

StEPConFi: доступний метод отримання плюрипотентності

<https://doi.org/10.31713/MCIT.2025.106>

Денис Чергикало

Факультет комп'ютерних наук та кібернетики
Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
Київ, Україна
denischergicalo@gmail.com

Анотація — Багато електромагнітних терапій вже впроваджені в клінічну практику та одобрені FDA. Найбільш дослідженим із таких є використання імпульсних електромагнітних полів (PEMFs) для лікування переломів кісток які самостійно не загоюються. Однак опис механізмів, що лежать в основі впливів електромагнітних полів на людину, усе ще вивчається через свою складність. Пролити світло на це мають дослідження впливу електромагнітних полів на різні популяції клітин. Існуючі дослідження в області таких впливів уже створюють інтригуючі методи, у яких електромагнітні поля використовуються для посилення різних тенденцій у клітинних популяціях. Це створює несподівані методи, такі як отримання плюрипотентних клітин, інфікуючи їх лише одним фактором Яманака — Oct4. Можливість перепрограмування одним фактором інтригує тим, що процес має суттєво спроститися і стати набагато доступнішим. Також зменшується гетерогенність усередині популяції і немає необхідності використовувати фактор c-MYC, що, в свою чергу, має зменшити онкогенні ризики.

Ключові слова — математична біологія; перепрограмування клітин; біологічні електромагнітні патерни

I. ВСТУП

Міждисциплінарна група дослідників вивчала вплив низькочастотних електромагнітних полів (EL-EMFs) (10, 50, 100 Гц) на ефективність отримання плюрипотентних клітин із фібробластів кінчика хвоста миші. Дослідження показало великий ефект — підвищення кількості отриманих плюрипотентних клітин у 30 разів. Ефективність впливу EL-EMFs дала підстави для гіпотези, що їх дія може замінити деякі інші фактори; у цьому ж дослідженні виявили, що лише один фактор Oct4 у поєднанні з EL-EMFs може дати якісні плюрипотентні клітини [1].

Це вже дає більш доступний метод, аніж використання всіх чотирьох факторів Яманака, але також потрібно зрозуміти, якими мають бути умови для електромагнітного поля. Також у їхній статті не описано механізм, через який EL-EMFs впливають на експресію Mll2.

Електромагнітні поля впливають передусім на потенціалзалежні іонні канали. Тому саме динаміка Ca^{2+} , K^{+} та Na^{+} найбільше впливає на епігенетичні

програми клітини, пов'язані з аналізом і реакцією на зовнішні сигнали. Найбільший вплив на епігенетичні програми має Ca^{2+} [11], оскільки він є універсальним месенджером у клітині.

Однак, вочевидь, EL-EMFs через низьку частоту та невелику напруженість магнітного поля (1 мТ) не може безпосередньо впливати на коливання іонів. Дослідники часто обґрунтовують вплив EL-EMFs на організм опосередкованими механізмами, які еволюційно сформувалися через необхідність деяких організмів аналізувати вплив магнітного поля Землі [1][8]. Більшість досліджень демонструють основний вплив EL-EMFs саме на фактори, що регулюють клітинний цикл [1][8].

Також дослідження на тему EL-EMFs зазвичай мають найбільш цікаві результати тоді, коли аналізується вплив на стовбурові клітини чи клітини, що експресують фактори, пов'язані з плюрипотентністю. Це можна пов'язати з тим, що зазвичай саме ці клітини найбільш чутливі до зовнішніх сигналів. Можливим чинником є також ізоляція/пригнічення зовнішніх магнітних полів під час експерименту, що збільшує чутливість клітинних популяцій до слабших магнітних полів. EL-EMFs також може впливати на синхронізацію коливань кальцію між клітинами [10].

На відміну від EL-EMFs, такі методи, як PEMFs [17], через імпульси на частоті тисяч герців мають набагато вище середнє значення $\left\| \frac{dB}{dt} \right\|$, інакше кажучи, продукують сильніші індуковані струми на мембрані. Ці струми, в свою чергу, впливають на коливання мембранного потенціалу, які безпосередньо створюють чи змінюють коливання внутрішньоклітинного Ca^{2+} .

У цій статті обговорюються деякі гіпотези, перевірка яких допоможе зробити метод отримання плюрипотентних клітин через електромагнітні поля більш прогнозованим та безпечним.

II. ПРЯМИЙ ВПЛИВ ЕЛЕКТРОМАГНІТНИХ ПОЛІВ НА КЛІТИНИ

Різні терапії використовують різні способи викликати струм, який впливає на клітину; у випадку EL-EMFs та PEMFs це індукція струму через змінне магнітне поле. Індукція струму може відбуватися як на самих клітинах, так і на

спеціальних імплантах, які дозволяють робити цю індукцію більш правильно локалізованою. Також для впливу на клітини використовується пряма стимуляція електричними імпульсами чи постійним електричним полем (Capacitive-coupling electric fields)[15]. Терапії PEMFs, Capacitive-coupling electric fields, Implanted direct-current bone stimulators[16] схвалені FDA для лікування переломів кісток які не зрощуються самостійно, за винятком черепа та хребта. Ці різні методи стимуляції дозволяють по-різному локалізувати зовнішні струми $I_{outer}(t)$, які діють на клітини, тим самим впливаючи лише там, де це корисно [5–6].

Для того, щоб зрозуміти механізм дії цих струмів на клітину, ми маємо особливо враховувати канали, що відповідають за аналіз зовнішніх сигналів і регулюють вплив електромагнітних полів на клітину.

Одним із базових регуляторів впливу електромагнітних полів на клітину є випрямляючі K^+ -канали (Kir): вони пропускають іони K^+ усередину і не випускають назовні. Також ми маємо врахувати потенціалзалежні кальцієві канали (VGCCs).

Відомо, що канал Kir може пропускати невеликі струми в інший бік, послаблюючи їх; така поведінка схожа на множення лнійної функції на функцію активації [2–4], тому локальна зміна потенціалу від цього каналу буде приблизно пропорційна:

$$R(V)(V - E_K), R(V) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{(V - V_b)}{k_b}\right)}$$

Аналогічно ми моделюватимемо локальну зміну потенціалу від VGCC, але з тим, що активація відбуватиметься за потенціалу, вищого за пороговий рівень V_{th} :

$$m(V)(V - E_{Ca}), m(V) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{-(V - V_{th})}{k_m}\right)}$$

Подібні функції активації також було розглянуто в різних дослідженнях, у яких аналізували запис реальних коливань внутрішньоклітинного кальцію у відповідь на зовнішні магнітні поля [8].

Також багато різних потенціалзалежних каналів пригнічують різкі електромагнітні сплески та адаптують клітину до статичних електромагнітних полів; цей процес можна промоделювати через змінну u , остаточно маємо диференційне рівняння:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_L(V - E_L) - g_{Kir}R(V)(V - E_K) - g_{Ca}m(V)(V - E_{Ca}) - g_{ad}u + I_{outer}(t)$$

$$\frac{dy}{dt} = \frac{(V - V_{rest} - y)}{\tau_{adapt}}$$

Диференціальне рівняння, яке описує вплив струмів на мембрану, має таку спрощену форму через те, що електромагнітні коливання, на які розкладається EL-EMFs чи навіть PEMFs, мають частоти до декількох кГц. Можливість майже ідеально описати динаміку впливу зовнішніх струмів було відкрито давно[14], за що було

отримано нобелівську премію, хоч рівняння може мати різні функції активації в залежності від типу клітини.

Завдяки простоті диференційного рівняння, коливаннями мембранного потенціалу можна керувати. Ці коливання, в свою чергу, впливають на різні мікродомени кальцію, які керують епігенетичними програмами клітини [11].

III. ГІПОТЕЗА ПЕРСПЕКТИВНОГО МЕТОДУ

Більшість непрямих ефектів від EL-EMFs описується через взаємодію між різними клітинами, у межах якої клітини краще обмінюються цільовими сигналами чи синхронізують свої коливання [10]. У випадку диференціації наявність конексинів є критичною [12], у випадку отримання плюрипотентності відсутність комунікації може суттєво погіршити результат перепрограмування [13].

Комунікація між клітинами для перепрограмування важлива, але для неї потрібні початкові коливання Ca^{2+} чи цільові сигнали в деяких уже наявних клітинах. І ці правильні сигнали надалі мають поступово синхронізуватися, поширюючись на інші клітини. Водночас дуже мало досліджень комбінують методи прямої стимуляції, такі як PEMFs, та методи, що впливають на комунікацію між клітинами, такі як EL-EMFs.

Наприклад, можна за допомогою PEMFs стимулювати правильні початкові коливання кальцію, які мають активувати цільові програми клітини, а потім за допомогою EL-EMFs дати змогу клітинам самостійно синхронізувати коливання кальцію та сигнали, що підтримуватимуть популяцію клітин. Через деякий час стан клітин зміниться, і їм будуть потрібні нові керуючі імпульси від PEMFs, які знову мають бути синхронізовані за допомогою EL-EMFs.

Назвемо такий метод Stable Electromagnetic Pulsed Control Fields — StEPConFi. Для того, щоб не доводилося використовувати окремий прилад для EL-EMFs, можна застосувати той самий пристрій для PEMFs, але налаштувати його вплив на мембранний потенціал таким чином, щоб він був дуже схожий на вплив від EL-EMFs.

IV. ВИСНОВКИ

Користь від спрощення отримання персоналізованих стовбурових клітин важко переоцінити: це і можливість безпечнішої терапії стовбуровими клітинами, і прискорення досліджень, пов'язаних зі стовбуровими клітинами. Правильне перепрограмування і налагодження комунікації між клітинами може бути важливим для більш ефективного вирощування органів.

Крім того, метод має не лише спростити отримання клітин, а й зменшити онкогенні ризики, що є одним із найбільших ризиків під час використання стовбурових клітин для регенерації різних частин тіла.

Ефективність методу StEPConFi потрібно підтвердити в лабораторних дослідженнях.

ЖІТЕПАТҮПА

- [1] S. Baek, X. Quan, S. Kim, C. Lengner, J. K. Park, and J. Kim, "Electromagnetic fields mediate efficient cell reprogramming into a pluripotent state," *ACS Nano*, vol. 8, no. 10, pp. 10125–10138, Oct. 2014.
- [2] H. Hibino, A. Inanobe, K. Furutani, et al., "Inwardly rectifying potassium channels: structure, function, and physiology," *Physiol. Rev.*, vol. 90, pp. 291–366, 2010.
- [3] A. N. Lopatin, E. N. Makhina, and C. G. Nichols, "Potassium channel block by cytoplasmic polyamines as the mechanism of inward rectification of Kir currents," *Nature*, vol. 372, pp. 366–369, 1994.
- [4] X. Tao, J. L. Avalos, J. Chen, and R. MacKinnon, "Crystal structure of the eukaryotic strong inward-rectifier K⁺ channel Kir2.2," *Science*, vol. 326, pp. 1668–1674, 2009.
- [5] R. Plonsey and R. C. Barr, "Bioelectricity: A Quantitative Approach," 3rd ed. New York, NY, USA: Springer, 2007.
- [6] J. P. Reilly, "Applied Bioelectricity: From Electrical Stimulation to Electropathology," New York, NY, USA: Springer, 1998.
- [7] V. Zablotskii, T. Polyakova, O. Lunov, and A. Dejneka, "How a high-gradient magnetic field could affect cell life," *Sci. Rep.*, vol. 6, no. 1, Art. no. 37407, 2016.
- [8] W. Tang, et al., "Extremely low-frequency electromagnetic fields facilitate proliferation and functional differentiation in spinal neural stem cells," *Sci. Rep.*, vol. 15, no. 1, Art. no. 29291, 2025.
- [9] P. Chen, et al., "Pulsed electromagnetic stimulation promotes neuronal maturation by up-regulating cholesterol biosynthesis," *Stem Cell Res. Ther.*, vol. 16, no. 1, Art. no. 406, 2025.
- [10] J. Wei, J. Sun, H. Xu, L. Shi, L. Sun, and J. Zhang, "Effects of extremely low frequency electromagnetic fields on intracellular calcium transients in cardiomyocytes," *Electromagn. Biol. Med.*, vol. 34, no. 1, pp. 77–84, 2015.
- [11] T. Ma, Q. Ding, C. Liu, and H. Wu, "Electromagnetic fields regulate calcium-mediated cell fate of stem cells: osteogenesis, chondrogenesis and apoptosis," *Stem Cell Res. Ther.*, vol. 14, no. 1, Art. no. 133, 2023.
- [12] A. Ngezahayo and F. A. Ruhe, "Connexins in the development and physiology of stem cells," *Tissue Barriers*, vol. 9, no. 4, Art. no. 1949242, 2021.
- [13] M. Oyamada, K. Takebe, A. Endo, S. Hara, and Y. Oyamada, "Connexin expression and gap-junctional intercellular communication in ES cells and iPS cells," *Front. Pharmacol.*, vol. 4, Art. no. 85, 2013.
- [14] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve," *J. Physiol.*, vol. 117, no. 4, pp. 500–544, 1952.
- [15] J. Meneses, S. Fernandes, N. Alves, P. Pascoal-Faria, and P. C. Miranda, "How to correctly estimate the electric field in capacitively coupled systems for tissue engineering: a comparative study," *Sci. Rep.*, vol. 12, no. 1, Art. no. 11049, 2022.
- [16] P. Zhou, F. He, B. Liu, and S. Wei, "Nerve electrical stimulation enhances osseointegration of implants in the beagle," *Sci. Rep.*, vol. 9, no. 1, Art. no. 4916, 2019.
- [17] T. Wang, et al., "Pulsed electromagnetic fields mediate sensory nerve regulation for bone formation in aging models," *Nat. Commun.*, vol. 16, no. 1, Art. no. 8223, 2025.