является стволовой клеткой.

На основе проведенного анализа авторы сделали следующие выводы. Археоциты не универсальны для типа Porifera. Они присутствуют только у губок класса Demospongiae. Губки классов Calcarea и Homoscleromorpha лишены клеток мезохила, которые морфологически и функционально достаточно сходных с археоцитами, чтобы считать их гомологичными. Симпластические стеклянные губки (класс Hexactinellida) имеют скопления неподвижных археоцитов, но их гомология с археоцитами демоспонгий в настоящее время неясна.

Даже у Demospongiae четко выделить и охарактеризовать определенную клеточную популяцию, соответствующую археоцитам, очень сложно. Этому мешают нечеткие морфологические характеристики и отсутствие у археоцитов каких-то особых специфических признаков. Молекулярная характеристика археоцитов только начинает развиваться. Несмотря на то что до сих пор нет четкого мнения об однородности/гетерогенности археоцитоподобных клеток, выделяемых на основе морфологии, имеющиеся данные говорят в пользу сценария их гетерогенности.

Стволовость всегда занимала центральное место в концепции археоцитов. Однако, в отличие от ранних взглядов на них как на клетки с почти неограниченными потенциями, современные данные подтверждают существование двухкомпонентной системы стволовых клеток, состоящей из археоцитов и хоаноцитов (Funayama, 2018; Melnikov et al., 2022). Наиболее последовательные данные о функции археоцитов как стволовых клеток получены при изучении развивающихся геммул пресноводных губок: в этой системе археоциты действительно представляют собой активные стволовые клетки (Alie et al., 2015). Однако в тканях взрослых демоспонгий археоциты могут не играть столь заметную роль, как ССК, отдавая приоритет хоаноцитам.

Клетки с морфологией археоцитов (archaeocytes *sensu lato*) активно участвуют в цикле пищеварения и иммунной защите, представляя

собой макрофаги демоспонгий. К таким клеткам не следует применять термин “археоцит”, поскольку он изначально тесно связан с представлением о стволовости. Кажется разумным ограничить использование термина “археоцит” только случаями, когда доказано или по крайней мере предполагается, что клетка является стволовой. В исследованиях амебоидных клеток мезохила, которые не касаются стволовости, предпочтительным является более нейтральный термин “ядрышковые амебоциты”.

По палеонтологическим данным предковые губки представляли собой тонкостенные организмы. Их мезохил, вероятно, не содержал отдельной популяции ССК. Можно предположить, что плюрипотентными свойствами обладали эпителиоподобные популяции хоаноцитов и пинакоцитов. Последующее увеличение числа и роли ядрышковых амебоцитов (и/или археоцитов) произошло только у Demospongiae, поскольку эволюция у этой линии губок была связана с увеличением объема мезохила.

СТЕВЛОВЫЕ КЛЕТКИ И ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ СИМБИОНТЫ

Одним из необычных и пока мало изученных явлений является присутствие в ССК некоторых беспозвоночных внутриклеточных симбионтов. Это явление абсолютно несовместимо с традиционными представлениями о стволовых клетках животных. В обзоре Ereskovsky et al., (2022) представлены данные по ССК и их внутриклеточным симбионтам у губок, а также приведено несколько примеров из других групп животных.

Согласно последним исследованиям, у губок существует как минимум четыре типа плюрипотентных ССК: археоциты и хоаноциты (рис. 1а, б), а также пинакоциты и особые амебоидные вакуолярные клетки (Ereskovsky et al., 2024; Fierro-Constain et al., 2017; Funayama, 2018; Lavrov et al., 2018). Однако сейчас мы уделим внимание археоцитам, поскольку внутриклеточные эукариотические симбионты встречаются только в этих ССК и только у одного класса губок — Demospongiae. Как указывалось в предыдущем разделе, археоциты проявляют высокий полиморфизм и полифункциональность. Примечательно, что у археоцитов Demospongiae есть еще одна необычная особенность: наличие внутриклеточных фотосинтезирующих симбионтов (рис. 5б, археоциты с симбионтами). Археоциты пресноводных губок содержат од-

ноклеточные водоросли Chlorophyta из классов Trebouxiophyceae и Chlorophyceae, а также Ochrophyta из класса Eustigmatophytaceae. Археоциты некоторых морских демоспонгий включают в себя динофлагеллят *Symbiodinium* spp. (Zooxanthella). Археоциты обычно содержат от 3 до 12 клеток симбионтов. В то же время эндосимбиоз археоцитов и фотосинтезирующих водорослей является факультативным: представители одного и того же вида, обитающие в разных световых условиях, могут содержать симбионтов или не иметь их совсем, как, например, в затемненных местообитаниях (Gaino et al., 2003).

Были проведены эксперименты по заселению симбионтами молодых апосимбиотических губок *Ephydatia muelleri*. Уже через 4 часа после вылупления из геммул археоциты включали эти симбиотические водоросли (Hall et al., 2021). При половом размножении передача симбионтов происходит горизонтально, то есть из внешней среды. Однако при бесполом размножении за счет фрагментации или геммулогенеза передача симбионтов может сочетать как вертикальный перенос, так и горизонтальный.

Роль эндосимбионтов в физиологии губок активно исследуется, но, к сожалению, совершенно неизвестно, оказывают ли эти фотосинтезирующие симбионты какое-либо влияние на проявление или ингибирование “стволовости” археоцитов.

Интересно, что прокариотические эндосимбионты никогда не обитают в археоцитах или других плюрипотентных клетках губок. Для этого имеются специальные дифференцированные клетки — бактериоциты (Ereskovsky, Lavrov, 2021).

В отличие от демоспонгий, у других многоклеточных животных эндосимбионты в ССК встречаются редко. Тем не менее имеется несколько хорошо документированных примеров, которые свидетельствуют о важности ССК в координации и поддержании внутриклеточного симбиоза. Примеры включают глубоководных вестиментифер (Polychaeta), у которых симбиотические бактерии обитают в бактериоцитах. Эти клетки, расположенные в специальном органе — трофосоме, считаются тканеспецифическими монопотентными стволовыми клетками (Pflugfelder et al., 2009). У *Hydra* (Cnidaria) клоны эпителиальных стволовых клеток (но не интерстициальные клетки) формируют микробные внутриклеточные сообщества (Fraune et al., 2009). У ветвя-

щихся кораллов *Stylophora pistillata* клетки эндодермы, содержащие водоросли, демонстрируют признаки стволовости. Они экспрессируют гены “стволовости”, такие как *nanos* и *tudor*, а также гены, продукты которых важны для регуляции клеточного цикла (Levy et al., 2021).

Имеются примеры участия ССК насекомых в поддержании или контроле популяции внутриклеточных симбионтов. На ранних стадиях развития тлей *Acyrtosiphon pisum* и *Megoura viciae*, а также таракана *Periplaneta americana* бактериоциты появляются *de novo* из апосимбиотических ССК. У *P. americana* наблюдали также постэмбриональную пролиферацию бактериоцитов. Внутриклеточные симбионты *Wolbachia* — не единственные цитосимбиотические бактерии в стволовых клетках насекомых. Клетки половой линии также могут быть колонизированы другими микроорганизмами, такими как грамположительная бактерия *Spiroplasma* у дрозофилы (Hackett et al., 1986) или граммотрицательная бактерия *Arsenophonus*, которая заражает симбионта *Sulcia* цикадки *Macrostelus laevis* (Kobiałka et al., 2016).

До сих пор неизвестны механизмы, обеспечивающие специфическое поведение ССК в таких своеобразных симбиозах. Имеется несколько примеров такого поведения ССК. (1) Непрерывная пролиферация унипотентных бактериоцитов у некоторых кольчатых червей, связанная с образованием новых бактериоцитов. (2) Поддержание симбиоза во время непрерывного образования бактериоцитов из апосимбиотических необластов у плоских червей. (3) Формирование микробных внутриклеточных сообществ эпителиальными стволовыми клетками *Hydra*. Исследование особенностей функционирования стволовых клеток в этих симбиозах представляет интерес для более глубокого понимания природы ССК Metazoa. Очень полезно взглянуть на ССК беспозвоночных как на клетки, способные к установлению и поддержанию внутриклеточных симбиозов. Это расширяет наше представление о разнообразии ССК, сформировавшихся в ходе диверсификации многоклеточных животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ появившихся за последнее время работ (в том числе фундаментальных обзорных статей), касающихся изменения парадигмы стволовых клеток Metazoa и основанных на из-

учении беспозвоночных животных, позволяет сделать следующие выводы.

1. В очередной раз было показано, что исследователям не стоит фокусироваться исключительно на позвоночных животных и/или использовать лишь хорошо разработанные модельные объекты. Такой односторонний подход приводит к некорректной экстраполяции данных биологии развития и клеточной биологии, полученных для конкретной филогенетической группы, на всех Metazoa.

2. Необходимо использовать в исследованиях широкий спектр объектов из филогенетически удаленных ветвей Metazoa, обитающих в разных экологических условиях. По возможности в выборку должны входить водные (морские и пресноводные), наземные и паразитические (эндо- и эктопаразитические) представители каждой ветви.

3. Особое значение приобретают данные, полученные на базальных в филогенетическом отношении животных, особенно таких, как губки (тип Porifera). Результаты, полученные на них, дают важнейший материал для понимания возникновения и ранних этапов эволюции клеточной стволовости, плюрипотентных клеток (стволовых клеток), их ниш, а также клеточных типов.

4. Именно данные, полученные на низших Metazoa, демонстрируют пластичность стволовых клеток, широкий спектр их потенциалов и их мультифункциональность. Кроме того, они выявляют способность дифференцированных клеток с определенными функциями и морфологией дедифференцироваться и изменять статус стволовости.

5. Новые данные, полученные на низших многоклеточных животных, показывают, что, несмотря на впечатляющий прогресс в исследовании стволовых клеток у позвоночных, нам по-прежнему очень мало известно о стволовых клетках беспозвоночных. Поэтому мы все еще не можем с уверенностью реконструировать происхождение и ранние этапы эволюции стволовых клеток.

6. В очередной раз показано, что применение к базальным Metazoa терминов и понятий, сформулированных для относительно молодых филогенетических групп, методологически некорректно. Такой подход создает реальные проблемы как при планировании исследований, так

и при интерпретации полученных данных. Термин в науке является таким же точным и важным инструментом, как прибор новейшей генерации или новый химический реагент. Терминологическая путаница может привести не только к взаимному непониманию специалистов, работающих в одной области, но на разных объектах, но и к неверной интерпретации полученных результатов. Это было убедительно показано в работах, посвященных археоциатам губок.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор приносит глубокую благодарность Ю.А. Краус (Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН) за конструктивные замечания и помощь в написании статьи.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда грант № 24-14-00452.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящий обзор не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ефремова С.М. 1972. Морфофизиологический анализ развития пресноводных губок *Ephydatia fluviatilis* и *Spongilla lacustris* из диссоциированных клеток // Бесполое размножение, соматический эмбриогенез и регенерация. Ред. Б.П. Токин. Л.: Изд-во ЛГУ, 1972. С. 110–154.
- Короткова Г.П. 1981. Общая характеристика организации губок // Морфогенезы у губок. Ред. Короткова Г.П. и др. Труды Биол. ин-та ЛГУ, № 33. с. 5–51.
- Alié A., Hayashi T., Sugimura I. et al. (2015). The ancestral gene repertoire of animal stem cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2015. V. 112. P. E7093–E7100.
- Arendt D., Musser J.M., Bake C. et al. (2016). The origin and evolution of cell types // Nature Reviews Genetics. 2015. V. 17. P. 744–757.
- Ballarin L., Karahan A., Salvetti A. et al. Stem cells and innate immunity in aquatic invertebrates: bridging two seemingly disparate disciplines for new discoveries in biology // Front. Immunol. 2021. V. 12. P. 688106.
- Ben-Hamo O., Rosner A., Rabinowitz C. et al. Coupling astogenic aging in the colonial tunicate *Botryllus schlosseri* with the stress protein mortalin // Dev. Biol. 2018. V. 433. P. 33–46.
- Cheung T.H., Rando T.A. Molecular regulation of stem cell quiescence // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2013. V. 14. P. 329–40. <https://doi.org/10.1038/nrm3591>
- Clevers H., Watt F.M. Defining adult stem cells by function, not by phenotype // Ann. Rev. Biochemistry. 2018. V. 87. P. 1015–1027.
- Ereskovsky A.V. Stem cells cell in sponges (Porifera): an update // ISJ-Invert. Survival J. 2019. V. 16. P. 62–63. <https://doi.org/10.25431/1824-307X/isj.v0i0.60-65>
- Ereskovsky A., Lavrov A. Porifera // Invertebrate Histology. 2021. Elise E.B., LaDouceur E.E.B., Ed., John Wiley & Sons, Inc. P. 19–54. <https://doi.org/10.1002/9781119507697.ch2>
- Ereskovsky A., Borisenko I.E., Bolshakov F.V., Lavrov A.I. Whole-body regeneration in sponges: diversity, fine mechanisms and future prospects // Genes. 2021. V. 12, 506. <https://doi.org/10.3390/genes12040506>
- Ereskovsky A., Rinkevich B., Somorjai I.M.L. Adult stem cells host intracellular symbionts: The poriferan archetype // Advances in aquatic invertebrate stem cell research. Balarin L., Rinkevich B., Hobmayer B. Eds. 2022. MDPI Books. P. 80–108. <https://doi.org/10.3390/books978-3-0365-16не36-3>
- Ereskovsky A., Melnikov N.P., Lavrov A. Archaeocytes in sponges: simple cells of complicated fate // Biol. Rev. 2024. <https://doi.org/10.1111/brv.13162>
- Fraune S., Yuichi Abe Y., Bosch T. Disturbing epithelial homeostasis in the metazoan *Hydra* leads to drastic changes in associated microbiota // Environ. Microbiol. 2009. V. 11. P. 2361–2369.
- Funayama N. The cellular and molecular bases of the sponge stem cell systems underlying reproduction, homeostasis and regeneration // Internat. J. Dev. Biol. 2018. V. 62. P. 513–525.
- Funayama N., Nakatsukasa M., Hayashi T., Agata K. Isolation of the choanocyte in the fresh water sponge, *Ephydatia fluviatilis* and its lineage marker, Ef annexin // Dev. Growth Diff. 2005. V. 47. P. 243–253.
- Funayama N., Nakatsukasa M., Mohri K. et al. Piwi expression in archaeocytes and choanocytes in demosponges: insights into the stem cell system in demosponges // Evol. Dev. 2010. V. 12. P. 275–287.
- Gaino E., Rebora M., Corallini C., Lancioni T. 2003. The life-cycle of the sponge *Ephydatia fluviatilis* (L.) living on the reed *Phragmites australis* in an artificially regulated lake // Hydrobiologia. 2003. V. 495. P. 127–42.
- Grün D., Muraro M.J., Boisset J.C. et al. De novo prediction of stem cell identity using single-cell transcriptome data // Cell Stem. Cell. 2016. V. 19. P. 266–277.
- Hackett K., Lynn D., Williamson D. et al. Cultivation of the *Drosophila* sex-ratio spiroplasma // Science. 1986. V. 232. P. 1253–1255.

- Kobińska M., Michalik A., Walczak M. et al.* Sulcia symbiont of the leafhopper *Macrosteles laevis* (Ribaut, 1927) (Insecta, Hemiptera, Cicadellidae: Deltocephalinae) harbors *Arsenophonus* bacteria // *Protoplasma*. 2016. V. 253. P. 903–912.
- Levy S., Elek A., Grau-Bové X. et al.* A stony coral cell atlas illuminates the molecular and cellular basis of coral symbiosis, calcification, and immunity // *Cell*. 2021. V. 11. P. 2973–2987.
- Li L., Xie T.* Stem cell niche: structure and function // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2005. V. 21. P. 605–631.
- Martinez P., Ballarin L., Ereskovsky A.V. et al.* Articulating the “stem cell niche” paradigm through the lens of non-model aquatic Invertebrates // *BMC Biology*. 2022. V. 20:23.
<https://doi.org/10.1186/s12915-022-01230-5>
- Mashanov V.S., Zueva O.R., Rojas-Catagena C., Garcia-Ararras J.E.* Visceral regeneration in a sea cucumber involves extensive expression of survivin and mortalin homologs in the mesothelium // *BMC Dev. Biol.* 2010. V. 10, e117.
- Marescal O., Cheeseman I.M.* Cellular mechanisms and regulation of quiescence // *Developmental Cell*. 2020. V. 55. P. 259–271.
- Melnikov N.P., Bolshakov F.V., Frolova V.S. et al.* Tissue homeostasis in sponges: quantitative analysis of cell proliferation and apoptosis // *J. Exp. Zool. Pt B: Mol. Dev. Evol.* 2022. V. 338. P. 360–381
<https://doi.org/10.1002/jez.b.23138>
- Minchin E.A.* (1900). Sponges — phylum Porifera // *Treatise on Zoology*. V. 2. The Porifera and Coelenterata. E. Ray Lankaster. Ed. P. 1–178. Adam and Charles Black, London.
- Moore N., Lyle S.* Quiescent, slow-cycling stem cell populations in cancer: a review of the evidence and discussion of significance // *J. Oncol.* 2011. V. 2011, 396076. <https://doi.org/10.1155/2011/396076>
- Musser J.M., Schippers K.J., Nickel M. et al.* Profiling cellular diversity in sponges informs animal cell type and nervous system evolution // *Science*. 2021. V. 374. P. 717–723.
- Nakanishi N., Jacobs D.K.* The early evolution of cellular reprogramming in animals // *Deferring Development: Setting Aside Cells for Future Use in Development and Evolution*. 2020. (eds C. D. Bishop, B. K. Hall). P. 67–86. Boca Raton, FL: CRC Press.
- Okamoto K., Nakatsukasa M., Alié A. et al.* The active stem cell specific expression of sponge Musashi homolog EflMsiA suggests its involvement in maintaining the stem cell state // *Mechanisms Dev.* 2012. V. 129. P. 24–37.
- Penrose L.S., Penrose R.* Impossible objects: a special type of visual illusion // *British Journal of Psychology*. 1958. V. 49. P. 31–33.
<https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1958.tb00634.x>
- Pflugfelder B., Cary C.S., Bright M.* Dynamics of cell proliferation and apoptosis reflect different life strategies in hydrothermal vent and cold seep vestimentiferan tubeworms // *Cell Tissue Res.* 2009. V. 337. P. 149–165.
- Rinkevich B., Ballarin L., Martinez P. et al.* A pan-metazoan concept for adult stem cells: The wobbling Penrose landscape // *Biol. Rev.* 2022. V. 97. P. 299–325.
<https://doi.org/10.1111/brv.12801>
- Sebé-Pedros A., Chomsky E., Pang K. et al.* Early metazoan cell type diversity and the evolution of multicellular gene regulation // *Nature Ecol. Evol.* 2018. V. 2. P. 1176–1188.
- Simpson T.L.* *The Cell Biology of Sponges*. New York: Springer-Verlag, 1984. 662 p.
- Sogabe S., Hatleberg W.L., Kocot K.M. et al.* Pluripotency and the origin of animal multicellularity // *Nature*. 2019. V. 570. P. 519–522.
- Wagner G.P.* Devo-Evo of cell types // *Evolutionary Developmental Biology. A Reference Guide*. 2019. L.N. De La Rosa, G.B. Müller Eds. P. 511–528. Springer International Publishing, Cham.
- Waddington C.H.* *The Strategy of the Genes*. London: Geo Allen & Unwin, 1957.
- Weissman I.L.* Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution // *Cell*. 2000. V. 100. P. 157–168.
- Yun C.O., Bhargava P., Na Y. et al.* Relevance of mortalin to cancer cell stemness and cancer therapy // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. P. 42016.

Adult Stem Cells in Animals: a Paradigm Shift From a Spongiologist Perspective

A. V. Ereskovsky

Koltzov Institute of Developmental Biology RAS, Moscow, Russia

e-mail: aereskovsky@gmail.com

The paradigm within which the scientific community views animal adult stem cells (ASCs) and the concept of “stemness” itself was changed significantly over the past five years. According to the previously dominant paradigm, formed during the study of mammals, adult stem cells are extremely few in number, committed lineage-specific cells; their fates are limited to the tissues/organs in which they are located. However, studies performed on aquatic invertebrates have shown that ASCs, on the contrary, are very numerous, morphologically diverse, and demonstrate a wide range of states and levels of “stemness”. Moreover, ASCs of a number of invertebrates can arise *de novo* by transdifferentiation from differentiated somatic cells. One of the key roles in the formation of the new paradigm was played by the study of representatives of the phylum Porifera. This brief review examines the state of the arts of the modern concept of stem cells and the role of spongiology in the formation of the new paradigm.

Keywords: stem cells, adult stem cells, Metazoa, basal Metazoa, sponges, archaeocytes