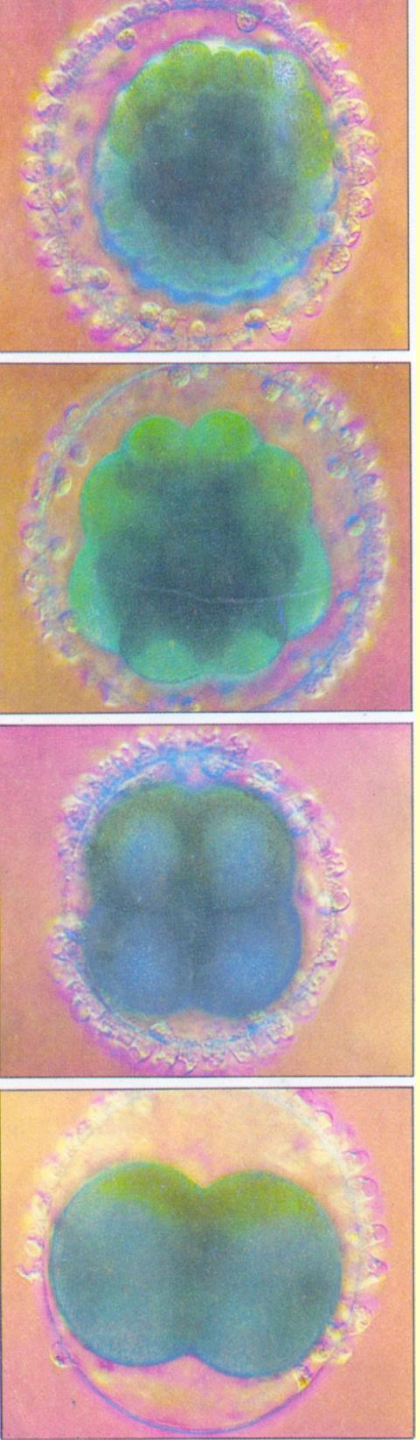


Кафедра биологии с экологией и курсом фармакогнозии

Лекция

ПРИНЦИПЫ И МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ОНТОГЕНЕЗА

Доцент ДЕГЕРМЕНДЖИ Н.Н

Вопросы:

- Уровни регуляции онтогенеза
- Детерминация онтогенеза, эмбриональная индукция
- Генные и клеточные механизмы регуляции онтогенеза

Уровни регуляции онтогенеза

Онтогенез – это совокупность взаимосвязанных и хронологически детерминированных событий в процессе осуществления организмом жизненного цикла. На каждом этапе индивидуального развития происходит реализация наследственной информации в тесном взаимодействии с окружающей средой

Уровни регуляции онтогенеза

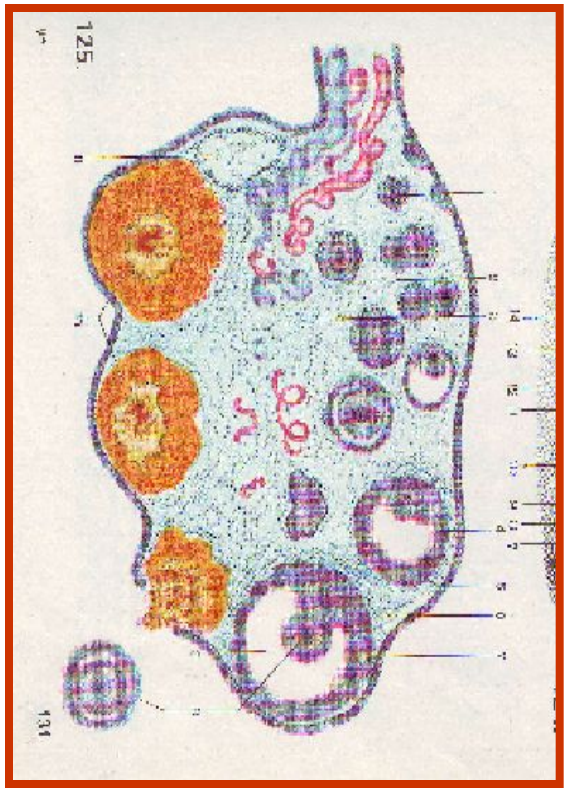
Генный → **Гены, регулирующие ход онтогенеза**

Клеточный → **Клеточные механизмы**

Организменный → **Нейрогуморальная регуляция**

Уровни регуляции онтогенеза

Проэмбринальный период



- **Амплификация генов- образование копий генов, что приводит к возникновению повторяющихся участков ДНК и увеличению объема генома.**

Уровни регуляции онтогенеза

Проэмбринальный период

- **Ооплазматическая сегрегация** – специфическая организация яйца, при которой в яйцах перед оплодотворением происходит перемещение цитоплазмы. И в разных участках состав цитоплазмы различный: на анимальном полюсе увеличивается концентрация РНК и гликогена, по экватору – аскорбиновой кислоты

- **Образование и накопление в цитоплазме питательных веществ**

Уровни регуляции онтогенеза

Эмбриональный период

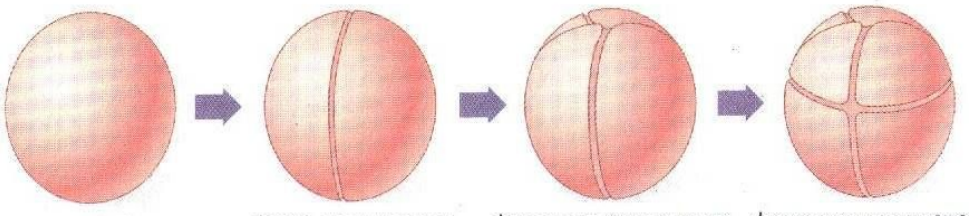
Детерминация - это возникновение качественных различий между частями развивающегося организма, предопределяет дальнейшую судьбу этих частей, прежде чем возникают морфологические различия между ними

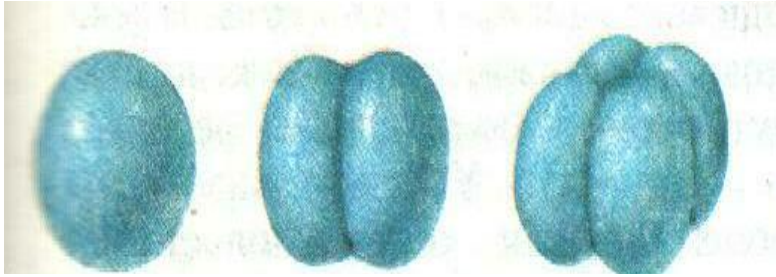
Потенции – максимальные возможности элементов зародыша. В норме реализуется одно из них

Детерминация

Эмбриональный период

Тотипотентность – равнонаследственность. Зародыш имеет широкие потенции

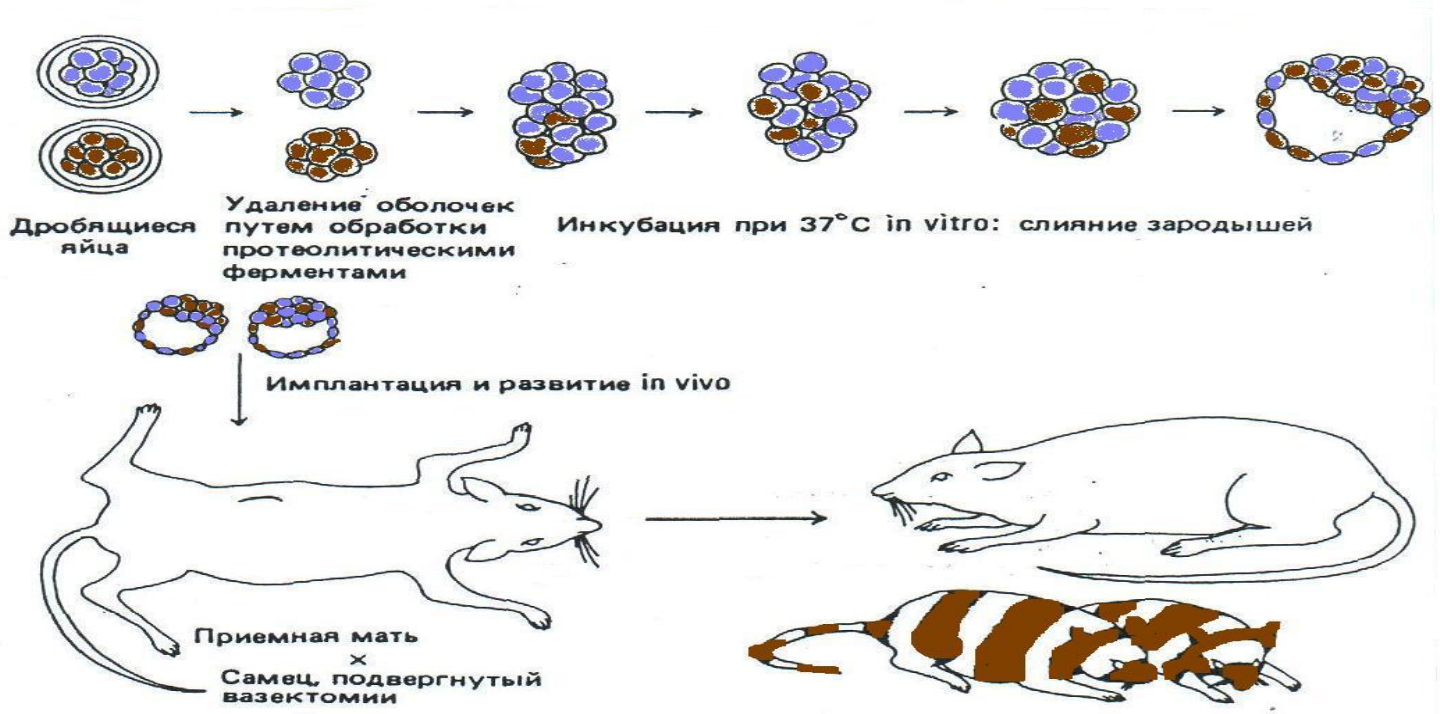




Лабильная детерминация у зародыша бластомеры при пересадке ведут себя соответственно месту пересадки

Детерминация

Лабильная детерминация

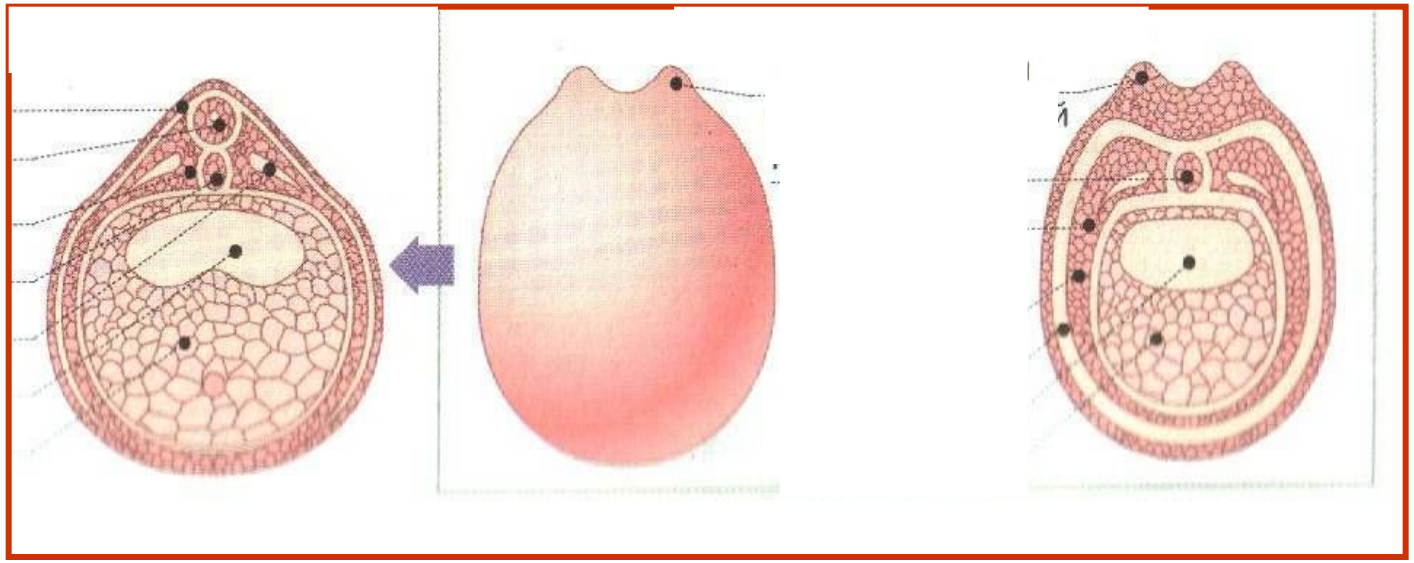


Химерные мыши, полученные в результате сращивания зародышей двух разных генотипов на стадии дробления (Mintz, 1967).

Опыты Тарковски и Минц

Детерминация

Стабильная детерминация – зачатки зародыша детерминированы и дают начало органам независимо от места пересадки



Детерминация

Стабильная детерминация

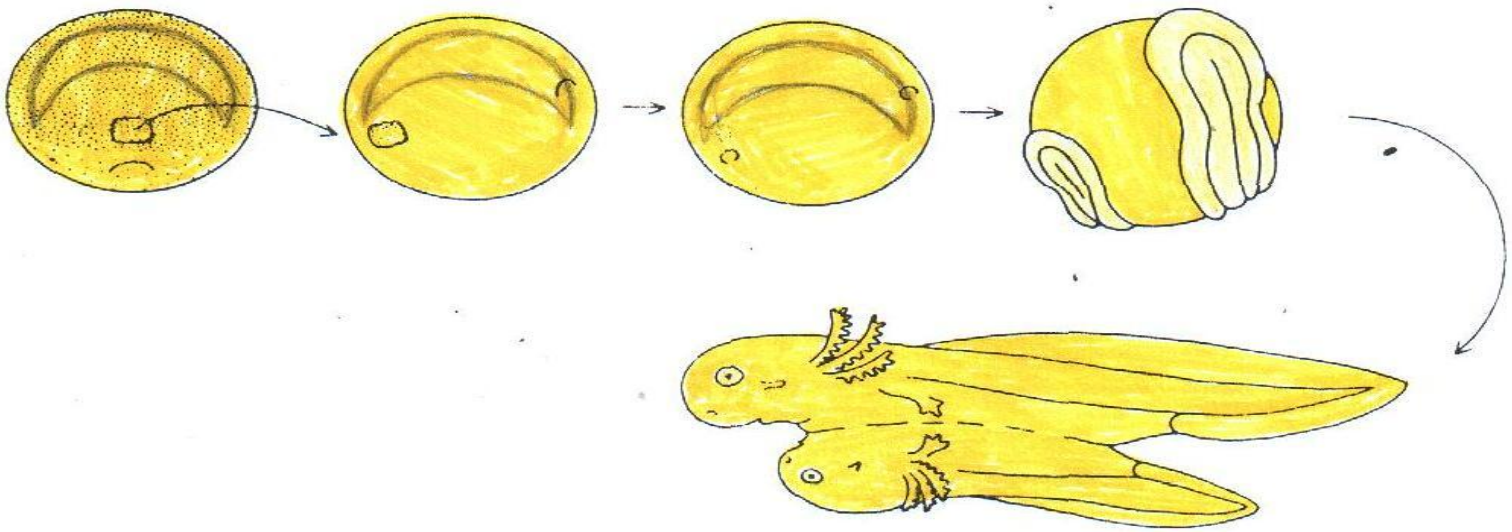
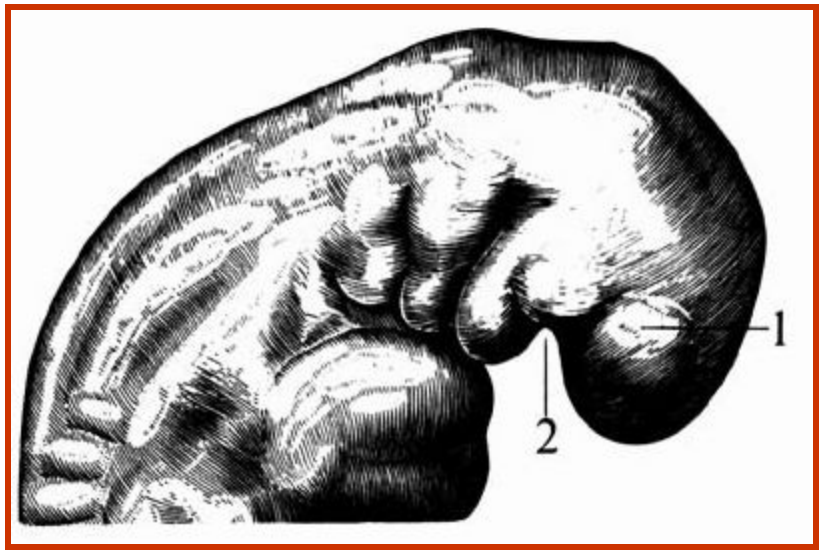


Рис. 3-2. Пересадка клеток спинной губы бластопора от зародыша-донора на брюшную сторону зародыша-реципиента. В результате трансплантации у реципиента образуются добавочные осевые органы (Hadorn, 1974).

Детерминация

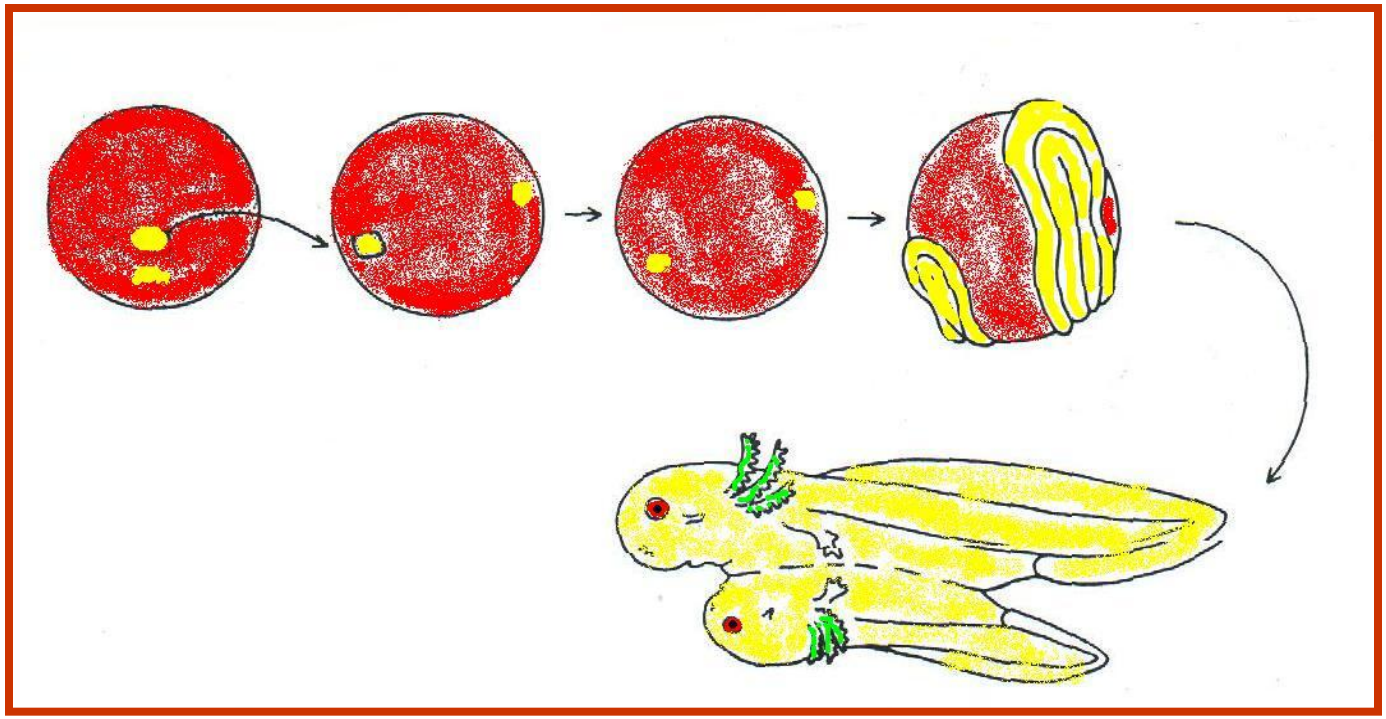
Канализация развития



Эмбриональная индукция

Это взаимодействие частей развивающегося зародыша, при этом один участок зародыша влияет на судьбу другого

Опыт Шпемана



ЭМБРИОНАЛЬНАЯ ИНДУКЦИЯ

– это влияние группы клеток эмбриона на дифференцировку рядом расположенных клеток

– это влияние одних зачатков на другие с помощью выделяемых клетками **веществ-регуляторов**

Г. Дриш (1891)- явление эмбриональной регуляции

Онтогенез есть целостный процесс, а НЕ простая сумма однозначных причинно-следственных звеньев!

Хордо-мезодермальный зачаток - первичный эмбриональный организатор

ЭМБРИОНАЛЬНАЯ ИНДУКЦИЯ обусловлена СПЕЦИФИЧЕСКИМИ ИНДУКТОРАМИ

↓

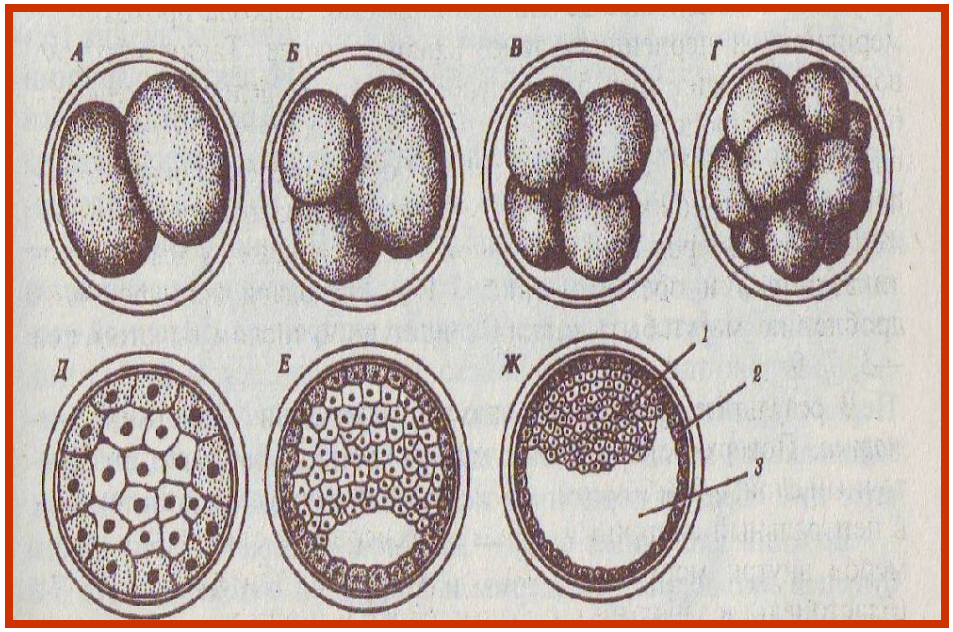
ВКЛЮЧАЮТ И ВЫКЛЮЧАЮТ БЛОКИ ГЕНОВ В РЯДОМ РАСПОЛОЖЕННЫХ КЛЕТКАХ

Эмбриональный период

Таким образом, основными способами эмбрионального развития являются: дифференциация, детерминация, и все это происходит во взаимосвязи всех частей зародыша, т.е интеграции

Гены, регулирующие ход онтогенеза

В 1985 году были открыты гены, контролирующие ход онтогенеза



Регулируют все процессы дробления до гаструляции

Хроногены –контролируют время наступления событий. Самые ранние из хроногенов – гены с материнским эффектом. Образуются в яйцеклетке при амплификации генов. В результате появляется большое количество копий генов. Некоторые из них транскрибируются и создается большое количество иРНК, которая начинает транслироваться сразу после оплодотворения.

Гены с материнским эффектом

Гены раннего эмбрионального развития дрозофил

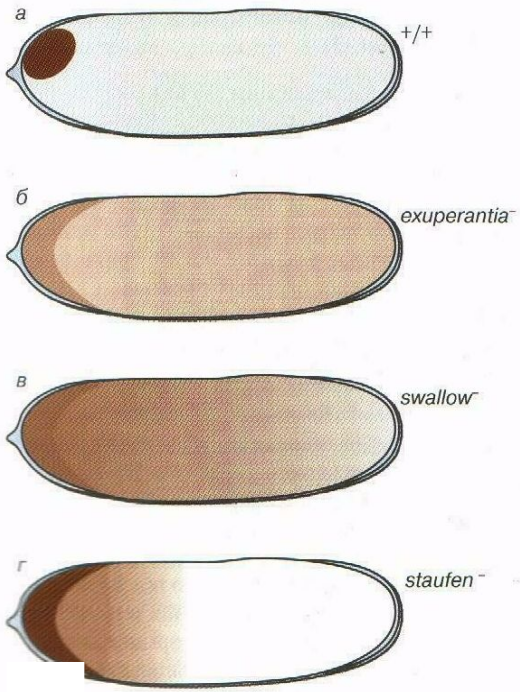


Рис. 1. Распределение по длине яйца дрозофилы матричной РНК, считанной с гена *bicoid* в нормальной линии (темное пятно) (*а*), у мутантов *exuperantia* (*б*), *swallow* (*в*) и *staufen* (*г*) (по [4])

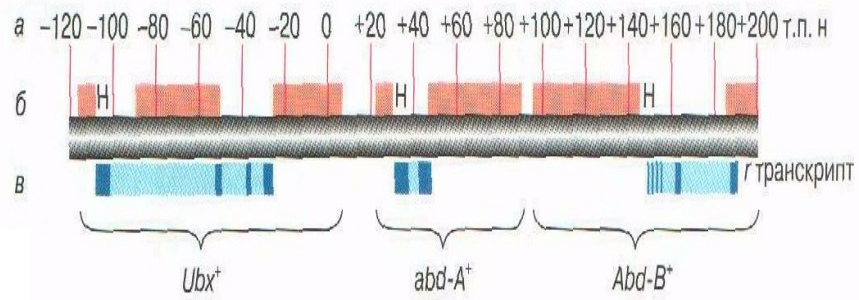


Рис. 4. Схема организации комплекса генов *BX-C*: *Ubx*, *abd-A* и *Abd-B* (по [4]): *а* – расстояние на карте ДНК от стартовой точки начала клонирования гена (0), то есть масштаб длины ДНК в тысячах пар нуклеотидов; *б* – затененные участки – регуляторные последовательности генов. Н – районы локализации гомеодоменов; *в* – экзонинтронная структура. Кодирующие участки генов в виде черных прямоугольников расположены в соответствующих участках генетической карты. Между ними расположены некодирующие интроны. Экзоны между собой соединены зигзагообразными линиями. Только та РНК, которая считана с экзонов, затем транслируется в молекулу белка

Распределение матричной РНК

Гены, регулирующие ход онтогенеза

На стадии гаструляции начинают действовать гены пространственной организации – это собственные гены организма.

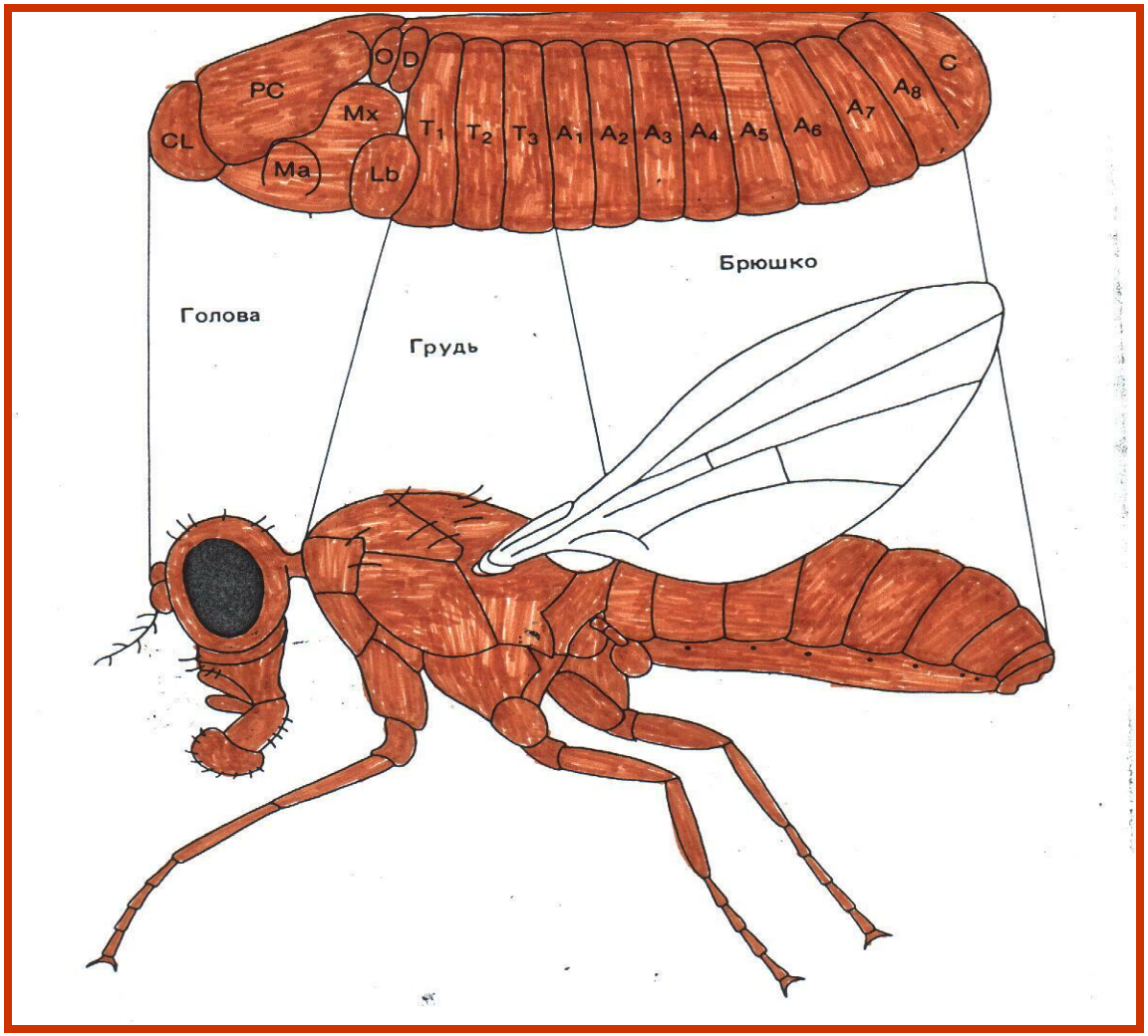
Они подразделяются на гены:

Сегментации - отвечают за образование сегментов. Действуют до стадии поздней гаструлы.

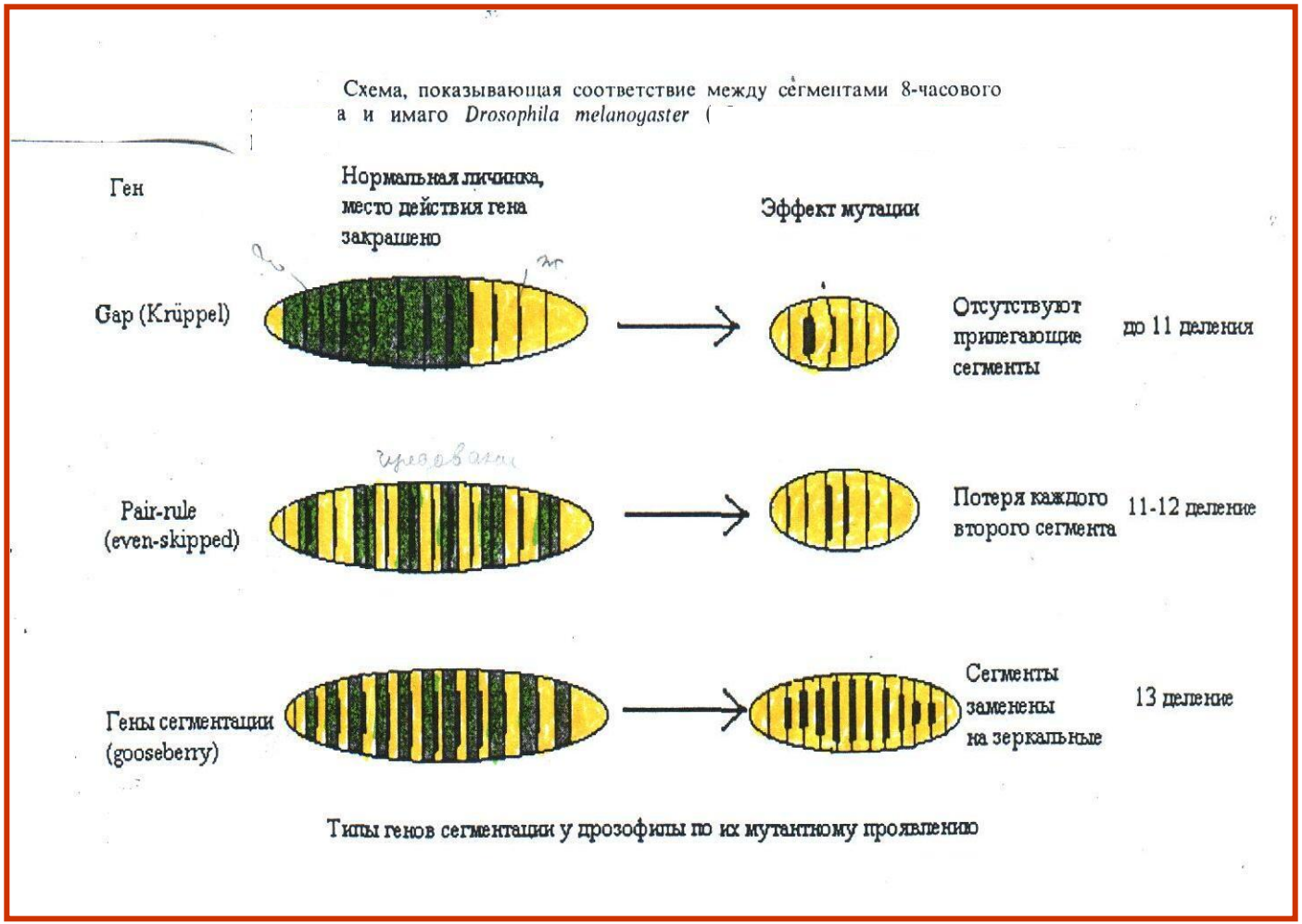
Компартментализации – отвечают за дифференцировку сегментов и образование компартментов

Гомеозисные гены – обеспечивают нормальное образование структур и расположение их в нужном месте.

Гены сегментации



Гены сегментации



Гены сегментации

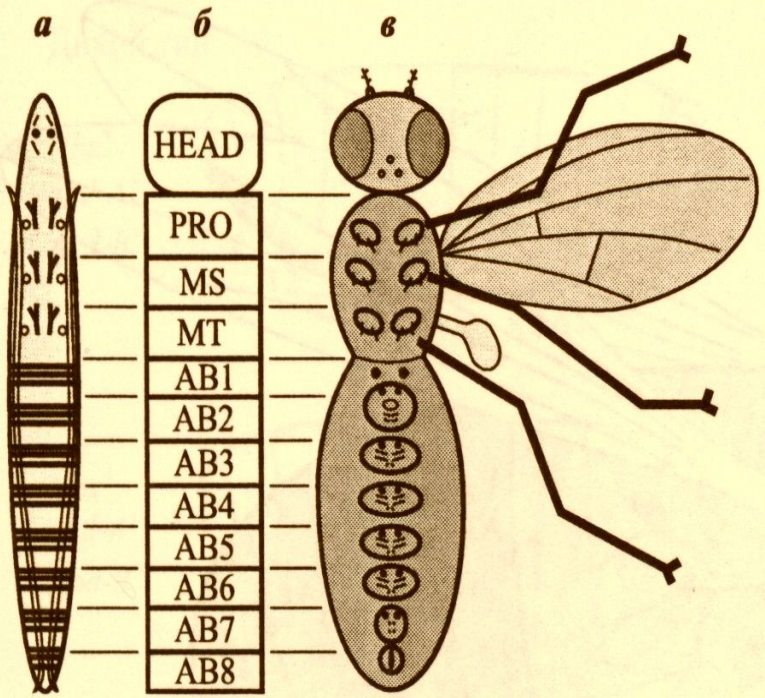
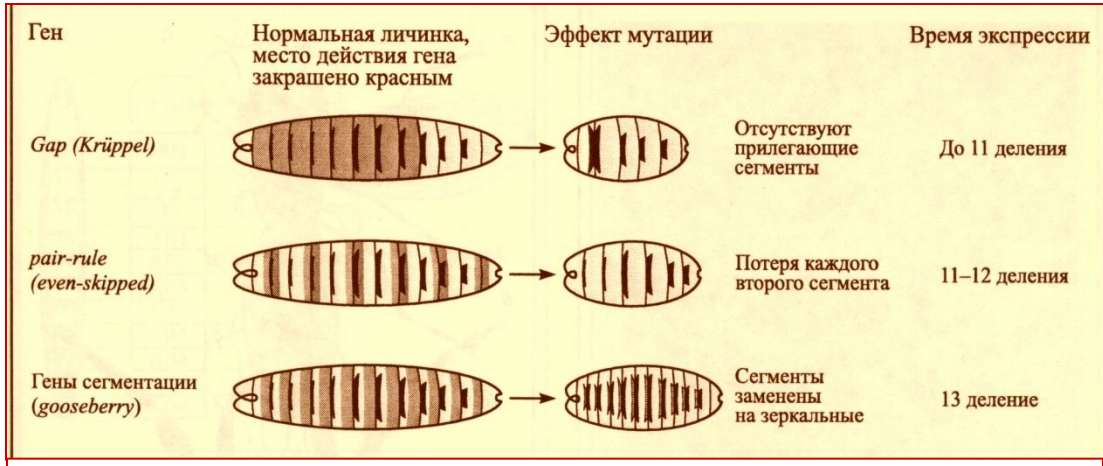


Схема сегментального строения личинки (*а*) и взрослой мухи дрозофилы (*в*) [Lewis, 1978].

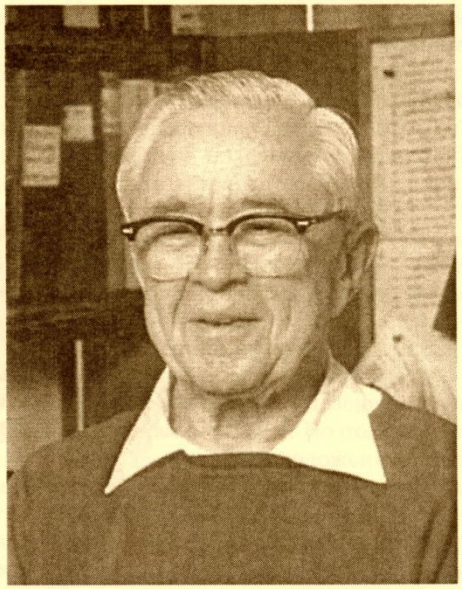
На обобщенной схеме (*б*) видно, что как личинка, так и взрослая муха имеют общий принцип сегментации. Они имеют головной сегмент (HEAD), три грудных сегмента (PRO — проторакальный, T1; MS — мезоторакальный, T2; MT — метаторакальный, T3), а также 8 брюшных (AB1–AB8). Каждый из сегментов как у личинки, так и у имаго имеет свой набор органов, отличающий данный сегмент от остальных



Мутации генов сегментации у дрозофилы

Нобелевские лауреаты 1995г.:

Э.Льюис; К. Нюссляйн-Волхард; Э. Вишуас – за открытие генетиечкогоконтроля раннего эмбрионалного развития



Эдвард Льюис (1918 — 2004)

Гомеозисные гены (НОМ)

- **Обеспечивают развитие органов и тканей в определенном месте**

В структуре гомеозисных генов обнаружены участки , имеющие сходную нуклеотидную последовательность это , так называемые ГОМЕОБОКСЫ

Гомеобоксы кодируют последовательность аминокислот, которая называется ГОМЕОДОМЕН

Гомеозисные гены (HOM)

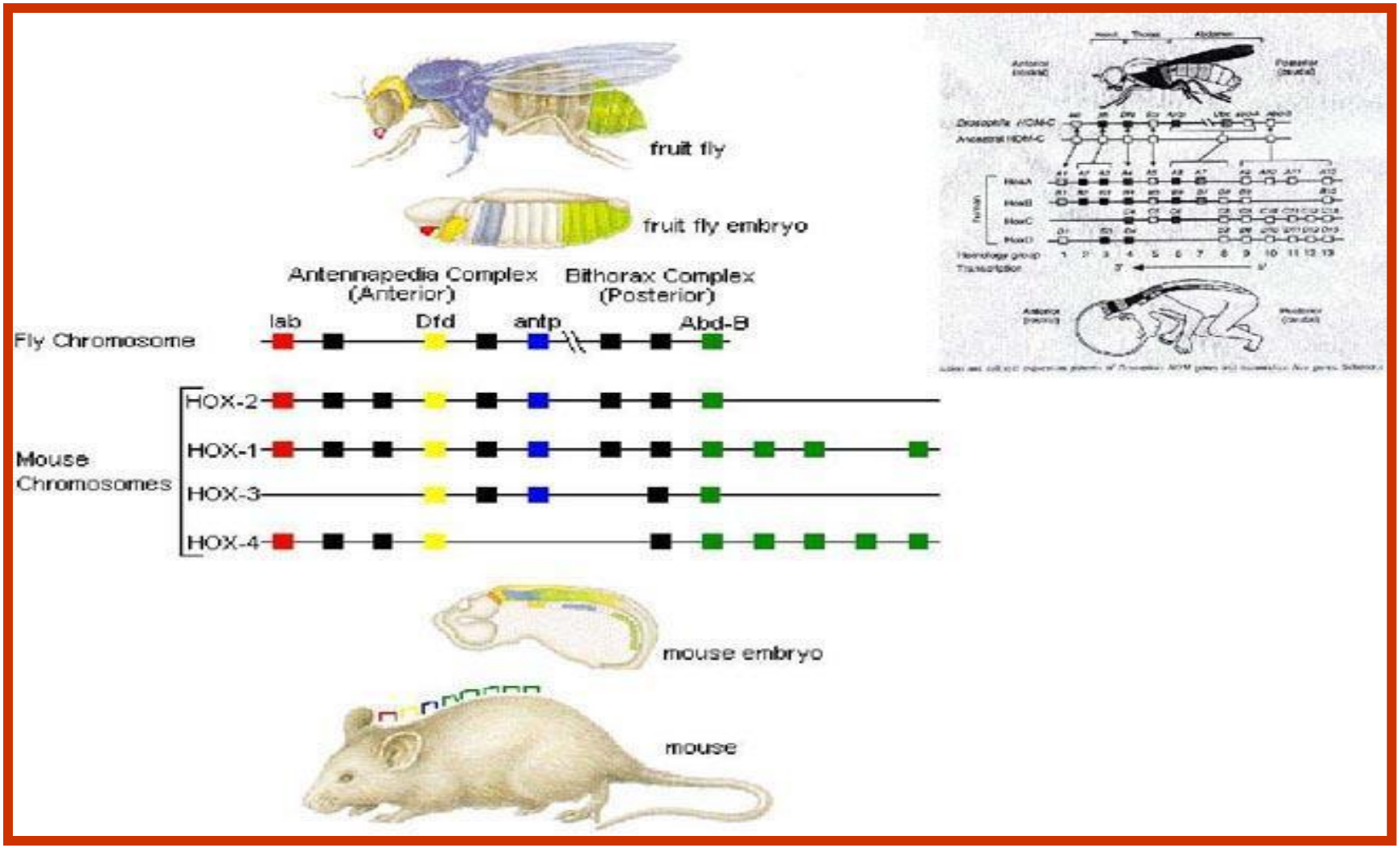
Гомеодомен

Мышь	Три,глу,арг,гли,иле,лиз,иле,три,фен,гли,асн,арг,арг,мет,лиз,тир,лиз,лиз,асп,глу
Лягушка	Три,глу,арг,гли,иле,лиз,иле,три,фен,гли,асн,арг,арг,мет,лиз,три,лиз,лиз,глу,асп
ANTENNAPEDIA	Три,глу,арг,гли,иле,лиз,иле,три,фен,гли,асн,арг,арг,мет,лиз,три,лиз,лиз,глу,асп
FUSHITARASU	Сер,глу,арг,гли,иле,лиз,иле,три,фен,гли,асн, арг,арг,мет,лиз,сер,лиз,лиз,асп,арг
ULTRABITHORAX	Три,глу,арг,гли,иле,лиз,иле,три,фен,глу, асн, арг,арг,мет,лиз,лей,лиз,лиз,глу,иле

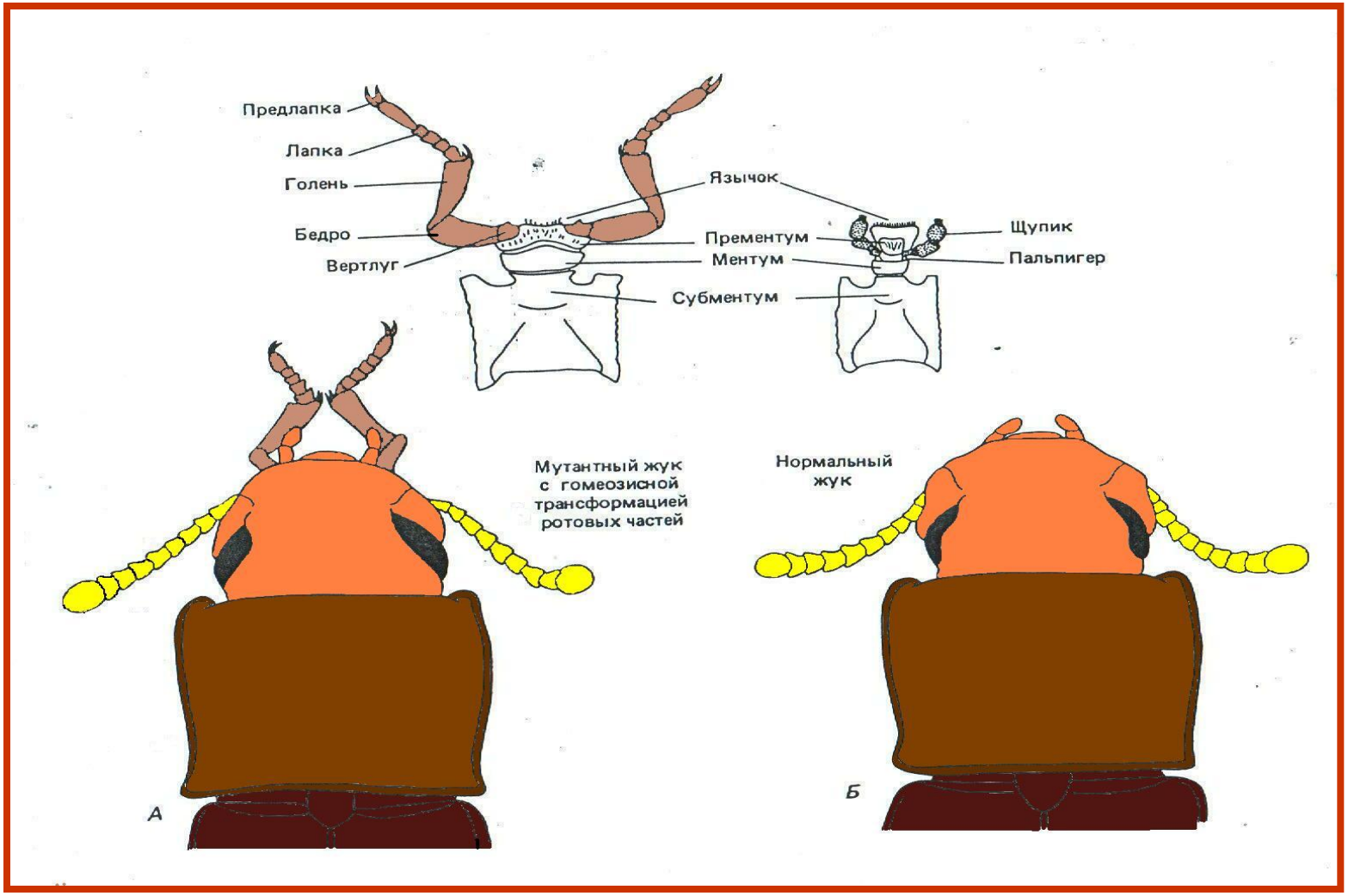
Гомеодомен имеет большее сходство, чем гомеобокс

Гомеобокс узнается гомеодоменом

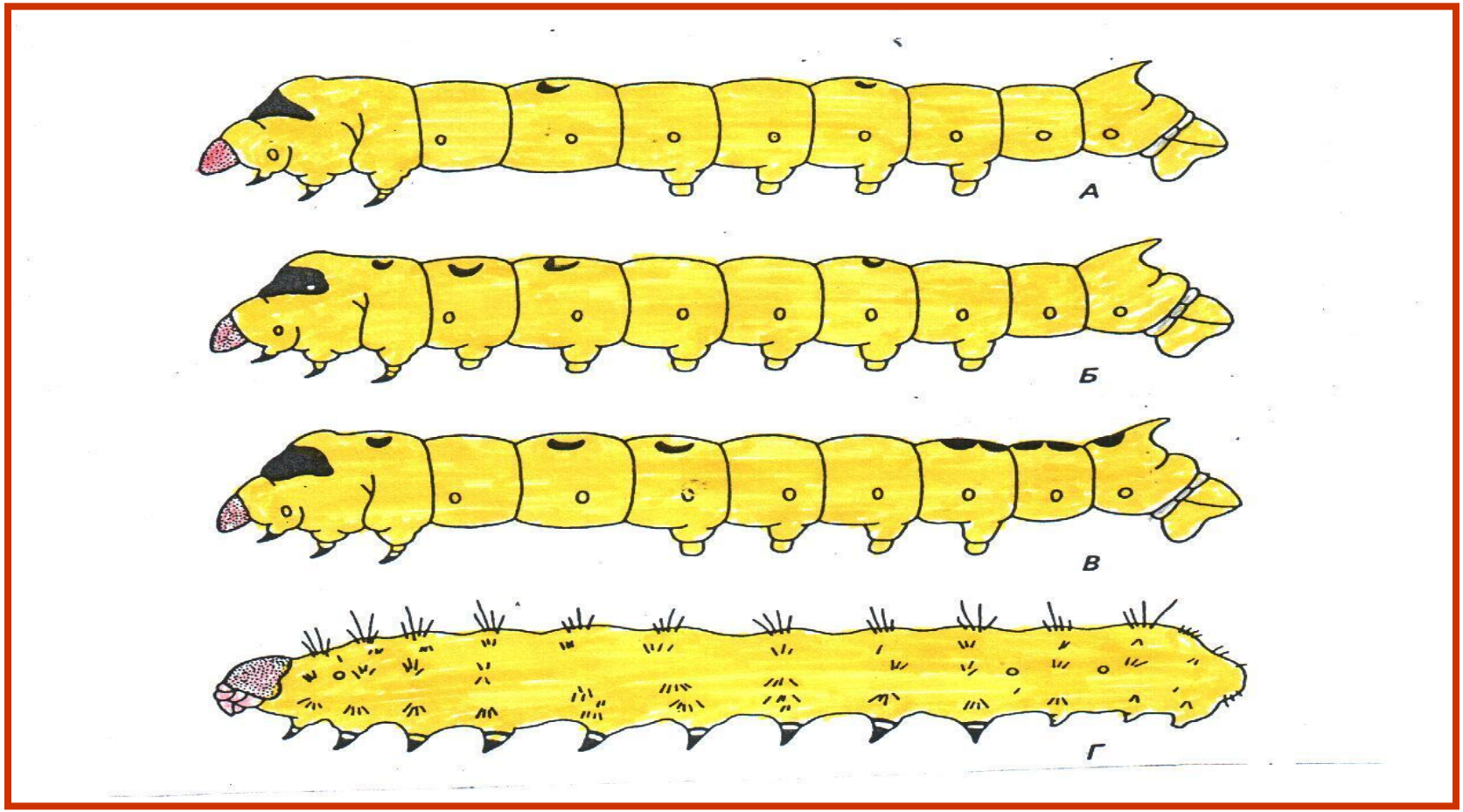
Гомеозисные гены (HOM)



Мутации гомеозисных генов



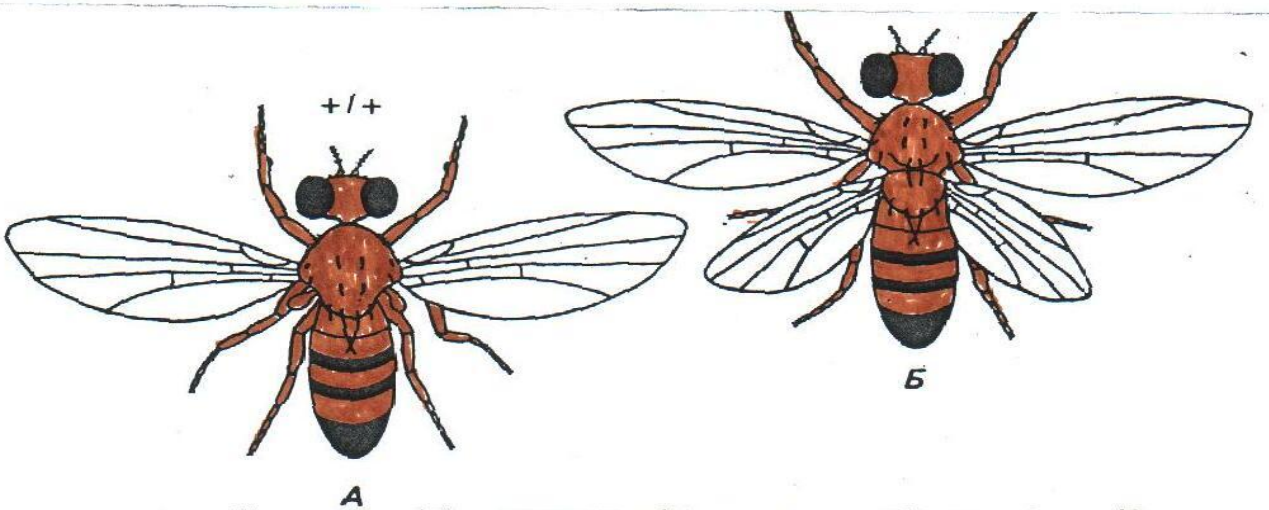
Мутации гомеозисных генов



Личинка тутового шелкопряда

Мутации гомеозисных генов

НОРМАЛЬНЫЕ (А) И МУТАНТНЫЕ ЛИЧИНКИ ТУТОВОГО ШЕЛКОПРЯДА



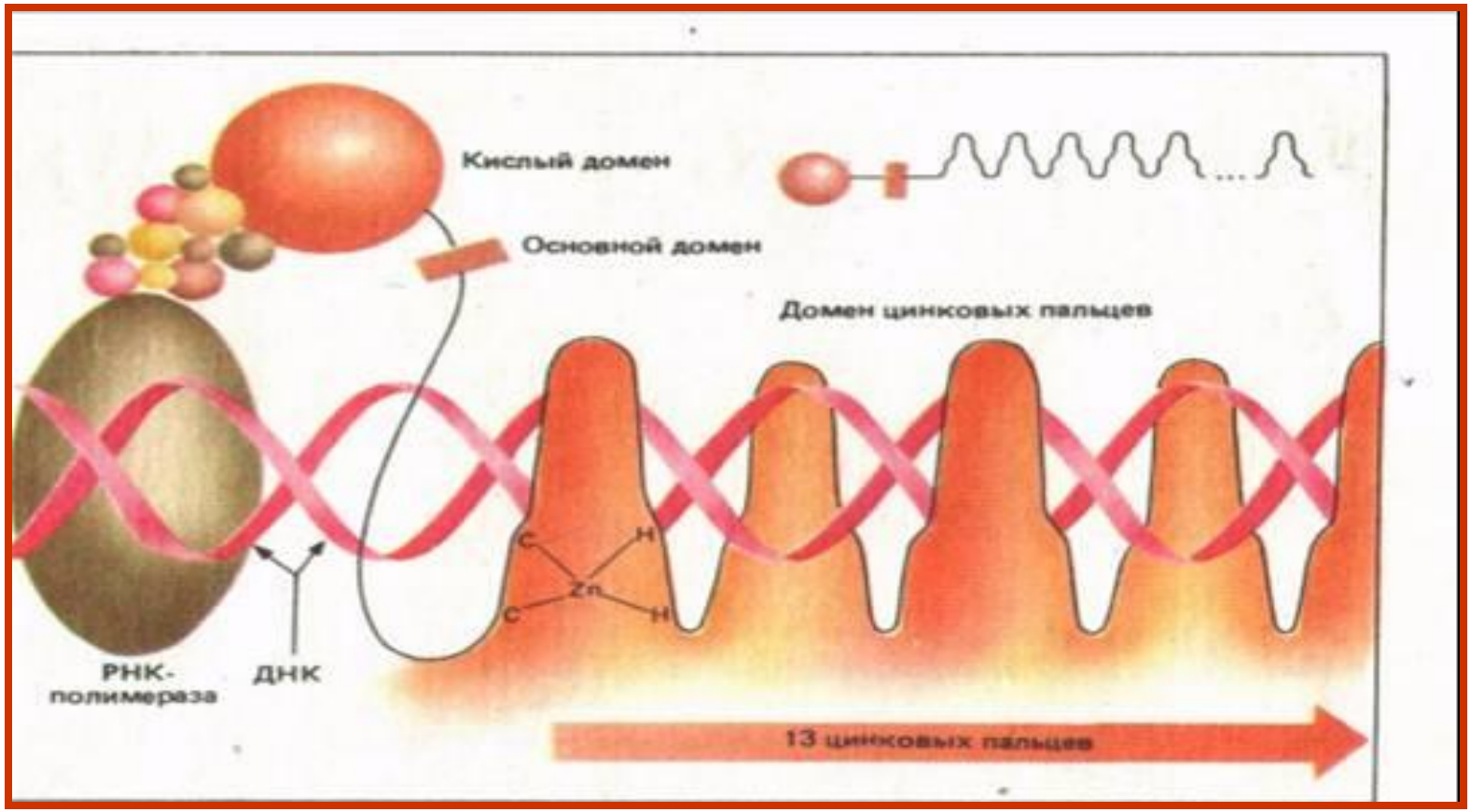
Нормальная (*А*) и мутантная (*Б*) взрослые особи дрозофилы. Гомеозисные мутации (bx^3pbx/Ubx) вызывают превращение обычно небольшой спинки заднегруди и жужжалец в хорошо заметную среднегрудь и вторую пару крыльев.

Гомеозисные гены у человека

- - **Гены группы PAX** (играют важную роль в развитии нервной системы).
- - **Гены MSX** (при мутации- преждевременное зарастание швов в черепе).
- - **EMX** (при мутации – расщелина мозга в одном или обоих полушариях).
- - **SOX** (роль в первичной детерминации пола и др.

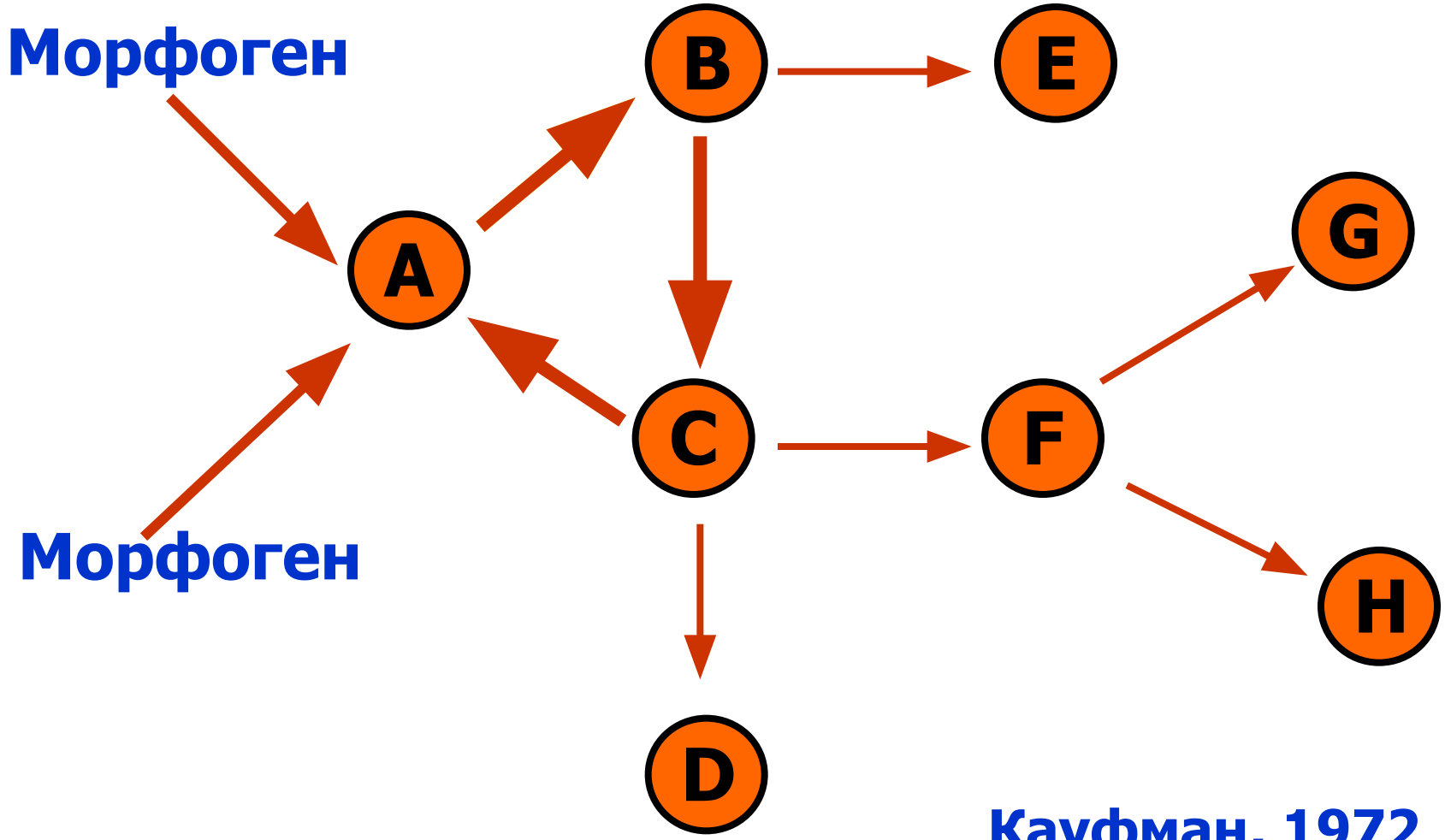
Детерминация

Генетическая детерминация пола



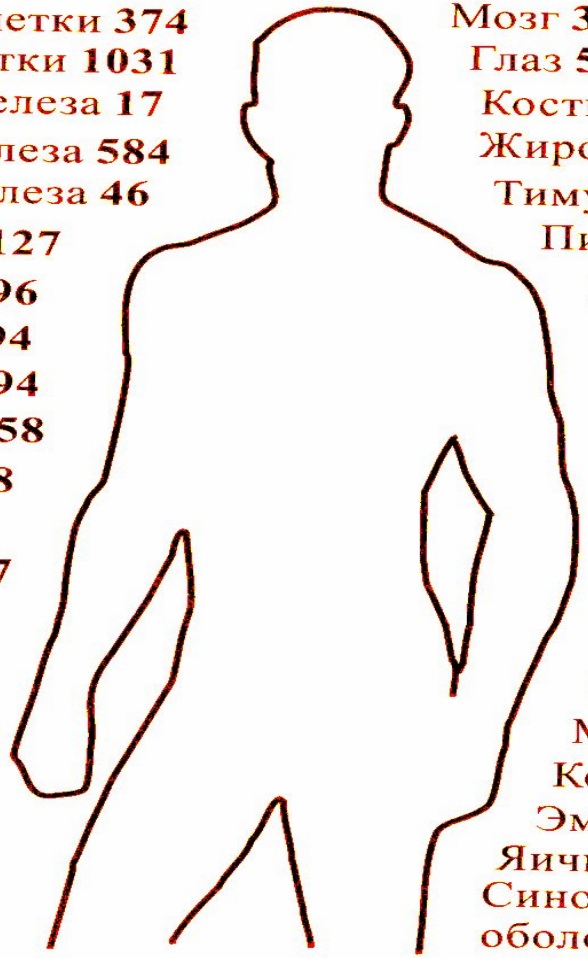
Регуляция по типу «цинковые пальцы»

Схема набора генных переключателей



Кауфман, 1972

Гомология генов, контролирующих раннее развитие



Лимфатические клетки **374**
Эндотелиальные клетки **1031**
Слюнная железа **17**
Щитовидная железа **584**
Околощитовидная железа **46**
Гладкая мускулатура **127**
Молочная железа **696**
Поджелудочная железа **1094**
Селезенка **1094**
Надпочечники **658**
Желчный пузырь **788**
Большой сальник **163**
Тонкий кишечник **297**
Плацента **1290**
Простата **1283**
Скелетная мышца **735**
Белые кровяные клетки **2164**

Мозг **3195**
Глаз **547**
Кость **904**
Жировая ткань **581**
Тимус **261**
Пищевод **76**
Легкие **1887**
Сердце **1195**
Печень **2091**
Эритроцит **8**
Тромбоцит **22**
Толстый кишечник **879**
Почка **712**
Яичник **504**
Семенник **370**
Матка **1859**
Кожа **620**
Эмбрион **1989**
Яичко **1232**
Синовиальная оболочка **813**

Число генов, вовлеченных в развитие и функционирование органов и тканей человека [Сойфер, 1998]

Уровни регуляции онтогенеза

Генные механизмы

- С материнским эффектом
- Сегментации
- Компартментализации
- Гомеозисные

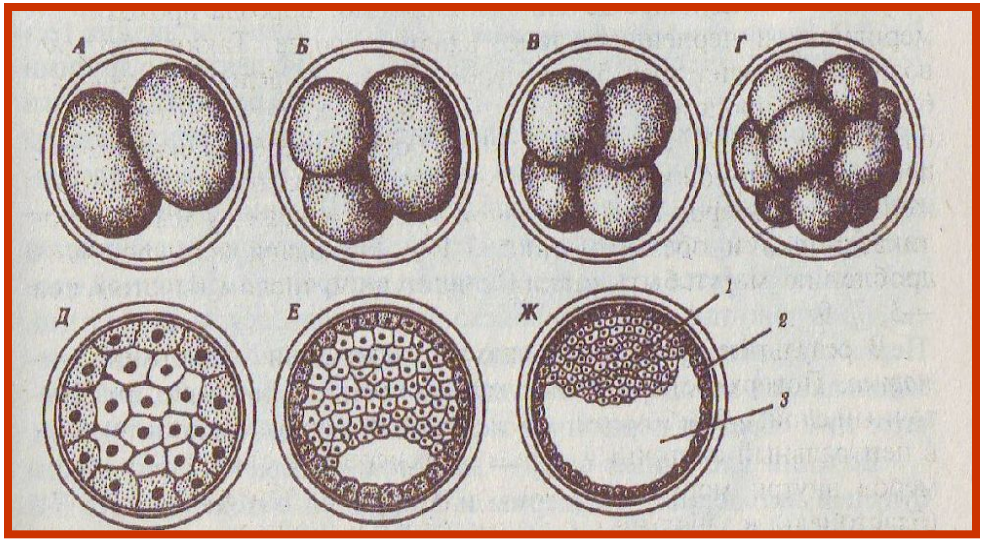
Клеточные механизмы

- Пролиферация
- Дифференциация
- Сортировка
- Перемещение
- Адгезия

Клеточные механизмы регуляции

- Пролиферация
- Дифференциация
- Сортировка
- Перемещение
- Адгезия
- Апоптоз

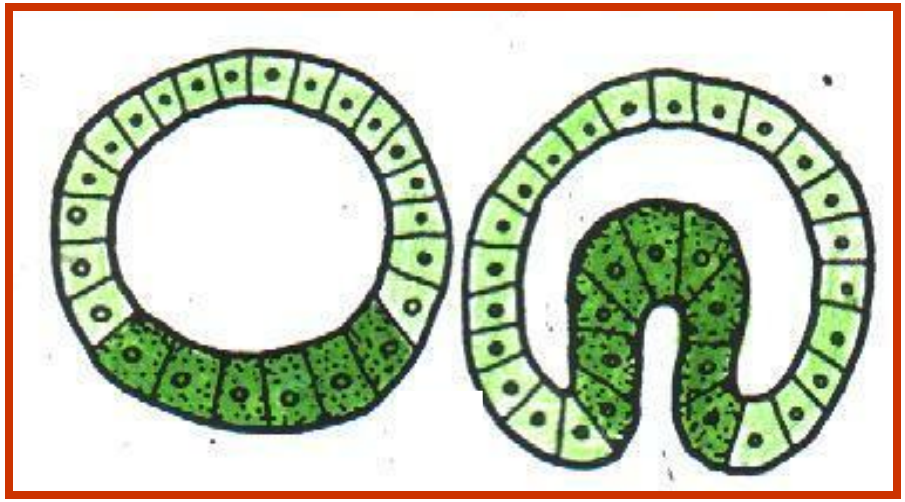
Клеточные механизмы регуляции



Дробление

Гены - с материнским эффектом

Клеточные механизмы - пролиферация



Гаструляция

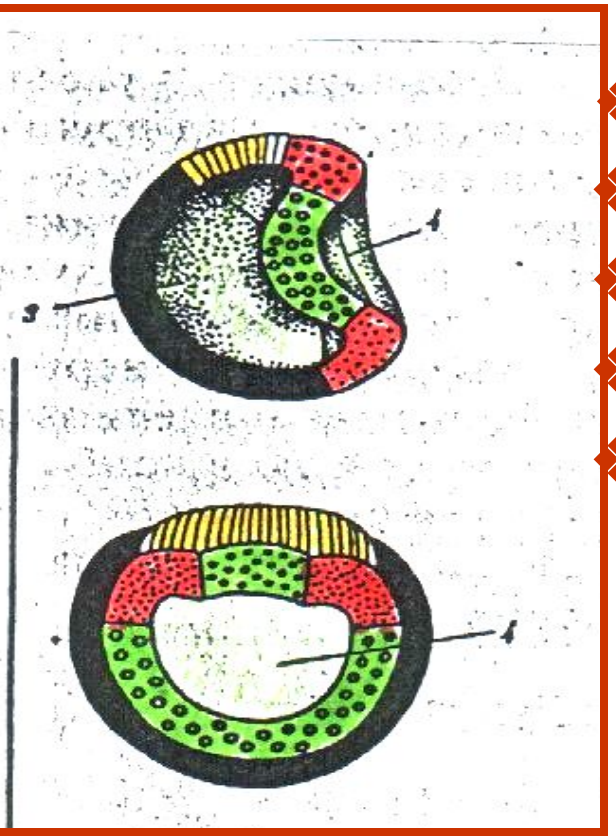
Гены – сегментации

Клеточные механизмы - пролиферация, перемещение, сортировка

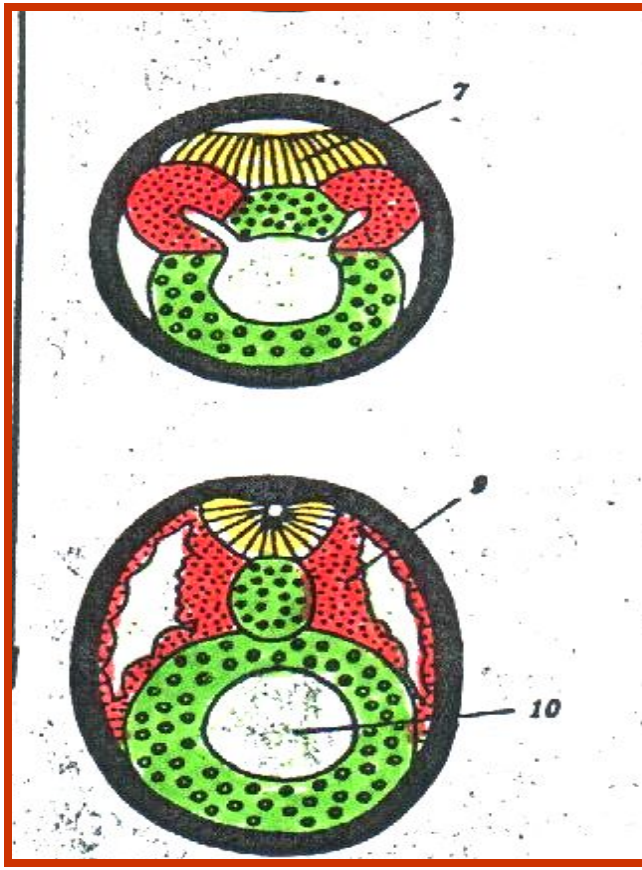
Клеточные механизмы регуляции

Гены: компартментализации

Клеточные механизмы:



- Пролиферация
- Дифференциация
- Сортировка
- Перемещение
- Адгезия



Клеточные механизмы регуляции

В 1987 году были открыты Эдельманом несколько групп белков, которые определяют взаимодействие клеток в зародыше.

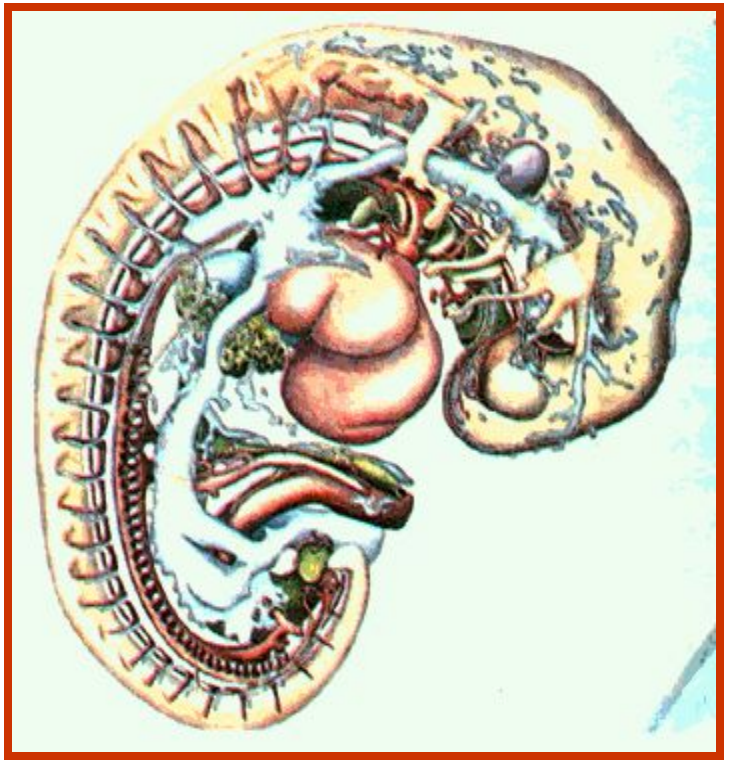
CAM – определяют взаимодействие клеток в зародыше. Находятся на поверхности клеток и взаимодействуют с такими же молекулами соседних клеток. Участвуют в формировании плотных и щелевых контактов.

SAM- определяют взаимоотношение клеток с субстратом

CJM – молекулы клеточных контактов

Клеточные механизмы регуляции

Гисто – и органогенез



Гены: гомеозисные

Клеточные механизмы:

- Пролиферация
- Дифференциация
- Сортировка
- Перемещение
- Адгезия
- Апоптоз

Эпигенетический контроль

Эпигенетический контроль хода онтогенеза осуществляется следующими механизмами:

- Нуклеосомной организацией
- ДНК – белковыми взаимодействиями

- Альтернативным сплайсингом
- Метилированием ДНК
- Имринтингом

Эпигенетический контроль

Морфогенез определён генетически, но осуществляется благодаря эпигенетическим взаимозависимостям клеток и их комплексов.

Нерегулируемые искажения морфогенеза приводят к аномалиям развития (Тератомы).

Врожденные пороки в популяциях человека (1-2%) подразделяются на

- **аплазии, агенезии**
- **атрезия**
- **гипоплазии**
- **гиперплазии**
- **гетеротопии**
- **незаращение**
- **персистирование**
- **стенозы**

гаметопатии
эмбриопатии

Развитие организма определяют:

-генетические факторы

-взаимодействие частей зародыша

- факторы внешней среды

Перечислите уровни регуляции онтогенеза.

Спасибо за внимание