

АНАТОМИЯ И ВОЗРАСТНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Основная литература

- 1. Козлов В.И., Цехмистренко Т.А. Анатомия нервной системы. М.: Мир, 2006.
- 2. Безруких М.М., Сонькин В.Д., Фарбер Д.А. «Возрастная физиология» (физиология развития ребенка) М., Академия, 2003.
- 3. Физиология сенсорных систем и высшей нервной деятельности. Т.2. Физиология высшей нервной деятельности /Ред. Я.А. Альтман, Г.А.Куликов и В.О.Самойлов/. М., Академия, 2009.

АНАТОМИЯ И ВОЗРАСТНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ КАК УЧЕБНАЯ ДИСЦИПЛИНА

Предмет и задачи анатомии и возрастной физиологии



«Вид плода в утробе матери»,
рисунок Леонардо да Винче,
1510-1512.

Анатомия и возрастная физиология изучает особенности строения и функционирования органов, систем органов и организма человека в целом на протяжении всего периода индивидуального развития: с момента зачатия до момента смерти.

Основные термины и понятия предмета анатомия и возрастная физиология

- **Анатомия** (от греч. ἀνα- — вновь, сверху и τέμνω — «режу», «рублю», «рассекаю») — раздел биологии и конкретно морфологии, изучающий строение тела организмов и их частей на уровне выше клеточного.
- **Физиология** (от греч. physis – природа, logos – учение, наука) – наука о функциях живого организма как единого целого, о процессах, протекающих в нем и механизмах его деятельности.
- **Организм** – это самостоятельно существующая единица органического мира, представляющая собой саморегулирующуюся систему, реагирующую как единое целое на различные изменения внешней среды.
- **Функция** – это специфическая деятельность организма и его систем.
- **Онтогенез** (от др.-греч. ontos — сущий и genesis — зарождение) — индивидуальное развитие организма, совокупность последовательных морфологических, физиологических и биохимических преобразований, претерпеваемых организмом от оплодотворения до конца жизни.
- У живородящих животных в составе онтогенеза принято различать два периода: **пренатальный** (до рождения) и **постнатальный** (после рождения).

Общая характеристика предмета анатомия и возрастная физиология

- **Анатомия и возрастная физиология** является интегральной наукой о развитии организма человека, включающая в качестве составных частей описательную, экспериментальную и *сравнительную эмбриологию, молекулярную биологию, генетику, цитологию, гистологию, биохимию* и др.
- **Анатомия и возрастная физиология** наиболее тесно связана со различными разделами физиологической науки. Так, для понимания закономерностей формирования функций в процессе индивидуального развития человека необходимы данные таких физиологических наук, как физиология клетки, сравнительная и эволюционная физиология, физиология отдельных органов и систем: сердца, печени, почек, крови, дыхания, нервной системы и т.д.
- **Данные возрастной физиологии** — необходимый компонент знаний любого специалиста, работающего с детьми, — психолога, воспитателя, учителя, социального педагога.

Основные задачи анатомии и возрастной физиологии

- 1. Выяснение основных закономерностей роста и развития человека.
- 2. Установление параметров возрастной нормы.
- 3. Определение возрастной периодизации развития человека.
- 4. Выявление сенситивных и критических периодов развития.
- 5. Выявление основных факторов, определяющих развитие организма в различные возрастные периоды.

Общая характеристика процессов роста и развития

- Общебиологическими свойствами живой материи являются **процессы роста и развития**, которые начинаются с момента оплодотворения яйцеклетки и представляют собой непрерывный поступательный процесс, протекающий в течение всей жизни.
- Рост и развитие следует рассматривать как реализацию организмом **генетической программы** в условиях постоянного его взаимодействия с **окружающей средой**.
- **Ростом** называется увеличение размеров и объема развивающегося организма за счет размножения клеток тела и возрастания массы живого вещества.
- Абсолютными **показателями роста организма** являются повышение в нем общего количества белка и увеличение размеров костей. Общий рост характеризуется увеличением длины тела, зависящим от роста и развития скелета.
- В **процессе развития** особи происходит закономерная смена фенотипов*, характерных для данного вида.
- **Рост и физическое развитие** происходят одновременно. При этом имеет место усложнение строения, которое называется морфологической дифференцировкой тканей, органов и их систем; изменяется форма органов и всего организма; совершенствуются и усложняются функции и поведение.
- * *фенотип - (от греч. phaino — являю, обнаруживаю и тип), совокупность всех признаков и свойств особи, формирующихся в процессе взаимодействия её генетической структуры (генотипа) и внешней, по отношению к ней, среды.*

Факторы, влияющие на рост и развитие ребенка

- Ребенок от взрослого человека отличается специфическими особенностями строения, биохимических процессов и функций организма в целом и отдельных органов, которые претерпевают качественные и количественные изменения на различных этапах его жизни.
- В значительной степени эти изменения обусловлены наследственными факторами, которые в основном определяют этапы роста и развития.
- Вместе с тем решающее значение для проявления наследственных факторов и новых качеств организма, формирования возрастных особенностей детей имеют такие факторы, как обучение и воспитание, физическая активность и поведение (деятельность скелетной мускулатуры), питание и гигиенические условия жизни, половое созревание.

Факторы, влияющие на рост и развитие (резюме)

Различают три группы основных факторов, определяющих развитие ребенка:

- **Эндогенные факторы** (наследственность).
- **Природно-климатические факторы** (климат, рельеф местности, наличие рек, морей, гор, лесов и т. д.).
- **Социально-экономические факторы** (общественный строй, степень экономического развития, условия труда, быта, питания, отдыха, культурно-образовательный уровень, гигиенические навыки, воспитание и т. д.).

Акселерация и ретардация развития

- **Акселерация развития** (от лат. *acceleratio* — ускорение) — ускорение физического развития и функциональных систем организма детей и подростков.
- Термин «акселерация» был предложен в 1935 г. немецким ученым Е. Кохом и первоначально обозначал лишь ускорение роста и созревания детей и подростков XX в. в сравнении с темпами роста и созревания детей и подростков того же возраста конца XIX в.
- В настоящее время термин «акселерация» употребляется в основном в двух значениях: акселерация эпохальная и внутригрупповая.
- **Эпохальная акселерация** обозначает ускорение физического развития современных детей и подростков в сравнении с предшествующими поколениями. Массовые обследования физического развития детей различного возраста показали, что многие функциональные системы детей и подростков значительно опережают хронологию развития, типичную для них 30—50 лет назад.
- Под **внутригрупповой акселерацией** понимают ускорение физического развития отдельных детей и подростков в определенных возрастных группах. В среднем такие дети составляют 13—20 % от общего числа детей данного возраста. Для них характерны более высокий рост, большая мышечная сила, большие возможности дыхательной системы. У них значительно быстрее происходит половое созревание.

Установление параметров возрастной нормы

- Установление параметров возрастной нормы — одна из важнейших прикладных задач физиологии развития.
- В процессе решения этой задачи особое внимание было уделено роли окружающей среды в развитии детей.
- Было убедительно доказано, что тяжелые социально-экономические ситуации (войны, революции, стихийные бедствия) крайне негативно сказываются на динамике возрастного развития детского населения.
- Напротив, благоприятное социально-экономическое положение общества способствует нормализации процессов роста и развития.

Основные положения теории онтогенеза

- В клетке с которой начинается онтогенез заложена генетическая программа дальнейшего развития всего организма.
- Наследственный аппарат через синтез специфических белков определяет лишь общее направление морфогенетических процессов, а их конкретное осуществление в пределах нормы реакции зависит от воздействия внешних условий.
- В ходе онтогенеза эта программа реализуется в процессах взаимодействия между ядром и цитоплазмой в каждой клетке зародыша, между разными его клетками и между клеточными комплексами.
- Онтогенез представляет собой последовательное развитие, при котором раннее образовавшиеся структуры обуславливают развитие последующих, причем и эта тенденция проявляется в единстве с условиями среды.
- В ходе онтогенеза происходят рост, дифференцировка и интеграция частей развивающегося организма
- Онтогенез - краткое повторение филогенеза вида.

Вклад П. К. Анохина в развитие теории онтогенеза

- Академик П. К. Анохин создал теорию **функциональных систем** и **системогенеза**.
- Согласно П. К. Анохину, под **функциональной системой** надо понимать «широкое функциональное объединение различных структур организма ради получения конечного приспособительного эффекта (например, функциональная система дыхания, функциональная система, обеспечивающая передвижение тела в пространстве, и др.). В соответствии с этими представлениями организм реагирует на воздействия внешнего мира как единое целое,
- С помощью понятия **системогенез**, которое было введено П. К. Анохином в 1936 г., описывается избирательное и ускоренное по темпам развития в эмбриогенезе разнообразных по качеству и локализации структурных образований. Последние, консолидируясь в целое, формируют полноценную функциональную систему, обеспечивающую адаптацию развивающегося организма к тем условия среды, с которыми он взаимодействует в различные периоды онтогенеза (Анохин П. К., 1968). Термин «системогенез» отражает, таким образом, появление в ходе онтогенеза функций, а не органов, то есть появление полноценных функциональных систем с положительным приспособительным эффектом.
- Особое значение в классической теории системогенеза придается **принципу гетерохронии** (от греч. heteros — другой и chronos — время) или неодновременного созревания не только органов, но и различных фрагментов одного и того же органа. Это означает, что развитие человека происходит неравномерно как в отношении разных психических процессов, так и в отношении отдельных физиологических аспектов индивидуального развития человека. Так, например, показано, что первыми в эмбриогенезе созревают нервные клетки стволовой части мозга, регулирующие функции питания и дыхания.
- Значение гетерохронии развития в онтогенезе заключается в том, что в более короткие сроки созревают функциональные системы, наиболее значимые для выживания организма на данной стадии его развития.

Развитие идей П. К. Анохина успешно продолжается его учениками и последователями (С. Н. Хаютиным, К. В. Шулейкиной, В. В. Раевским и д.р.)

- Продолжая исследования роли сенсорных воздействий в формировании функций развивающегося мозга, В.В. Раевский обосновывает представление об **онтогенетических нишах**, более полно характеризующее закономерности онтогенетического развития.
- Согласно концепции онтогенетической ниши на каждой стадии развития адаптивные возможности организма полностью соответствуют особенностям среды, в условиях которой осуществляется его жизнедеятельность.

Вклад Л. С. Выгодского в развитие теории онтогенеза

- Л. С. Выготский в своих лекциях по педологии формулирует самые общие законы детского развития [Мещеряков, 2008, с. 104–105]:
 - 1) целостность процесса развития, единство разных сторон и линий развития;
 - 2) в развитии есть не только количественные, но и качественные изменения;
 - 3) общая неравномерность развития, т. е. изменение его скорости или темпа;
 - 4) гетерохронность и диспропорциональность развития разных линий (разные части тела, различные эндокринные железы, различные психические функции развиваются с различной скоростью, в своем темпе, по своим траекториям, созревают в разное время);
 - 5) появление новообразований может сопровождаться регрессом, инволюцией более ранних приобретений;
 - 6) развитие характеризуется структурными изменениями, которые связаны с дифференциацией прежних структур и с разной скоростью развития частей целого (диспропорциональностью);
 - 7) существование оптимальных периодов для развития той или иной стороны организма и личности.

Возрастная периодизация



Возрастная периодизация — периодизация развития человека от рождения и до смерти, определение возрастных границ этапов в жизни человека, принятая в обществе система возрастной стратификации* (определение из Википедии) .

- * - Стратификация - это разбивание целого на более мелкие подгруппы.

Обоснование критериев периодизации индивидуального развития

- Индивидуальное развитие (онтогенез) - это целостный непрерывный процесс развития организма от момента зачатия до смерти. Тем не менее, согласно устоявшейся практике, принято делить онтогенез на отдельные временные отрезки или периоды.
- Периодизация развития — это попытка выделить общие закономерности, которым подчиняется жизненный развивающегося организма.
- Существует несколько схем периодизации онтогенеза, каждая из которых является наиболее подходящей для решения конкретных научных или практических задач.
- Хорошо известны попытки подойти к обоснованию периодизации индивидуального развития с использованием для этой цели морфологических, биохимических, физиологических, психологических и др. критериев.
- **В физиологии развития с понятием «период» принято связывать временной отрезок онтогенеза, в течение которого не происходит значительных изменений в физиологии и морфологии развивающегося организма, а также в характере и особенностях его взаимодействия с условиями окружающей среды (Аршавский, 1982).**

Возрастные периоды у детей

- **Период новорождённости (неонатальный период) — первые 4 недели**
- **Грудной период: от 4-х недель до 1 года**
- **Раннее детство: 1-3 года**
- **Дошкольный возраст: 3 года — 6-7 лет**
- **Младший школьный возраст: 6-7 — 10/12 лет**
- **Подростковый период:**
 - **девочки: 10 — 17-18 лет**
 - **мальчики: 12 — 17-18 лет**

Возрастные периоды взрослого человека

- **Юношеский период**
- юноши: 17 — 21 год
- девушки: 16 — 20 лет
- **Зрелый возраст (1 период)**
- мужчины: 21 — 35 лет
- женщины: 20 — 35 лет
- **Зрелый возраст (2 период)**
- мужчины: 35 — 60 лет
- женщины: 35 — 55 лет
- **Пожилой возраст: 55/60 — 75 лет**
- **Старческий возраст: 75 — 90 лет**
- **Долгожители — 90 лет и более**

Критические периоды развития

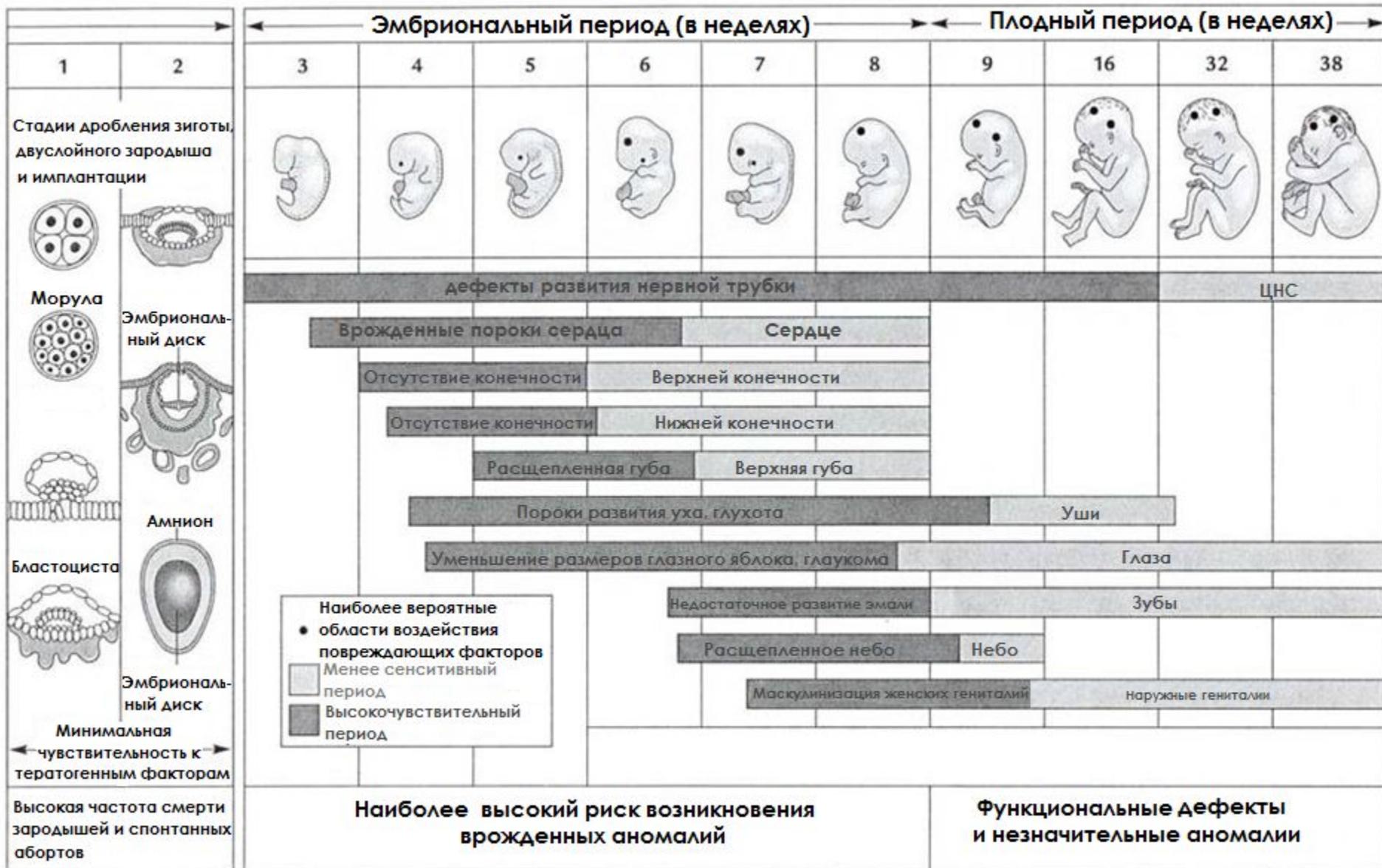
- С проблемой возрастной периодизации непосредственно связан вопрос о **критических и сенситивных периодах развития**.
- Критические периоды – это периоды, характеризующиеся повышенной чувствительностью развивающегося организма к воздействию повреждающих факторов внешней и внутренней среды. Согласно данному определению можно сделать вывод о том, что вероятность формирования отклонений в развитии в критические периоды наиболее высока.
- Впервые понятие критических периодов развития было сформулировано австралийским врачом Норманом Греггом в 1944 г. Значительный вклад в разработку положений теории критических периодов сделал российский эмбриолог П. Г. Светлов.
- Первоначально понятие «критические периоды» было обосновано по отношению к эмбриональному развитию.
- Считается, что критическими являются этапы перехода от одной стадии развития эмбриона к другой.
- В настоящее время выделяют критические периоды и в постэмбриональном (постнатальном) онтогенезе.
- Критическим периодом является диапазон развития, когда функция или способность могут быть реализованы только в этот период. Критические периоды в человеческом развитии чрезвычайно редки. Они встречаются в период пренатального развития или на самых ранних этапах развития младенца. Если функция или способность не имели возможности актуализации в критический период своего развития, они могут быть потеряны безвозвратно. Примером критического периода в развитии человека может служить развитие бинокулярного зрения у младенцев. Критический период для развития стереоскопического зрения определяется от 13 недель до 2-летнего возраста. Если у ребенка косоглазие (страбизм), поврежден один глаз или врожденная катаракта одного или обоих глаз и дефекты не исправлены в данный период, то стереоскопическое зрение у него будет неразвито, компенсация данного нарушения в более позднем возрасте уже невозможна.

Выделяют несколько критических периодов развития

Наиболее опасными периодами считаются:

- 1) время развития половых клеток - овогенез и сперматогенез;
- 2) момент слияния половых клеток - оплодотворение;
- 3) имплантация зародыша (4-8-е сутки эмбриогенеза);
- 4) формирование зачатков осевых органов (головного и спинного мозга, позвоночного столба, первичной кишки) и формирование плаценты (3-8-я неделя развития);
- 5) стадия усиленного роста головного мозга (15-20-я неделя);
- 6) формирование функциональных систем организма и дифференцирование мочеполового аппарата (20-24-я неделя пренатального периода);
- 7) момент рождения ребенка и период новорожденности - переход к внеутробной жизни; метаболическая и функциональная адаптация;
- 8) период раннего и первого детства (2 года - 7 лет), когда заканчивается формирование взаимосвязей между органами, системами и аппаратами органов;
- 9) подростковый возраст (период полового созревания - у мальчиков с 13 до 16 лет, у девочек - с 12 до 15 лет).

Критические периоды пренатального развития ребенка



Талидомидная трагедия



В 1954 году немецкая фармацевтическая компания Chemie Grünenthal разработала препарат талидомид. Тестирование показало, что талидоамид обладает успокаивающим и снотворным эффектами.

В 1958 году производители заявили, что тилидомид – лучшее средство для беременных. Однако, вскоре оказалось, что данное лекарственное вещество крайне опасно именно для беременных. Врачи с опозданием осознали: если женщина принимает данные таблетки во время первых трех месяцев беременности, то это может привести к формированию дефектов развития плода, среди которых наиболее часто встречается недоразвитие конечностей. Критический период для плода – 34-50 дней после последней менструации у будущей мамы (от 20 до 36 дней после зачатия). Вероятность появления ребёнка с физическими уродствами появляется после приёма всего одной таблетки талидомида в этот промежуток времени. Среди наиболее распространённых внешних проявления выделяются дефекты или отсутствие верхних или нижних конечностей, отсутствие ушных раковин, дефекты глаз и мимической мускулатуры. Кроме того, талидомид влияет на формирование внутренних органов, разрушительным образом действуя на сердце, печень, почки, пищеварительную и мочеполовую системы, а также может приводить в отдельных случаях к рождению детей с отклонениями в умственном развитии, эпилепсией, аутизмом.

Сенситивные периоды развития

- **Сенситивный период развития (встречается также сензитивный) — период в жизни человека, создающий наиболее благоприятные условия для формирования у него определенных навыков, способностей, психологических свойств и видов поведения.**
- **Сензитивный период — период наивысших возможностей для наиболее эффективного развития какой-либо стороны психики. Например, сензитивный период развития речи — от полутора до 3-х лет.**
- **Известный своей авторской методикой раннего развития итальянский педагог Мария Монтессори выделяла следующие сензитивные периоды развития:**
 - **Сензитивный период развития речи (0-6 лет)**
 - **Сензитивный период восприятия порядка (0-3 года)**
 - **Сензитивный период сенсорного развития (0-5,5 лет)**
 - **Сензитивный период восприятия маленьких предметов (1,5-6,5 лет)**
 - **Сензитивный период развития движений и действий (1-4 года)**
 - **Сензитивный период развития социальных навыков (2,5-6 лет)**

Основные методологические подходы в биологии развития - это

- 1) “утрата функции” (“loss of function”)**
- 2) “приобретение функции” (“gain of function”)**
- 3) «прослеживание судьбы» (“tracing”)**

Эти подходы реализуются благодаря широкому и комплексному применению: 1) методов экспериментальной эмбриологии (умерщвление, удаление, трансплантация частей зародыша, зачатков тканей или отдельных клеток); 2) культивирования эмбриональных стволовых клеток и клеточных линий (их маркировка), зачатков тканей и органов с целью прослеживания их судьбы при дальнейшем развитии; 3) генетических, молекулярно-генетических и молекулярно-биологических методов, включая методы переноса или удаления генов, их регуляторных районов, методов получения трансгенных и нокаутированных животных; 4) компьютерных методов (*in silico*) моделирования развития (эти подходы будут обсуждаться на вводном практическом занятии)

Карты презумптивных зачатков зародышей позвоночных (создаются на основе топографии ранней гаструлы)

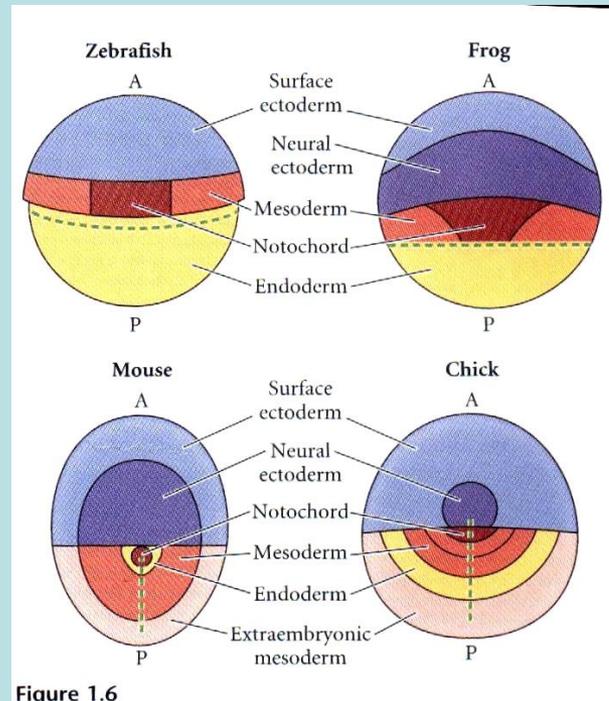


Figure 1.6

Fate maps of different vertebrate classes at the early gastrula stage. All views are dorsal surface views (looking “down” on the embryo at what will be its back). Despite the different appearances of these adult animals, their fate maps show numerous similarities among the embryos. The cells that will form the notochord occupy a central dorsal position, while the precursors of the neural system lie immediately anterior to it. The neural ectoderm is surrounded by less dorsal ectoderm, which will form the skin. A indicates the anterior end of the embryo, P the posterior end. The dashed green lines indicate the site of ingression—the path cells will follow as they migrate from the exterior to the interior of the embryo.

Раннее развитие
зародышей животных
может быть
детерминированным
или регулятивным

Карта презумптивных зачатков (судьбы) зародыша оболочника, может быть построена уже на одноклеточном зародыше (детерминированное развитие)

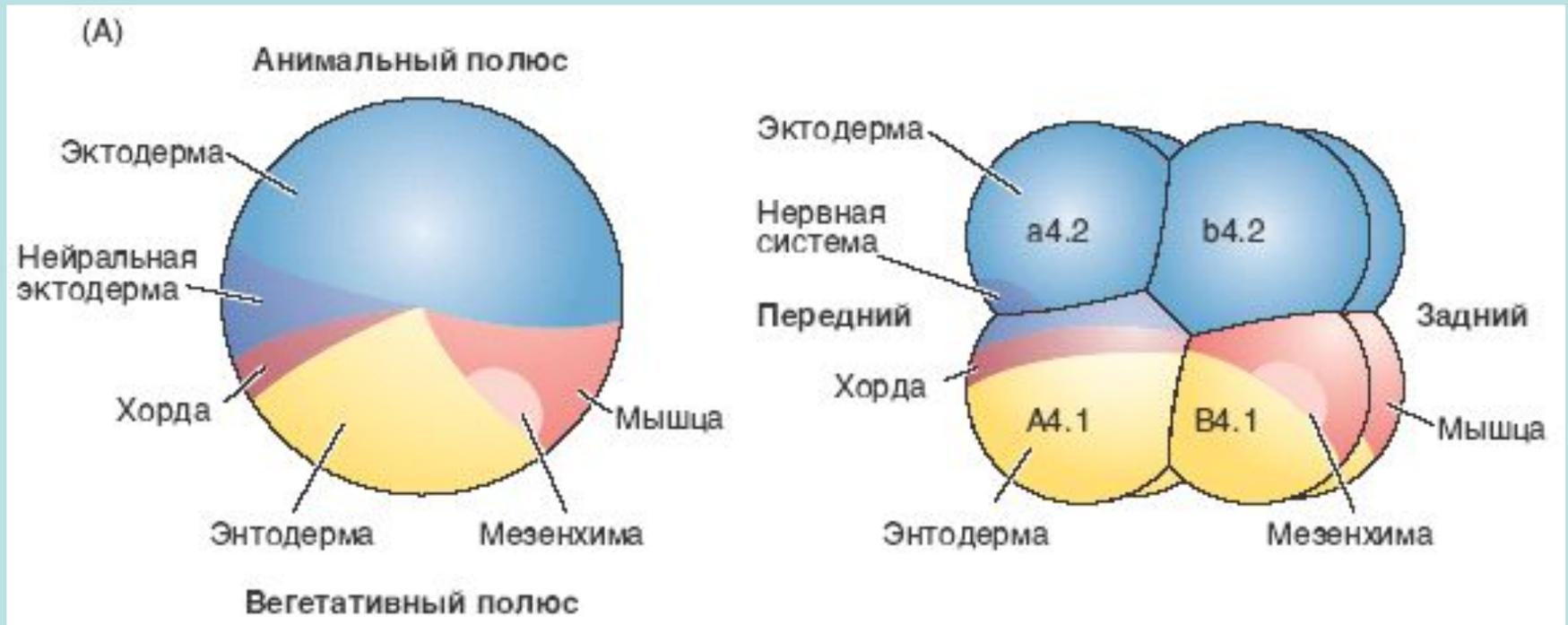
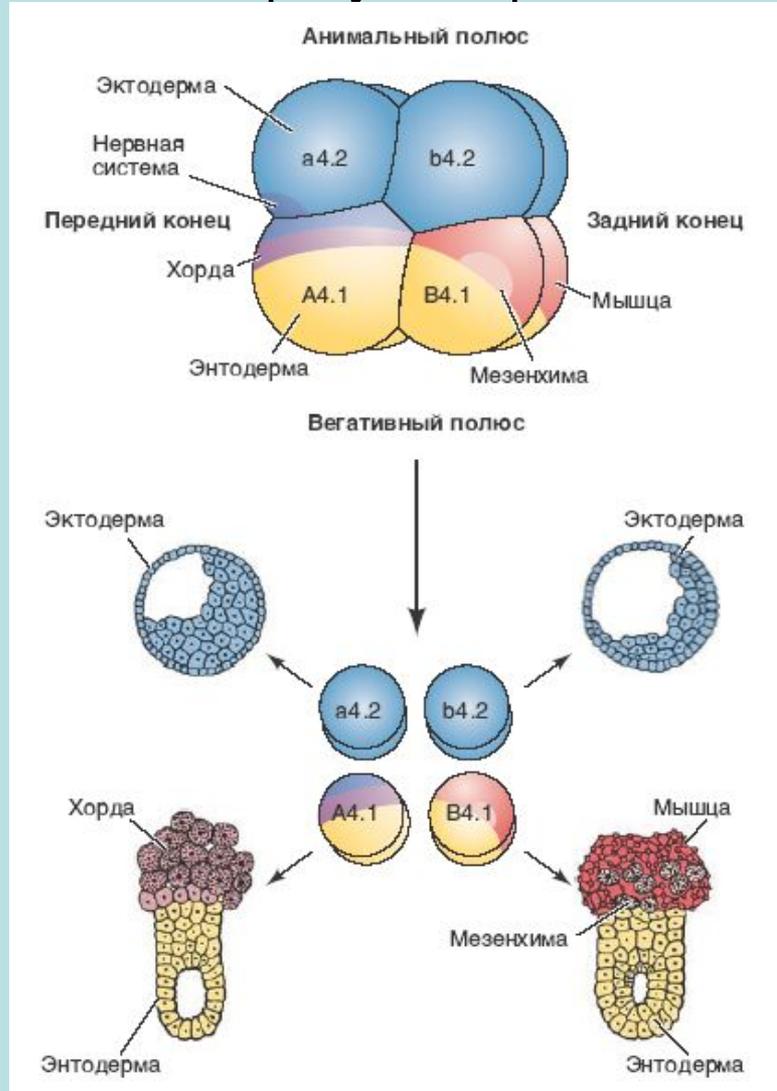
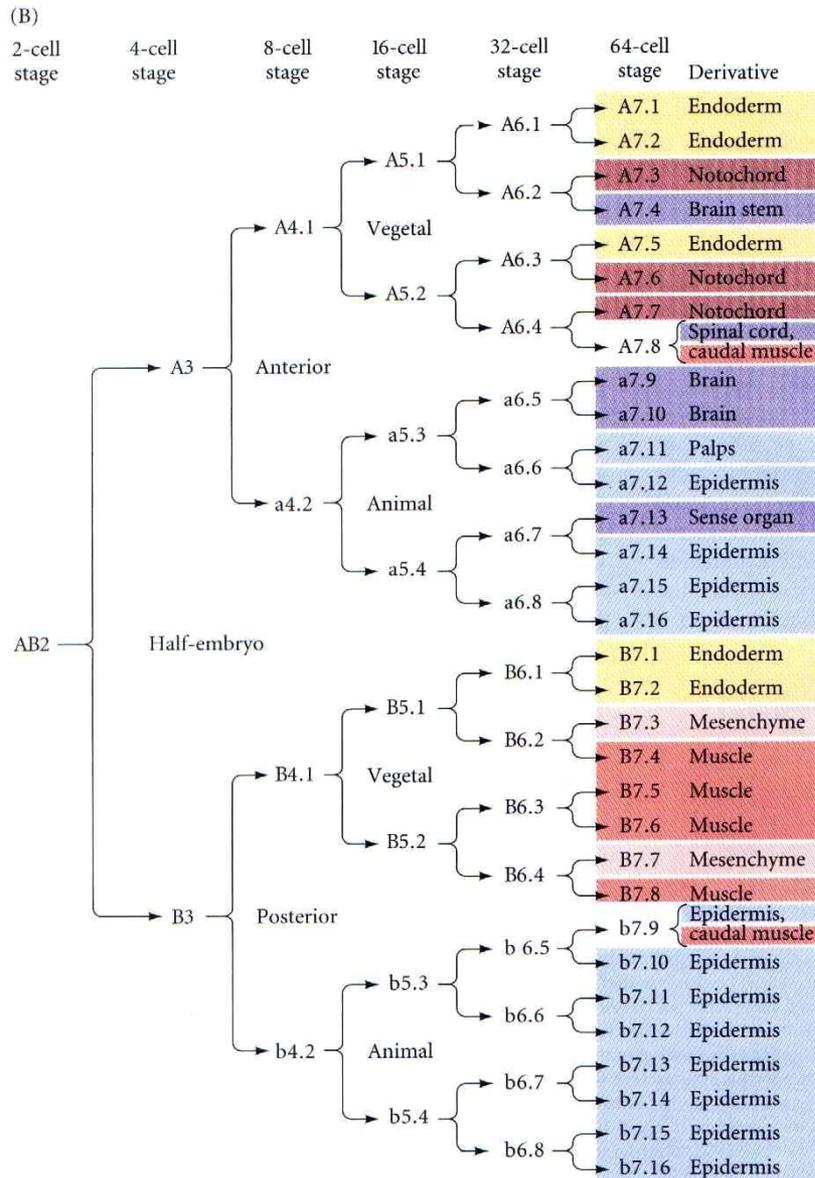


Figure 1.7

Fate map of the tunicate embryo. (A) The 1-cell embryo (left), shown shortly before the first cell division, with the fate of the cytoplasmic regions indicated. The 8-cell embryo on the right shows these regions after three cell divisions. (B) A linear version of the fate map, showing the fates of each cell of the embryo. (A after Nishida 1987 and Reverberi and Minganti 1946; B after Conklin 1905 and Nishida 1987.)

Автономная спецификация (детерминированное развитие) раннего зародыша асцидии: из различных бластомеров при культивировании образуются различные структуры





Карта судьбы зародыша оболочника (продолжение)

Figure 1.7

Fate map of the tunicate embryo. (A) The 1-cell embryo (left), shown shortly before the first cell division, with the fate of the cytoplasmic regions indicated. The 8-cell embryo on the right shows these regions after three cell divisions. (B) A linear version of the fate map, showing the fates of each cell of the embryo. (A after Nishida 1987 and Reverberi and Minganti 1946; B after Conklin 1905 and Nishida 1987.)

Автономная спецификация (мозаическое развитие) клеток зародыша моллюска *Patella*

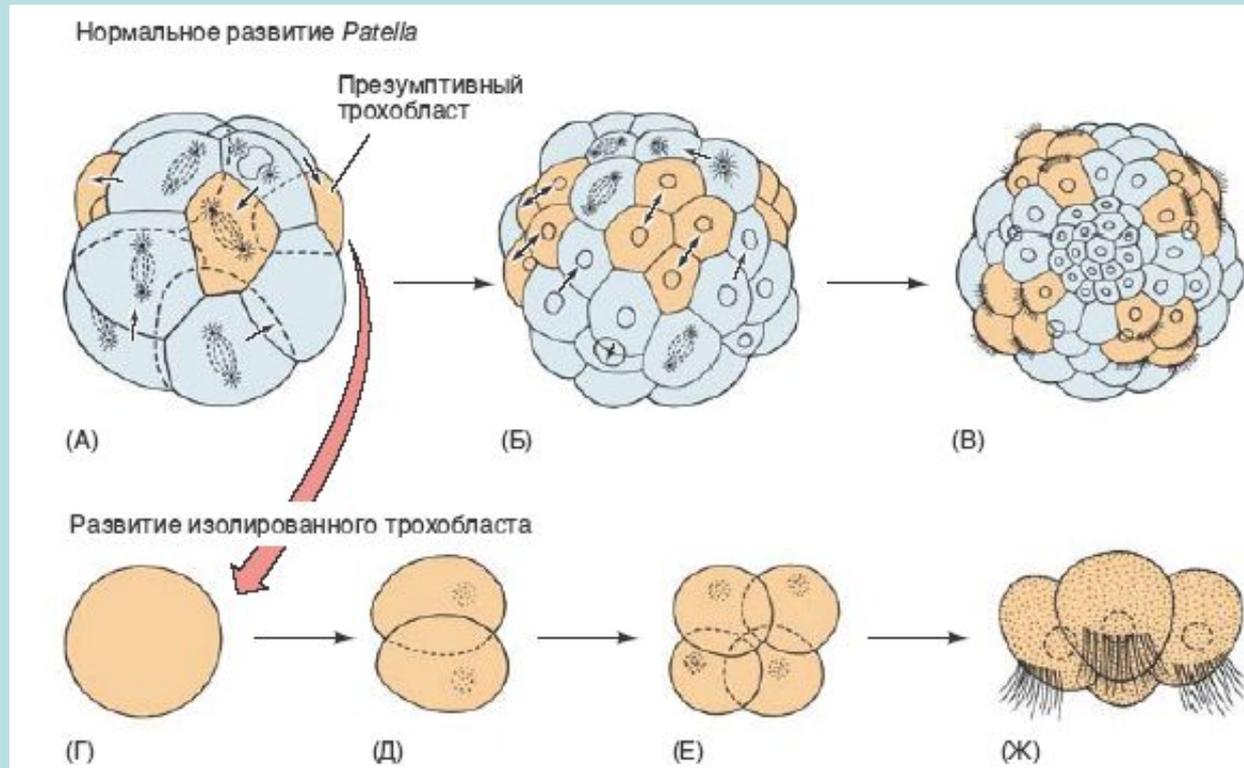


Рисунок 3.7

Автономная спецификация (мозаическое развитие). А–В — Дифференцировка трохобластных (реснитчатых) клеток моллюска *Patella*. А — 16-и клеточная стадия, вид сбоку; презумптивные трохобластные клетки изображены затенёнными. Б — 48-и клеточная стадия. В — Стадия реснитчатой личинки, вид с анимального полюса. Г — Ж — Дифференцировка трохобластной клетки *Patella*, изолированной на 16-и клеточной стадии и культивированной *in vitro*. Д–Е — Результаты первого и второго деления в условиях культивирования. Ж — Реснитчатый продукт (Е). Даже после изоляции культивированные клетки делятся и становятся реснитчатыми в установленное время (по Wilson 1904).

Регулятивное развитие

Может приводить к появлению однояйцевых близнецов
У броненосца *Dasypus novemcinctus* первоначальный зародыш
разделяется на четыре группы клеток и из каждой развивается
полноценный зародыш

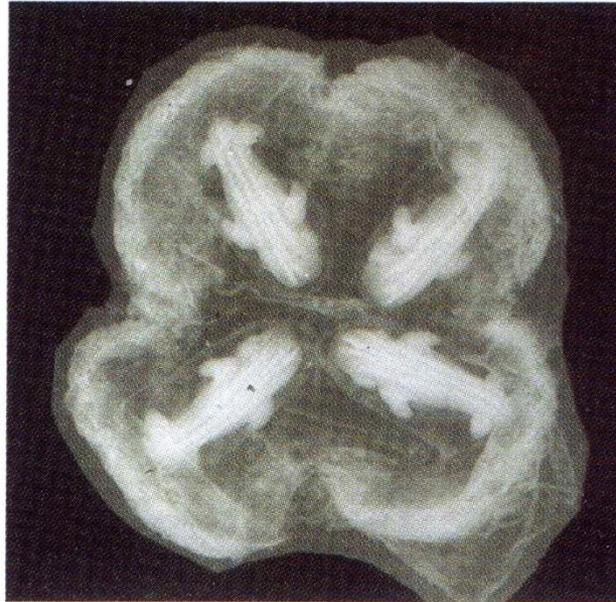


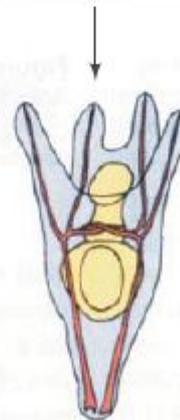
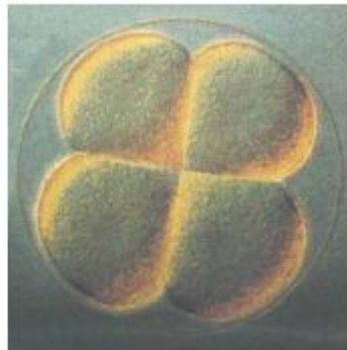
Figure 3.12

In the early developmental stages of many vertebrates, the separation of the embryonic cells into two parts can create twins. This phenomenon occurs sporadically in humans. However, in the nine-banded armadillo, *Dasypus novemcinctus*, the original embryo always splits into four separate groups of cells, each of which forms its own embryo. (Photograph courtesy of K. Benirschke.)

Регулятивное развитие морского ежа

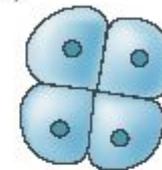
Демонстрация Дришем регулятивного развития. А — Интактный 4-х клеточный зародыш морского ежа развивается в нормальную личинку (плютеус). Б - Если освободить 4-х клеточный зародыш из оболочки оплодотворения и разделить его на отдельные клетки, из каждой такой клетки могут получиться меньшие по размерам, но нормальные плютеусные личинки. (Все личинки изображены в одном масштабе). Отметьте, что четыре личинки, полученные таким образом, не идентичны, несмотря на их способность создавать все необходимые типы клеток. Такие вариации также отмечаются и у взрослых морских ежей, полученных аналогичным путём (Marcus 1979; фото G. Watchmaker).

(А) Оболочка оплодотворения

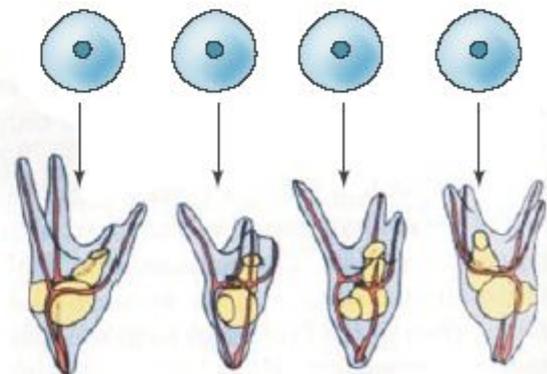


(Б)

Удаление
оболочки
оплодотворения



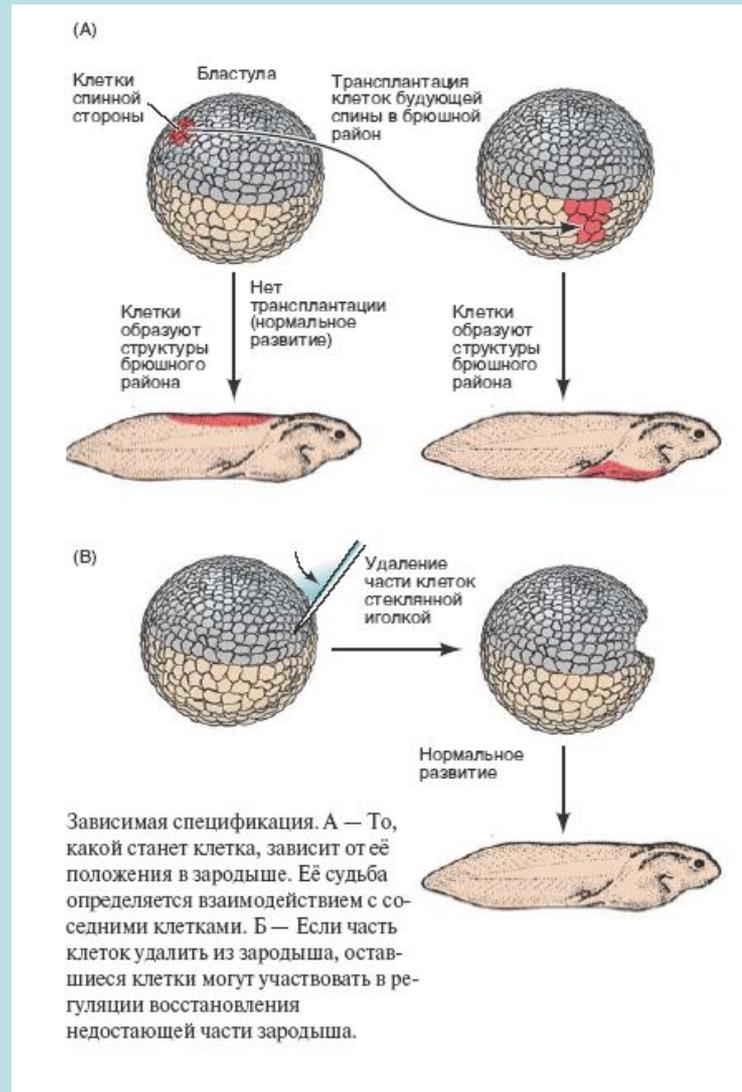
Разделение
зародыша на 4 клетки



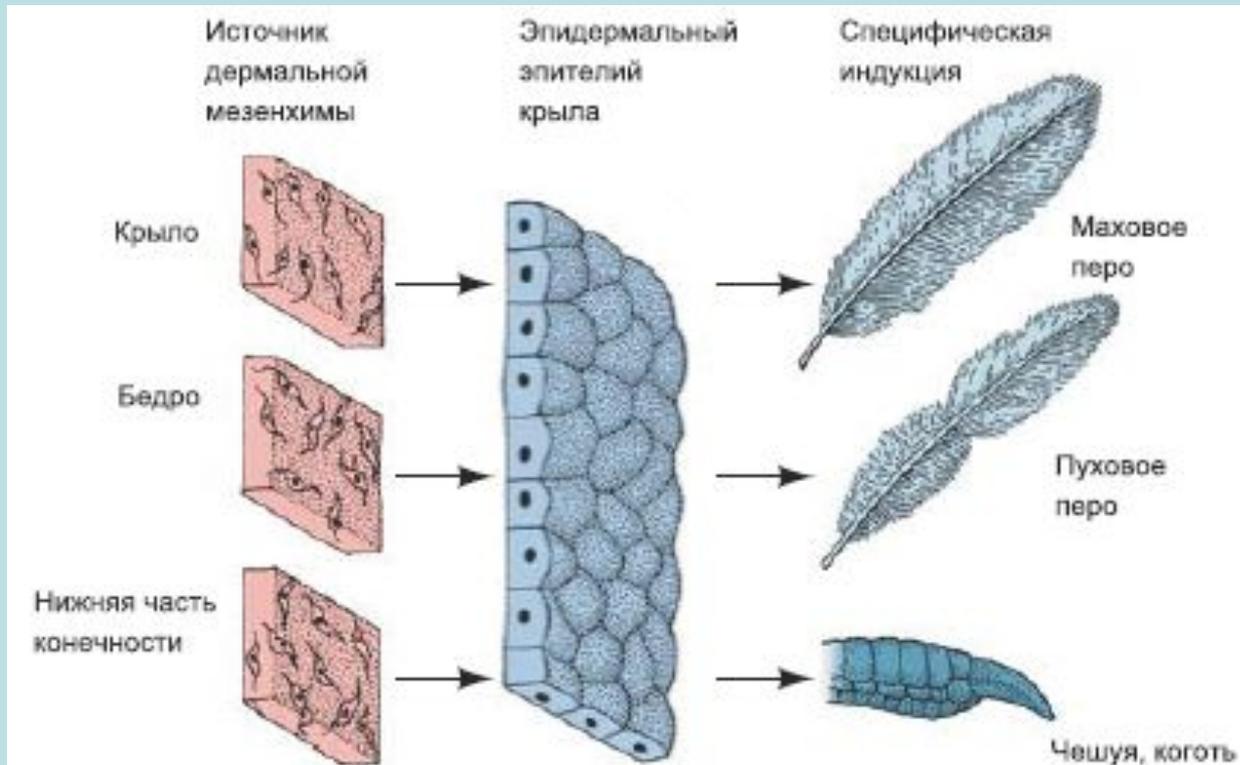
Регулятивное развитие

- Изучение регулятивного развития со всей очевидностью позволило установить существование двух важных для развития явлений: «индукции» и «морфогенетического поля»
- Эти явления, как оказалось, играют важную роль и при детерминированном развитии

Зависимая спецификация (регулятивное развитие) у ЗЕМНОВОДНЫХ. Недостающие клетки восполняются без потери функций поврежденного участка. Судьба пересаженных в другое место клеток определяется их взаимодействием с соседями (новой позицией)

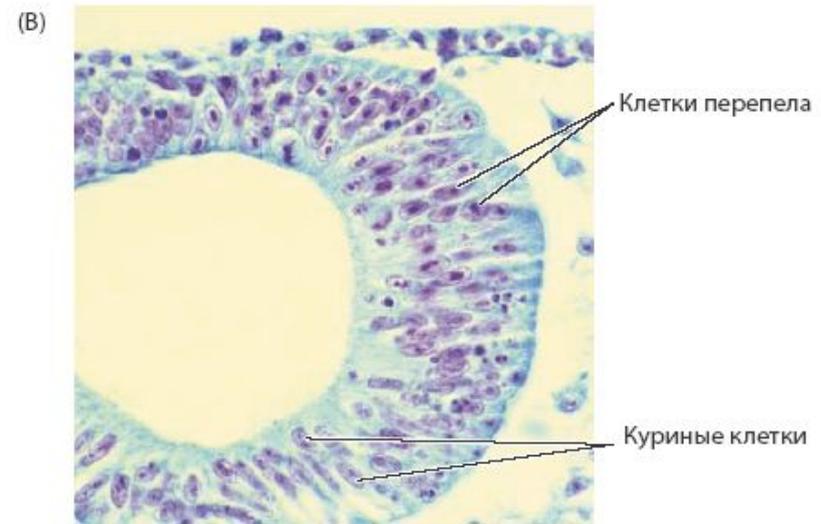
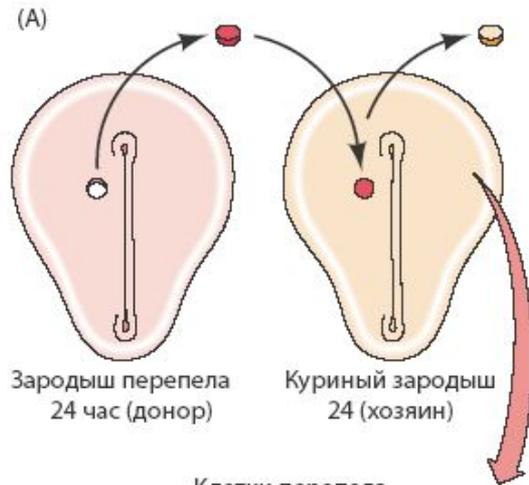


Региональная специфичность индукции структур эпидермального эпителия под воздействием различных участков дермиса у куриного зародыша



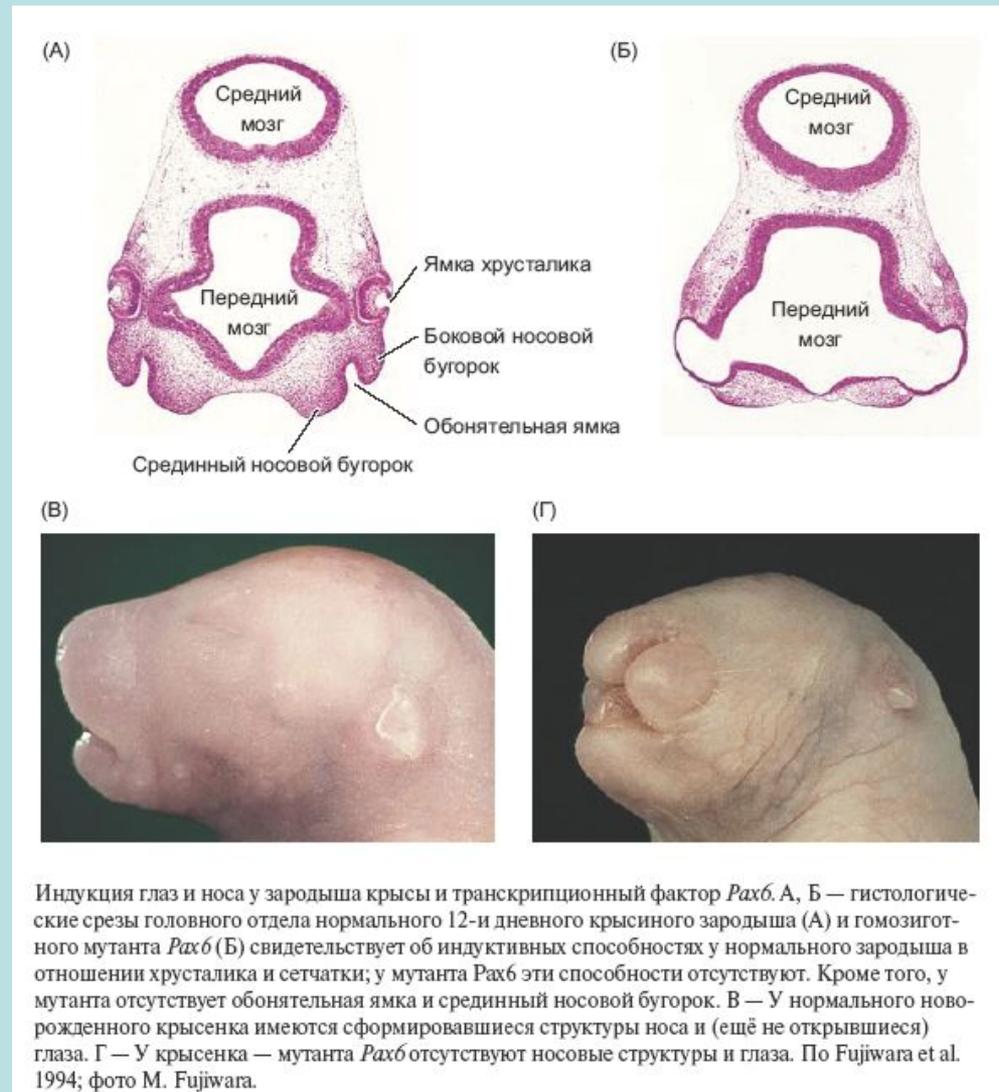
Региональная специфичность индукции. Когда клетки различных районов дермиса (мезенхимы) зародыша цыпленка, объединяли с эпидермисом (эпителием) одного и того же района, вид кожных структур, которые формировались из этого эпидермиса, зависел от источника мезенхимы (по Saunders 1980).

Пересадка клеток имеющих морфологические различия, но сходных по судьбе, у зародышей близкородственных видов позволяет проследить судьбу пересаженных клеток (перепёлка -курица)



Генетические маркёры как метки клеточных линий. А — Опыт с пересадкой участка 1-дневного зародыша перепела в тот же участок 1-дневного куриного зародыша. Б — Через несколько дней перепелиные клетки выявляются антителами на специфичные для перепела белки. Данная область 3-дневного зародыша образует клетки нервной трубки. В — Куриные и перепелиные клетки можно также различить по гетерохроматину ядер. Результат опыта тот же, что и в случае (А), но в качестве маркера использован гетерохроматин. Ядро клетки перепела имеет одно большое ядрышко (окрашено пурпурным цветом), в отличие от ядра куриного зародыша. По Darnell, Schoenwolf 1997 (фото авторов).

Участие транскрипционного фактора *Rax6* в индукции зрительных и назальных структур у зародыша крысы (Слева - норма, справа - гомозигота по мутантному *Rax6*)



Паттернинг - процесс, в котором из эмбриональных клеток устанавливается пространственно упорядоченная организация каких-либо тканей (**паттерн**). Паттерн имеет динамические характеристики.

Паттерн экспрессии гена - специфическая (пространственно-временная) картина экспрессии, выявляемая методами молекулярной биологии вдоль осей тела (или его частей) зародыша

Паттерн осевых структур (передне-задних, дорсо-вентральных) раннего зародыша - определяется паттернами экспрессии генов, специфичных для формирования осей.

Экспрессия гена *sonic hedgehog* в различных зачатках 3-х дневного куриного зародыша (иРНК)

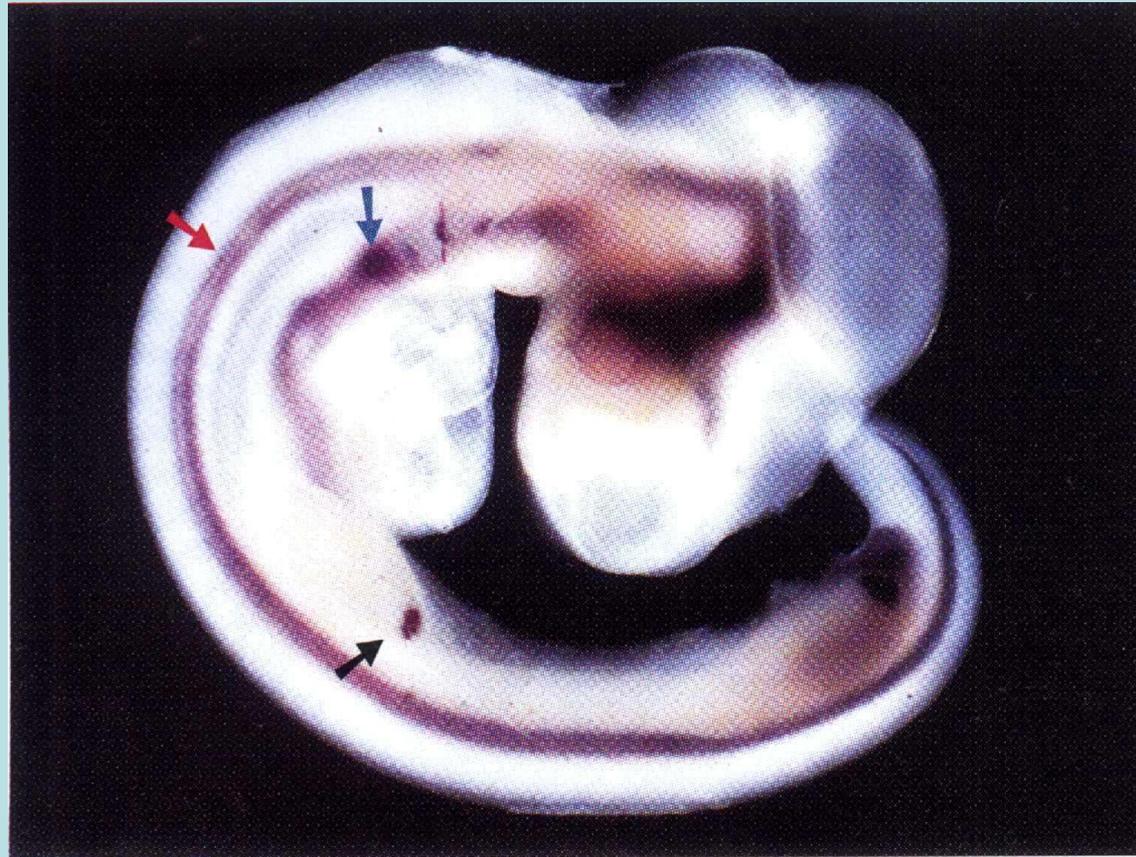


Figure 6.11

The *sonic hedgehog* gene is shown by in situ hybridization to be expressed in the 3-day embryonic chick nervous system (red arrow), gut (blue arrow), and limb bud (black arrow). (Photograph courtesy of C. Tabin.)

Экспрессия гена *Vg1* в вегетативной области ооцита *Xenopus laevis* (иРНК)

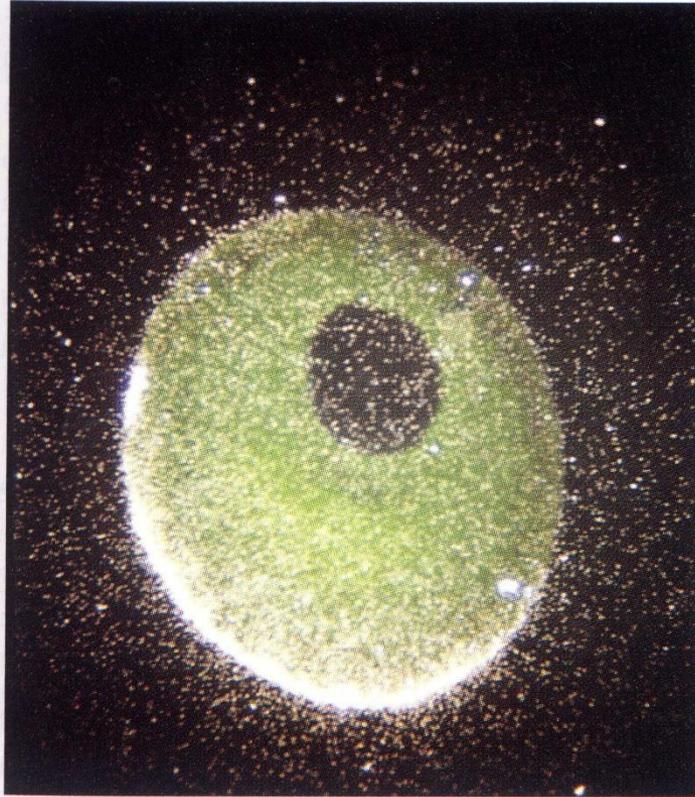


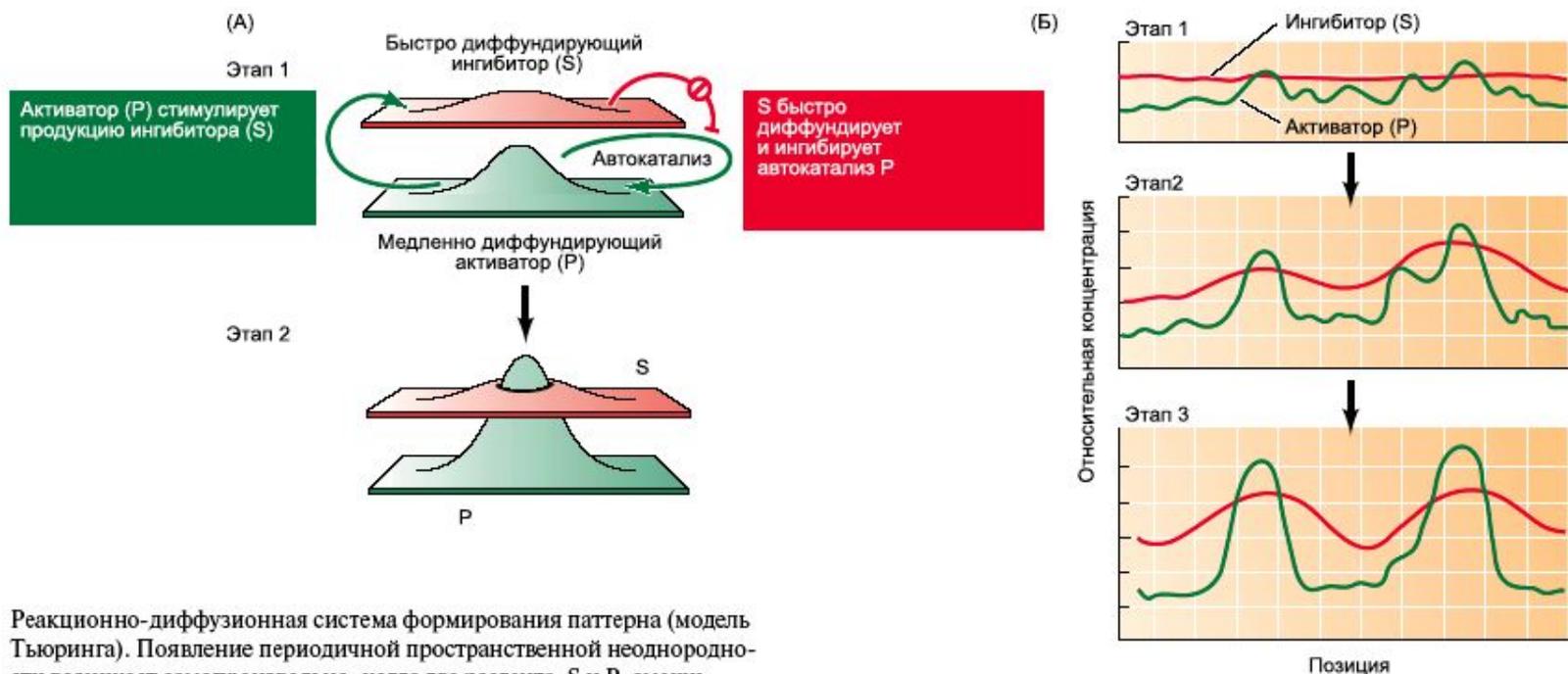
Figure 5.33

Localization of *Vg1* mRNA to the vegetal portion of the *Xenopus* oocyte. the white crescent at the bottom of the egg represents the tethered *Vg1* message. The black area is the haploid nucleus of the oocyte. At fertilization, the *Vg1* message is translated into an inactive protein. Moreover, if that protein is processed to its active form, it can deliver a TGF- β signal of the kind required for organizer formation. (Photograph courtesy of D. Melton.)

Паттернирование

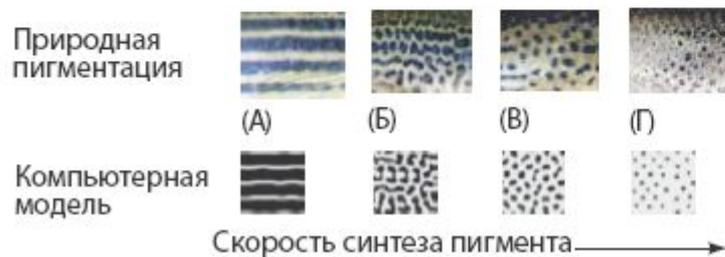
- Создание (установление) паттерна (динамических пространственных структур) может объясняться достаточно простыми причинами (например градиентами концентраций каких-либо веществ, химические свойства которых комплементарны друг другу)

Реакционно-диффузионная модель Тьюринга для объяснения формирования пространственной морфологической структуры (паттерна). Создание волн (периодических значений) концентраций веществ, распределённых в одном объеме и обладающих разными скоростями диффузии.



Реакционно-диффузионная система формирования паттерна (модель Тьюринга). Появление периодической пространственной неоднородности возникает самопроизвольно, когда два реагента, S и P, смешиваются, причём S ингибирует P, P катализирует синтез S, и P, а S диффундирует быстрее, чем P. А — Условия реакционно-диффузионной системы дают пик P и меньший пик S в тех же местах. Б — Изначально расположение реагентов случайно, их концентрации близки к среднему значению. Когда возрастает локальная концентрация P, он вызывает повышенный синтез S, который диффундирует, ингибируя новые пики P в области своего синтеза. В результате образуется серия пиков P («стоячие волны») с равными интервалами.

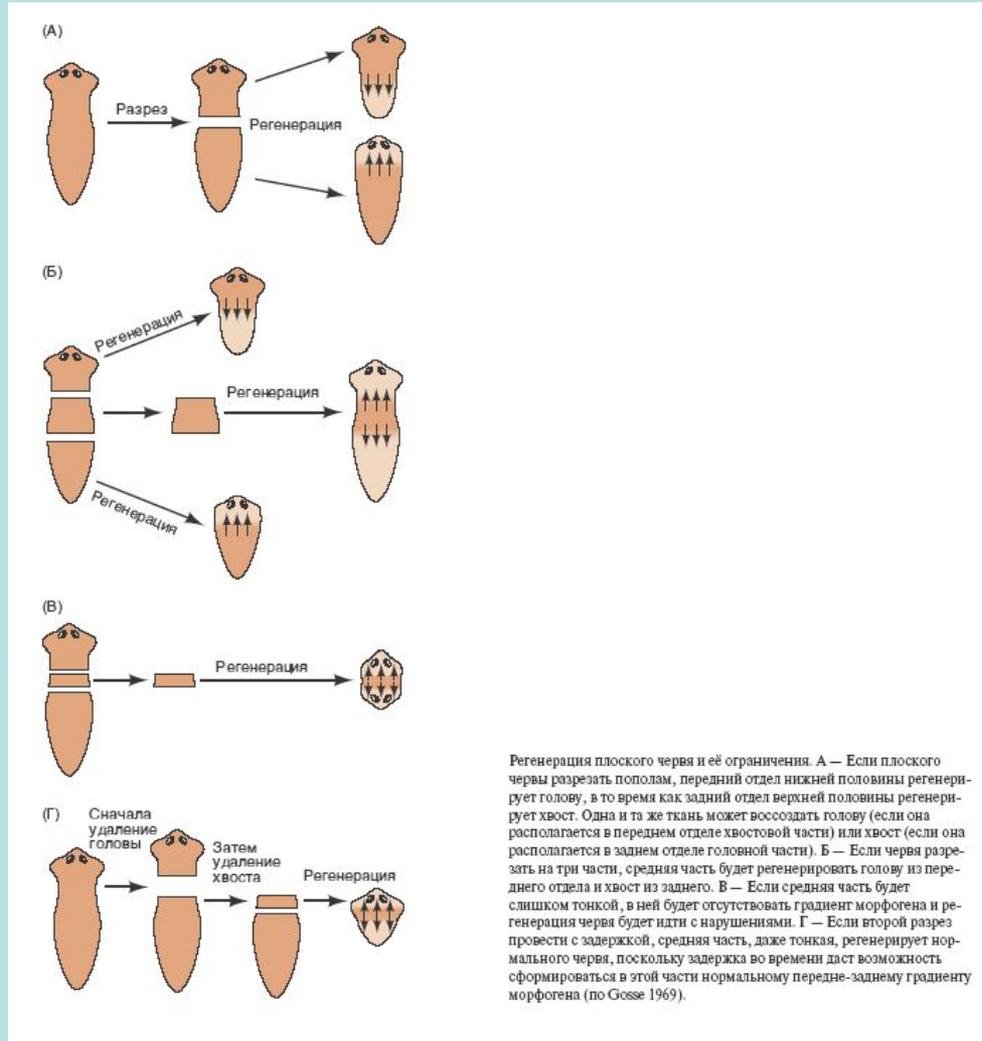
Компьютерное моделирование паттерна пигментации чешуи рыбки *Danio rerio* (с учётом реакционно-диффузионной модели) и его соответствие паттернам пигментации рыб дикого типа и аллельных вариантов гена *leopard*



Окраска полосатой (зебра) аквариумной рыбки *Danio rerio*, гомозиготной по: А — аллели дикого типа, и по Б–Г — трём разным мутантным аллелям гена *leopard*. Компьютерные модели окраски показаны в нижнем ряду. Изменение одного параметра в реакционно-диффузионном уравнении ведёт к изменению рисунка окраски. Если значение этого параметра увеличивать, полосы распадаются на пятна, которые уменьшаются и становятся менее частыми. По Asai et al. 1999; фото — S. Kondo.

- Одни клетки (развивающегося) многоклеточного организма могут влиять на судьбу других (соседних) клеток, секретировав во внеклеточное пространство растворимые (паракринные) молекулы, убывающие от своего источника по градиенту концентрации – морфогены.
- Морфогены – биологически активные молекулы, определяющие поведение (реакцию, судьбу) клеток, их воспринимающих, в зависимости от дозы (концентрации) морфогена в данном месте (области) зародыша многоклеточного.
- Концепция морфогенных градиентов используется для моделирования развития

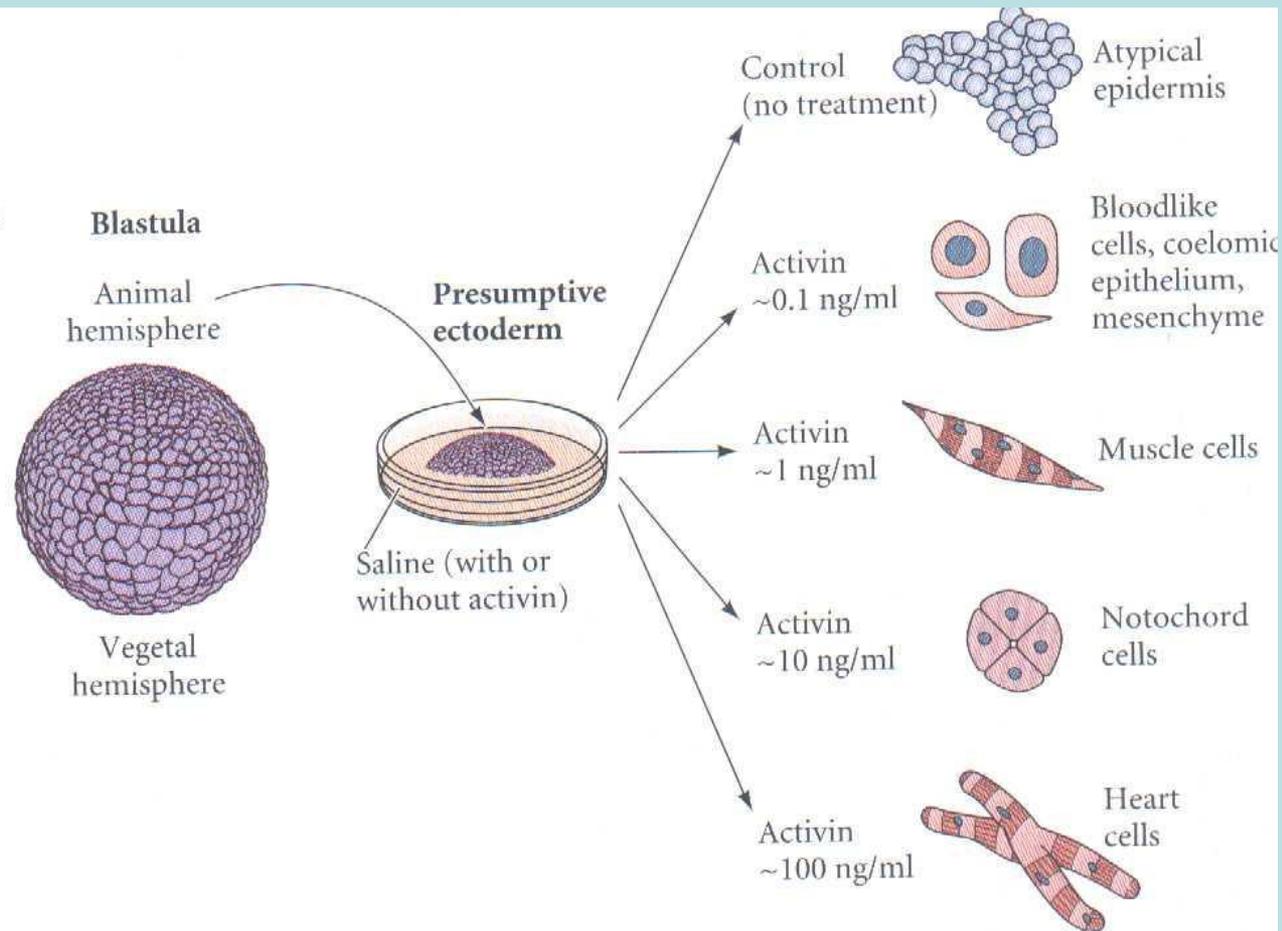
Возможности регенерации плоского червя (регенерация может быть обязана морфогенам, действующим вдоль продольной оси)



Варианты дифференцировки *in vitro* клеток анимальной шапочки бластулы шпорцевой лягушки *Xenopus laevis* под влиянием различных концентраций паракринного фактора вегетативного полюса - активина

Figure 3.20

Activin (or a closely related compound such as Nodal) is thought to be responsible for converting animal hemisphere cells into mesoderm. When animal cap cells were removed from *Xenopus* blastulae and placed in saline solutions containing activin, the activin conferred different fates on the cells at different concentrations. (After Fukui and Asashima 1994.)



Градиент активина при разных концентрациях индуцирует *in vitro* экспрессию различных генов в клетках анимальной шапочки *Xenopus sp.*

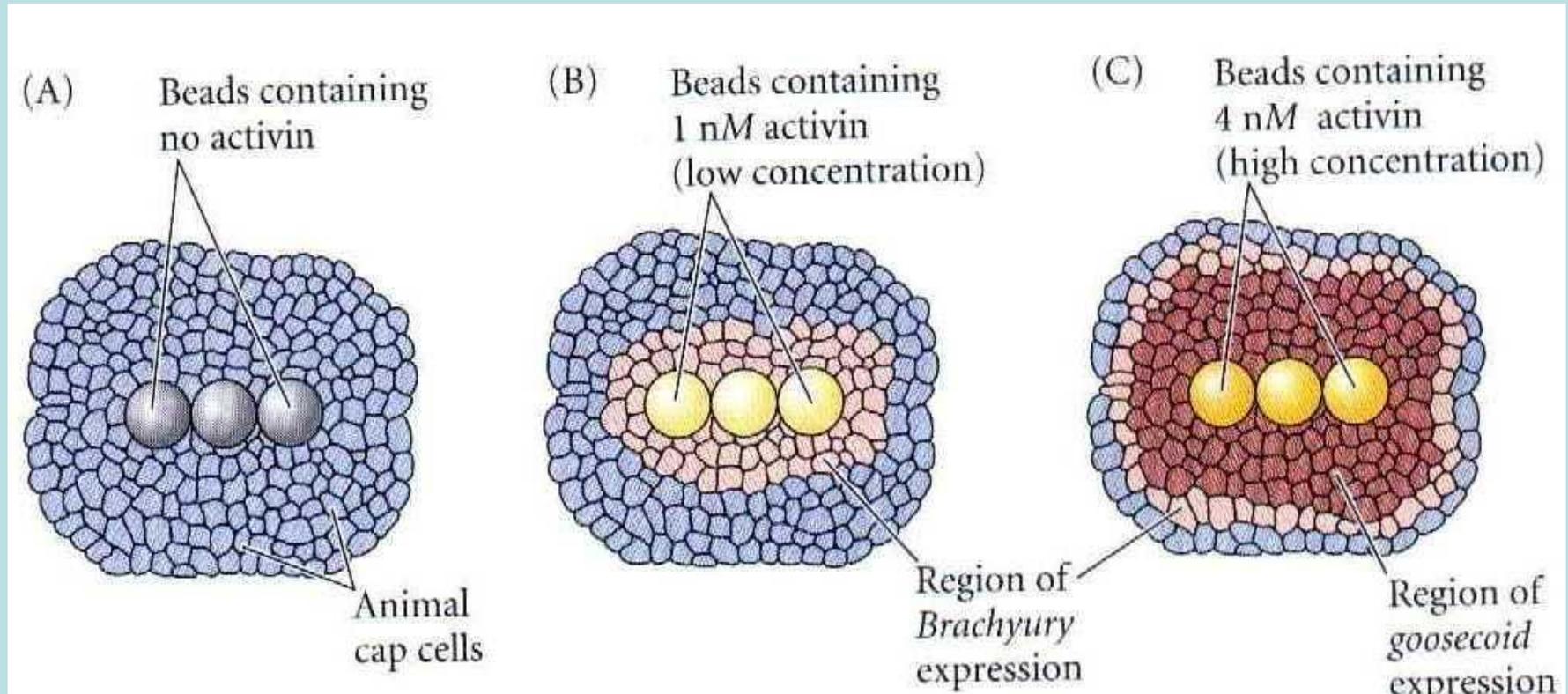


Figure 3.21

A gradient of activin causes different gene expression in *Xenopus* animal cap cells. The mRNAs from the *Brachyury* and *goosecoid* genes can be monitored by hybridization techniques that will be discussed in the next chapter. The cells containing these mRNAs appear darker than the cells not expressing them. Beads containing activin induce the expression (transcription of mRNA) of the *Brachyury* gene at distances removed from the beads. (A) Beads containing no activin did not elicit *Brachyury* gene expression. (B) Beads containing 1 nM activin elicited *Brachyury* expression near the beads. (C) Beads containing 4 nM activin elicited *Brachyury* gene expression several cell diameters away from the beads. However, *goosecoid* expression is seen where the concentration of activin is higher, near the source. Thus, it appears that *Brachyury* gene expression is induced at particular concentrations of activin, and that *goosecoid* is induced at higher concentrations of activin. (After Gurdon et al. 1994, 1995.)

Интерпретация градиента концентрации активина в клетках анимальной шапочки *Xenopus laevis* (в модельных экспериментах)

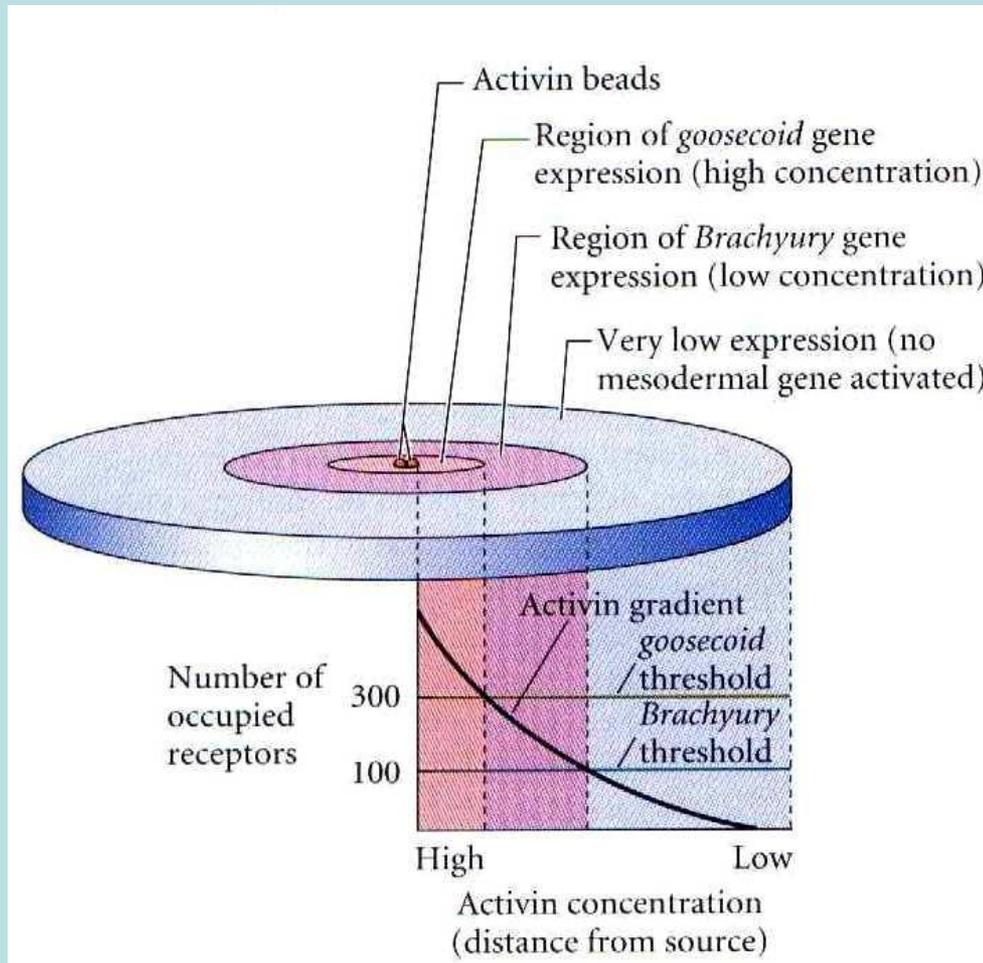


Figure 3.22

Interpretation of activin gradient by *Xenopus* animal cap cells. High concentrations of activin activate the *goosecoid* gene, while lower concentrations activate the *Brachyury* gene. This pattern correlates with the number of activin receptors occupied on the individual cells. A threshold value appears to exist that determines whether a cell will express *goosecoid*, *Brachyury*, or neither gene. (After Gurdon et al. 1998.)

Морфогенетическое поле зачатка конечности саламандры *Ambystoma maculatum*

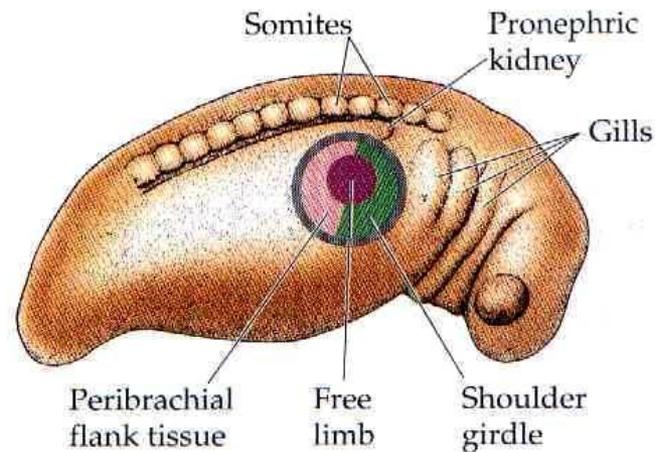


Figure 3.23

Prospective forelimb field of the salamander *Ambystoma maculatum*. The central area contains cells destined to form the limb per se (the free limb). The cells surrounding the free limb give rise to the peribrachial flank tissue and the shoulder girdle. The ring of cells outside these regions usually is not included the limb, but can form a limb if the more central tissues are extirpated. (After Stocum and Fallon 1983.)

Морфогенетическое поле (МП) может быть определено как группа клеток, чье расположение и назначение задано в пределах одних и тех же границ ((Weiss, 1939, Wolpert, 1977)).

Судьба клеток в МП жестко определена. Каждое конкретное МП клеток отвечает за образование конкретного органа, даже если эту группу клеток трансплантировать в различные части зародыша. Судьбы отдельных клеток внутри поля зафиксированы не столь жестко, так что они могут в известных пределах менять назначение, восполняя функции утраченных из МП клеток (примеры: МП конечности, сердца, глаза позвоночных, имагинальных дисков насекомых).

Роль позиционной информации в морфогенезе на примере модели
“французского (трёхцветного) флага” (L. Wolpert).
Интерпретация аналоговой (позиционной) информации в дискретную.
Градиент концентрации морфогена.
Морфогенетическое поле.

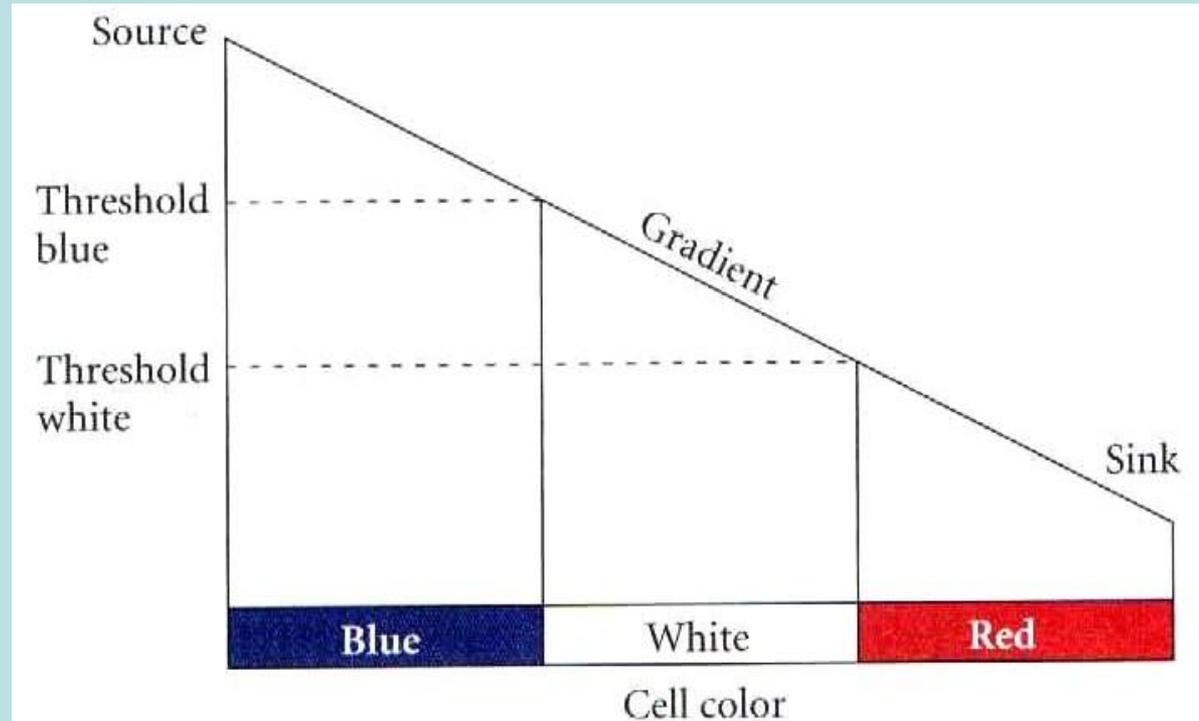
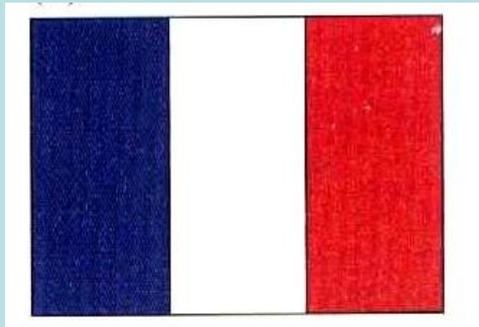
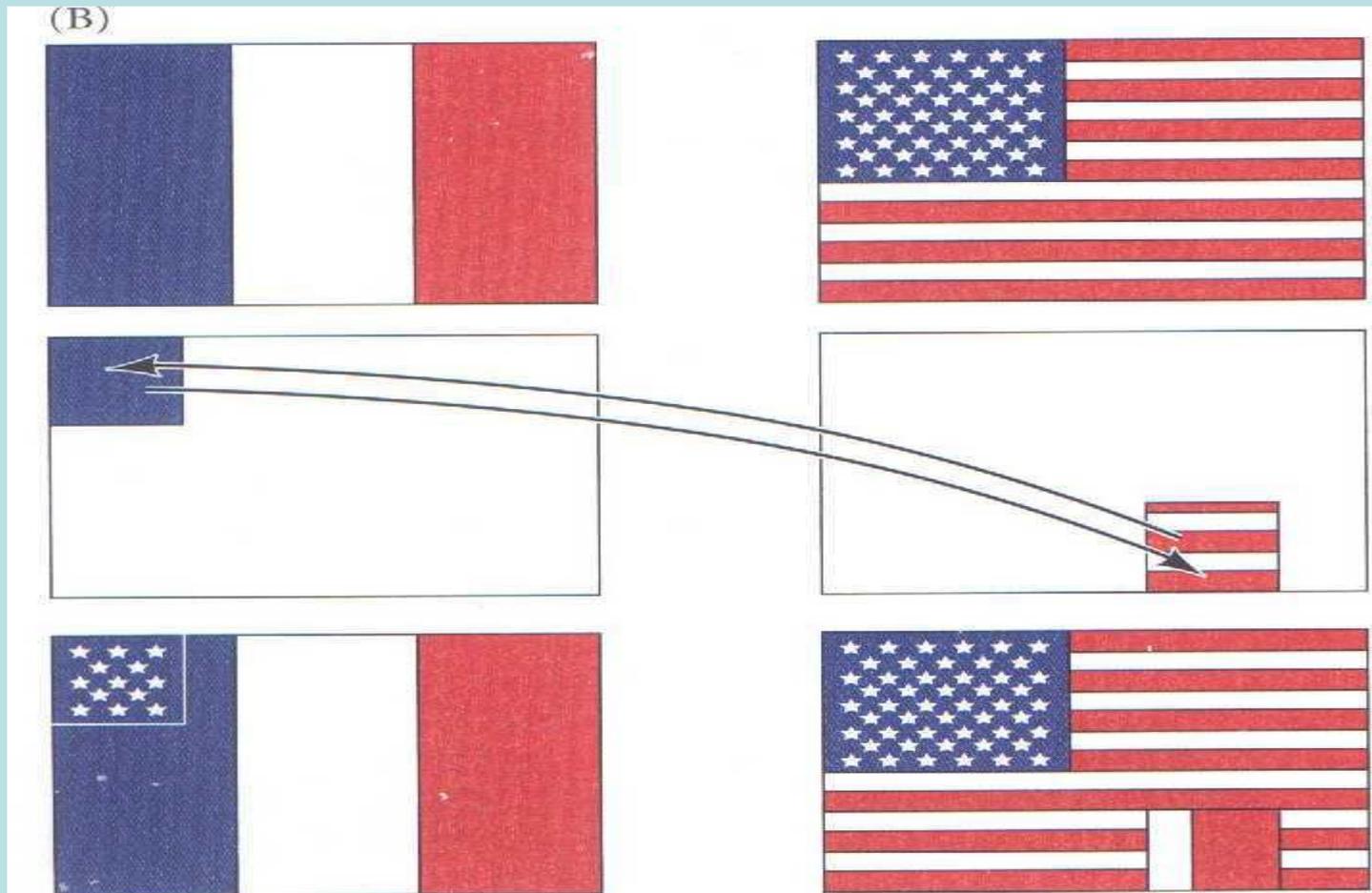


Figure 3.19
The French flag analogy for the operation of a gradient of positional information. (A) In this model, positional information is delivered by a gradient of a diffusible morphogen from a source to a sink. The thresholds indicated on the left are cellular properties that enable the gradient to be interpreted. For example, cells become blue at one concentration of the morphogen, but as the concentration declines below a certain threshold, cells become white. Where the concentration falls below another threshold, cells become red. The result is a pattern of three colors.

Если презумптивные клетки из МП ноги *Drosophila* перенести в МП антенны (апикальной части предполагаемой антенны), они способны воспринимать позиционную информацию по месту своей новой локализации, хотя и сохраняют свое исходное предопределение (формируют только коготок)



Развитие многоклеточных организмов происходит в соответствии с двумя парадигмами:

- Дифференциальная активность генов
- Избирательные межклеточные взаимодействия

Дифференциальная экспрессия генов

Экспрессия гена - реализация генетической информации, закодированной в гене. Экспрессия происходит последовательно на иерархически связанных уровнях: на уровне транскрипции, пост-транскрипционного созревания, транспорта иРНК из ядра в цитоплазму, на пре-трансляционном, трансляционном уровнях, а также в ходе пост-синтетической модификации новосинтезированных белков и т.п.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ

В основе дифференциальной активности генов на уровне транскрипции лежат **обратимые (эпигеномные) изменения** отдельных участков хроматина с сохранением непрерывной структуры (соответствуют эпигенетической изменчивости генома): конденсация, деконденсация хроматина, метилирование ДНК), а также **необратимые изменения** участков хроматина, которые могут быть связаны с частичной перестройкой структуры генома.

Онтогенетическая стабильность генома (эквивалентность клеточных геномов в онтогенезе) - фундаментальная характеристика половых и соматических клеток большинства многоклеточных животных в ходе онтогенеза

Цитологические, генетические, эмбриологические и молекулярно-биологические свидетельства стабильности (эквивалентности) генома в клетках различных типов тканей и органов. Клонирование организмов как доказательство эквивалентности клеточных генотипов в онтогенезе (пересадка ядер в энуклеированные ооциты земноводных, клонирование овец, телят, мышей и т.п.).

Явления онтогенетической **нестабильности** генома в соматических клетках ряда животных как результат **геномных перестроек** соматических клеток.

Диминуция хроматина у паразитирующих нематод и некоторых насекомых в соматических клетках.

Политения.

Амплификация рибосомных (ядрышковых) генов

Реорганизация ДНК в ходе образования генов иммуноглобулинов в В-лимфоцитах и клеточных рецепторов в Т-лимфоцитах (транслокации хромосом в ходе онтогенеза как причины возникновения ряда опухолей).

Политенные хромосомы слюнных желёз личинки *Drosophila melanogaster* (дрозофилы)

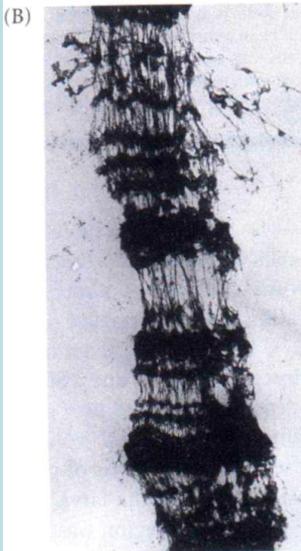


Figure 4.13

Polytene chromosomes. (A) Polytene chromosomes from the salivary gland cells of *Drosophila melanogaster*. The four chromosomes are connected at their centromere regions, forming a dense chromocenter (arrowhead). The DNA has been stained red with propidium iodide stain. The yellow stain represents the binding of a particular protein to the DNA. This protein is involved in compartmentalizing the regions of the chromosome so that the activation of one gene does not cause the activation of its neighbors. (B) Electron micrograph of a small region of a *Drosophila* polytene chromosome. The bands (dark) are highly condensed compared with the interband (lighter) regions. (C) Hybridization of a yolk protein mRNA with the polytene chromosome of a larval *Drosophila* salivary gland. The dark grains (arrow) show where the radioactive yolk protein message has bound to the chromosomes. Note that the gene for the yolk protein is present in the salivary gland chromosomes, even though yolk protein is not synthesized there. (A courtesy of U. K. Laemmli; B from Burkholder 1976, courtesy of G. D. Burkholder; C from Barnett et al. 1980; photograph courtesy of P. C. Wensink.)

Участие транскрипционного фактора Pax6 в индукции оптических и назальных структур у зародыша крысы (Слева - норма, справа - гомозигота по мутантному Pax6)

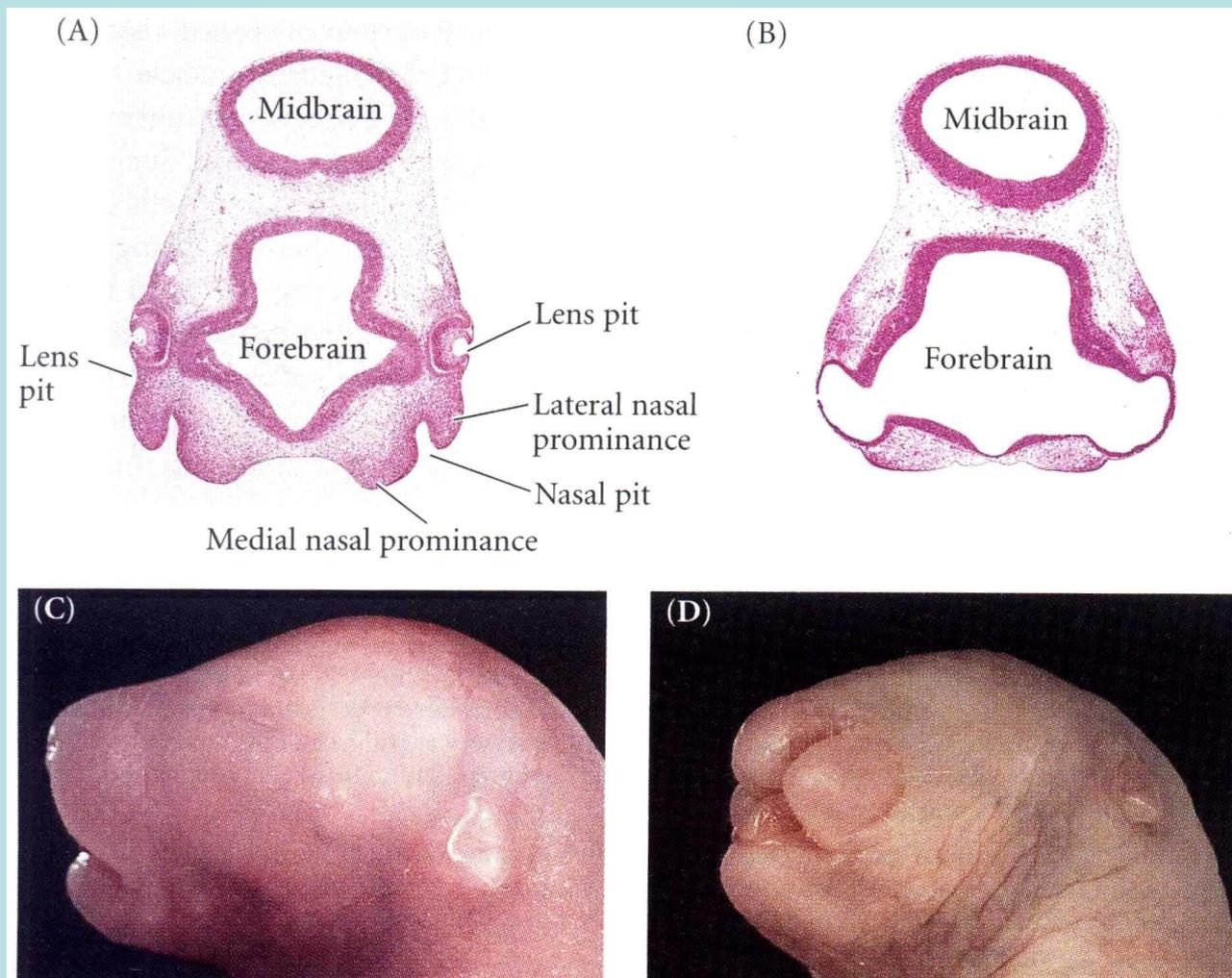


Figure 6.2
Induction of optic and nasal structures by Pax6 in the rat embryo. (A, B) Histology of wild-type (A) and homozygous Pax6 mutant (B) embryos at day 12 of gestation shows induction of lenses and retinal development in the wild-type embryo, but neither lens nor retina in the mutant. Similarly, neither the nasal pit nor the medial nasal prominence is induced in the mutant rats. (C) Newborn wild-type rats show prominent nose as well as (closed) eyes. (D) Newborn Pax6 mutant rats show neither eyes nor nose. (From Fujiwara et al. 1994; photographs courtesy of M. Fujiwara.)

Множественные 5' регуляторные участки (энхансеры) гена *Pax6* мыши (позволяют гену экспрессироваться в разных тканях и органах)

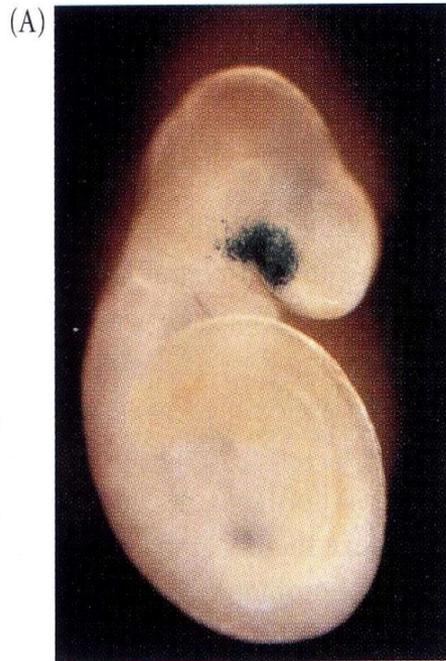
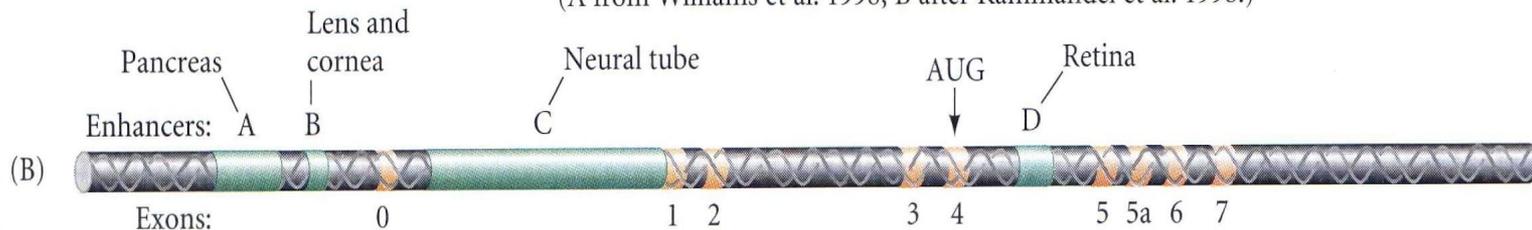


Figure 5.15

Regulatory regions of the mouse *Pax6* gene. (A) A sequence from the upstream enhancer of the murine *Pax6* gene directs the expression of the *lacZ* reporter transgene in the surface ectoderm overlying the optic cup, as shown by the dark staining in this area. (B) Map of the enhancer sites of the murine *Pax6* gene, based on reporter gene studies. There are two major promoters (in exons 0 and 1, respectively) initiating transcription of the same RNA, and the translation initiation codon is in exon 4. (Exon 5a is an alternatively spliced exon, discussed in the text.) Regions A–D are enhancers that activate the *Pax6* gene in the pancreas, lens, neural tube, and retina, respectively. The B region expression pattern is shown in (A). (A from Williams et al. 1998; B after Kammandel et al. 1998.)



Сайленсер NRSE ограничивает районы экспрессии гена *L1* в зародыше мыши, позволяя ему экспрессироваться только в клетках нервной системы

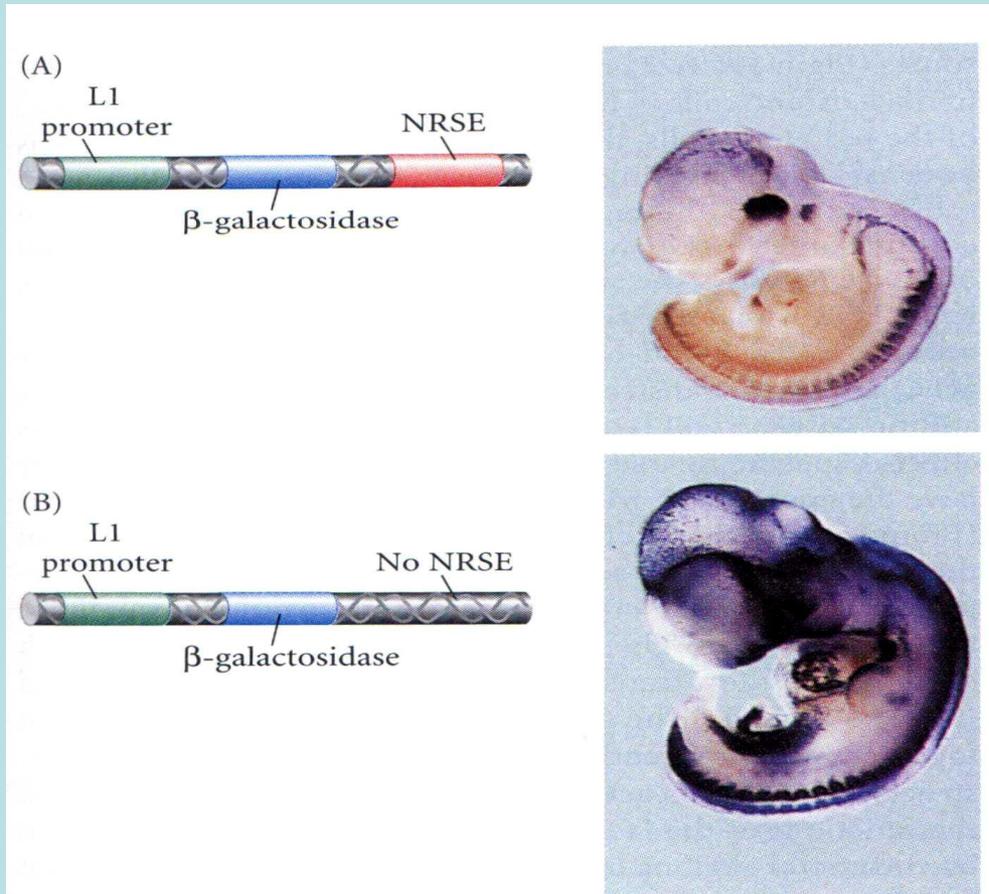


Figure 5.17

Analysis of β -galactosidase staining patterns in 11.5-day embryonic mice containing (A) a transgene composed of the *L1* promoter, a portion of the *L1* gene, and a bacterial *lacZ* gene fused to the second exon (which contains the NRSE region), or (B) a similar transgene, but lacking the NRSE sequence. The dark areas reveal the presence of β -galactosidase (the *lacZ* product). (From Kallunki et al. 1997.)

LCR и кластерные энхансеры. Организация генов семейств альфа и бета глобинов в соответствующие кластеры: смена эмбриональных форм β -глобинов на более зрелые путём последовательных переключений активностей соответствующих генов под контролем LCR кластера β -глобиновых генов в ходе пренатального развития человека

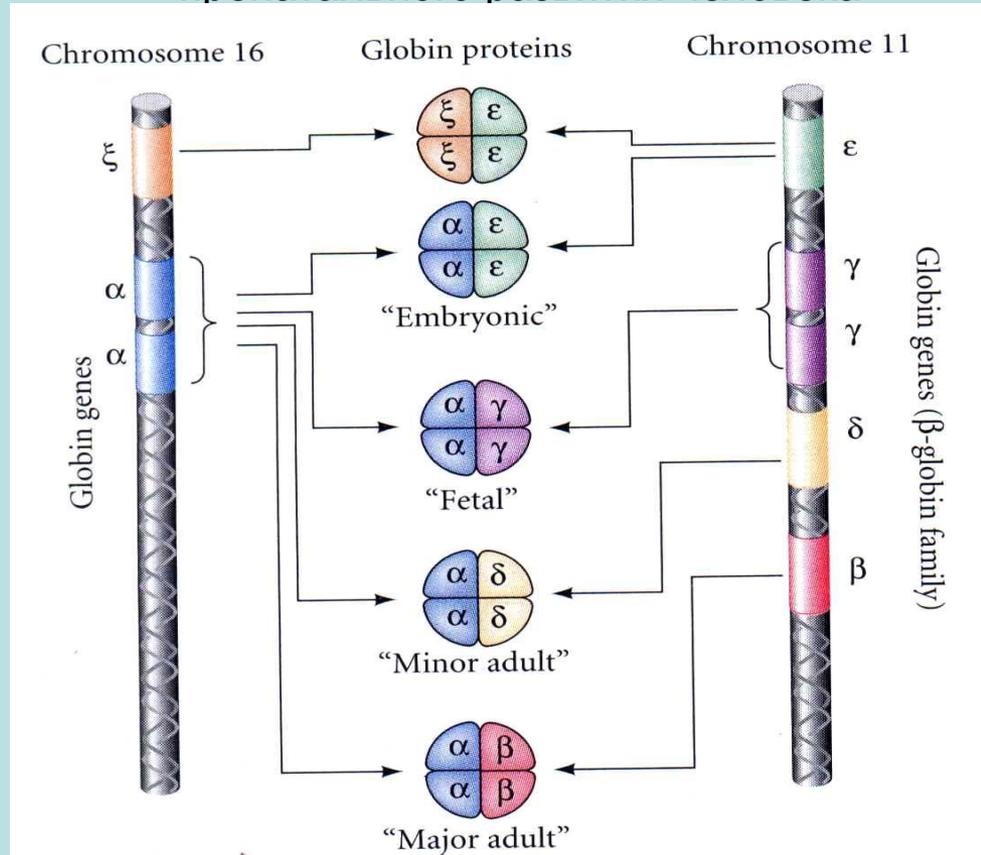


Figure 5.19

Diagram of the human β -globin family of genes on chromosome 11. The erythroid-specific LCR region is located 6 to 22 kilobases upstream of the ϵ -globin gene. The five DNase I-hypersensitive sites within this region are marked by arrows. Downstream from the ϵ -globin (embryonic) gene are two nearly identical γ -globin (fetal) genes. These are followed by the adult δ - and β -globin genes.

Изменение типов полипептидных цепей глобинов в молекуле гемоглобина в зависимости от локализации эритропоэза в пре- и постнатальном развитии человека

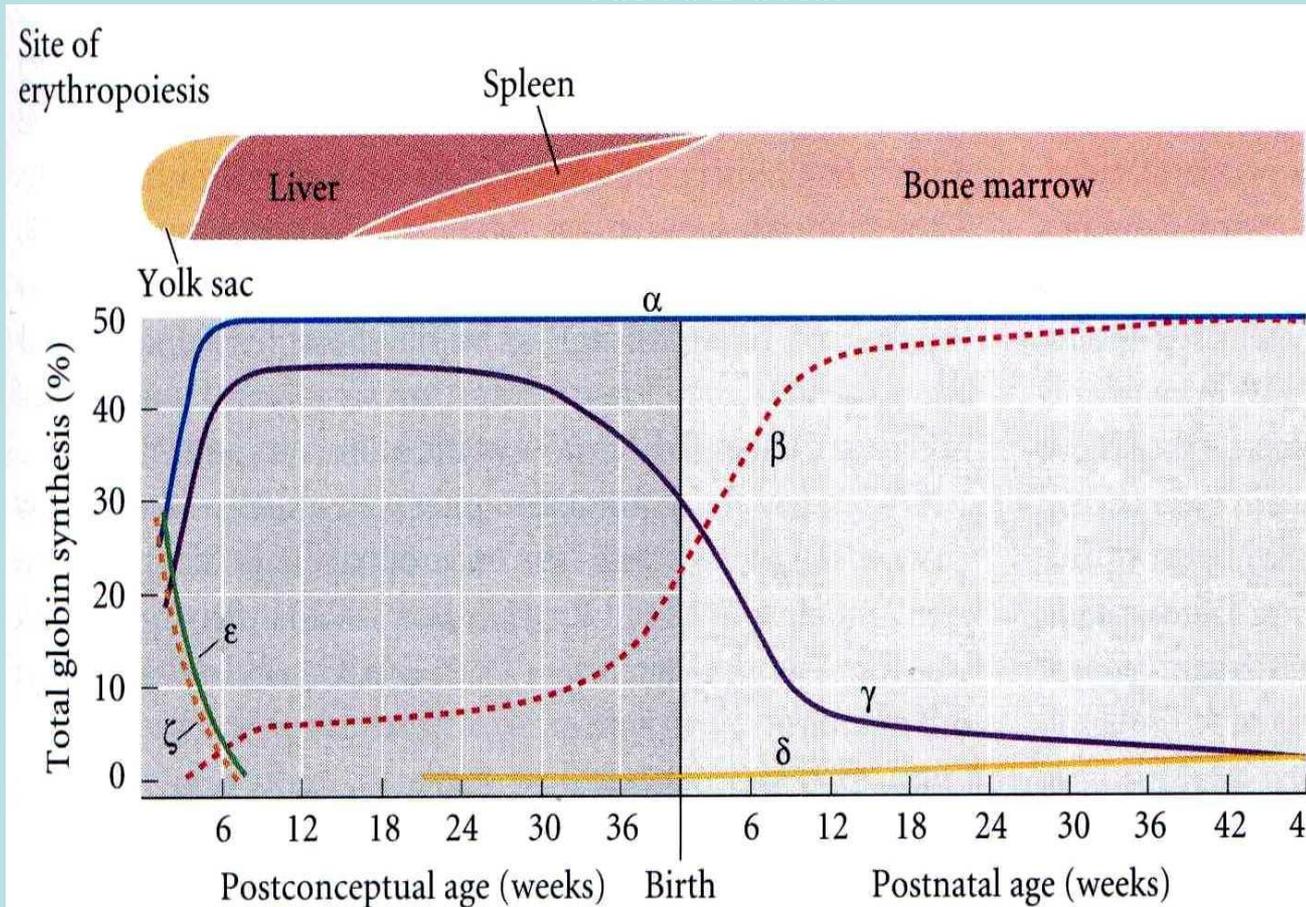
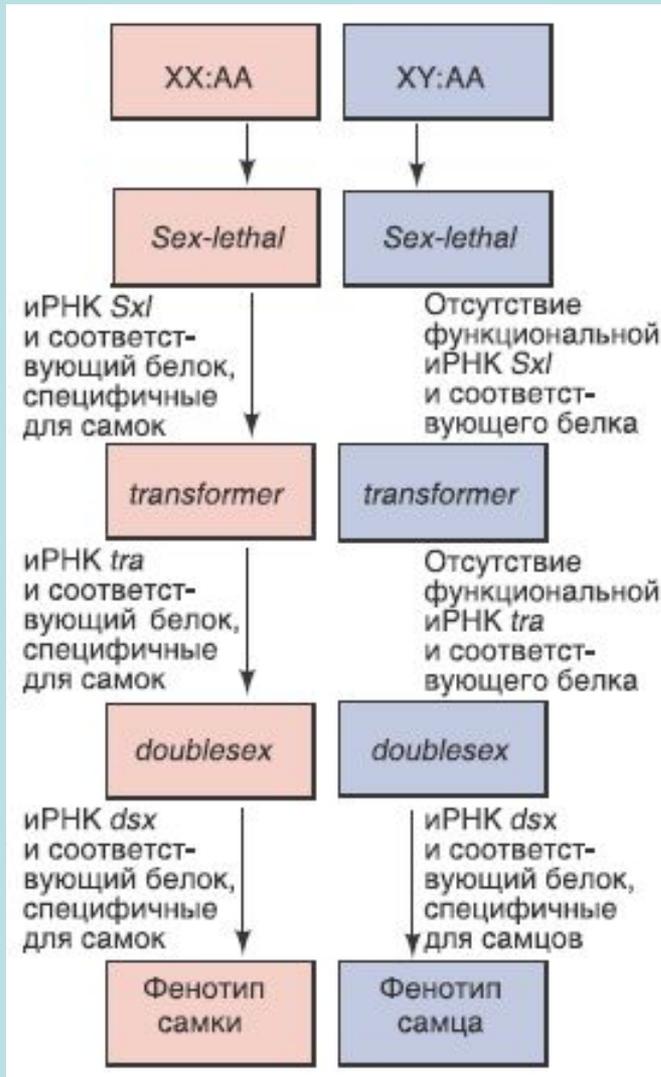


Figure 5.18

Percentages of hemoglobin chain types as a function of human developmental stage. (After Karlsson and Nieuhaus 1985.)

Детерминация пола у дрозофилы. Альтернативный сплайсинг пре-иРНК гена *sex-lethal* приводит к альтернативному сплайсингу пре-иРНК последовательно генов *tra* и *dsx* и, в конечном счёте, к однозначному определению пола



Детерминация пола у дрозофилы. На упрощенной схеме показано, как отношение числа X-хромосом к числу наборов аутосом контролирует работу гена *Sex-lethal*. Если ген *Sxl* активен (в клетках самок), то его белковый продукт обеспечивает нормальное процессирование иРНК *transformer*, которая транслируется в функционально активный белок Transformer. В присутствии функционально активного белка Transformer ядерный транскрипт гена *doublesex*, процессируется в иРНК, транслирующуюся в белок, специфичный для самок. Белок Doublesex самок — транскрипционный фактор, ведущий к образованию у животного фенотипа самки. Если белковый продукт гена *tra* дефектен (то есть ген *Sex-lethal* не активен), ядерный транскрипт *doublesex* сплайсируется альтернативно, что приводит, в итоге, к образованию изоформы белка Doublesex. Это тоже транскрипционный фактор и его функционирование определяет у животного фенотип самца.

Регуляция экспрессии гена “материнского эффекта” на уровне трансляции в ооците мыши. Инактивация иРНК путём редукции 3'-poly(A) (деаденилированием)

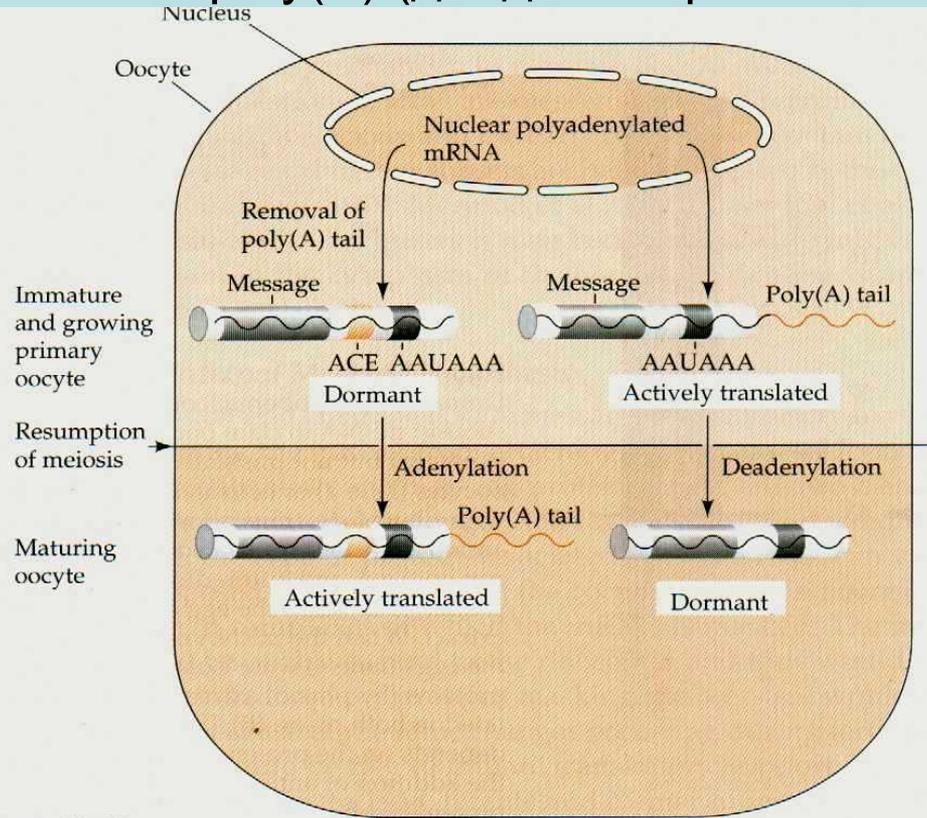


Figure 12.20

Model for the translational regulation of oocyte mRNAs in the mouse. Those mRNAs to be used in oocyte metabolism have polyadenylation sequences in their 3' UTRs and retain their poly(A) tails. These mRNAs are translated until meiotic maturation (just prior to ovulation), when they lose their poly(A) tails. Those mRNAs that remain translationally dormant until meiotic maturation have cytoplasmic polyadenylation elements (CPEs) as well as the polyadenylation sequences, and they lose their poly(A) tails in the cytoplasm of the immature oocyte. When meiotic maturation begins, the tails are restored and translation of these messages is initiated.

Запасение различных иРНК в ооците и их трансляция после оплодотворения (гены “материнского эффекта”)

Некоторые иРНК, хранящиеся в цитоплазме ооцита и транслирующиеся при оплодотворении

иРНК	Функции	Организмы
Циклины	Регуляция клеточного деления	Морской ёж, морская звезда, моллюск, лягушка
Актин	Движение и сокращение клеток	Морская звезда, мышь
Тубулин	Образование митотического веретена, ресничек, жгутиков	Моллюск, мышь
Малая субъединица рибонуклеотидредуктазы	Синтез ДНК	Морской ёж, морская звезда, моллюск
Гипоксантинфосфорибозилтрансфераза	Синтез пуринов	Мышь
Vgl	Детерминация мезодермы (?)	Лягушка
Гистоны	Образование хроматина	Морской еж, моллюск, лягушка
Кадгерины	Адгезия бластомеров	Лягушка
Металлопротеиназы	Импантация в матку	Мышь
Ростовые факторы	Рост клеток, рост клеток матки (?)	Мышь
Детерминации пола фактора FEM-3	Формирование спермиев	<i>C. elegans</i>
Продукты гена PAR	Сегрегация морфогенетических детерминант	<i>C. elegans</i>
Морфоген SKN-1	Детерминация судьбы бластомеров	<i>C. elegans</i>
Морфоген Hunchback	Детерминация передней части зародыша	Дрозофила
Морфоген Caudal	Детерминация задней части зародыша	Дрозофила
Морфоген Bicoid	Детерминация передней части	Дрозофила
Морфоген Nanos	Детерминация задней части зародыша	Дрозофила
Морфоген GLP-1	Детерминация передней части зародыша	<i>C. elegans</i>
Белок Germ cell-less	Детерминации половых клеток	Дрозофила
Белок Oskar	Локализация половых клеток	Дрозофила
Орнитинтранскарбамиллаза	Цикл мочевины	Лягушка
Фактор элонгации Ia	Синтез белка	Лягушка
Рибосомальные белки	Синтез белка	Лягушка, дрозофила

Поддержание концентрации внутриклеточного Fe
 координированной регуляцией трансляции иРНК ферритина и
 рецептора трансферрина с использованием специфического
 сайта IRE, локализованного соответственно в 5'- и 3'-концах
 этих иРНК

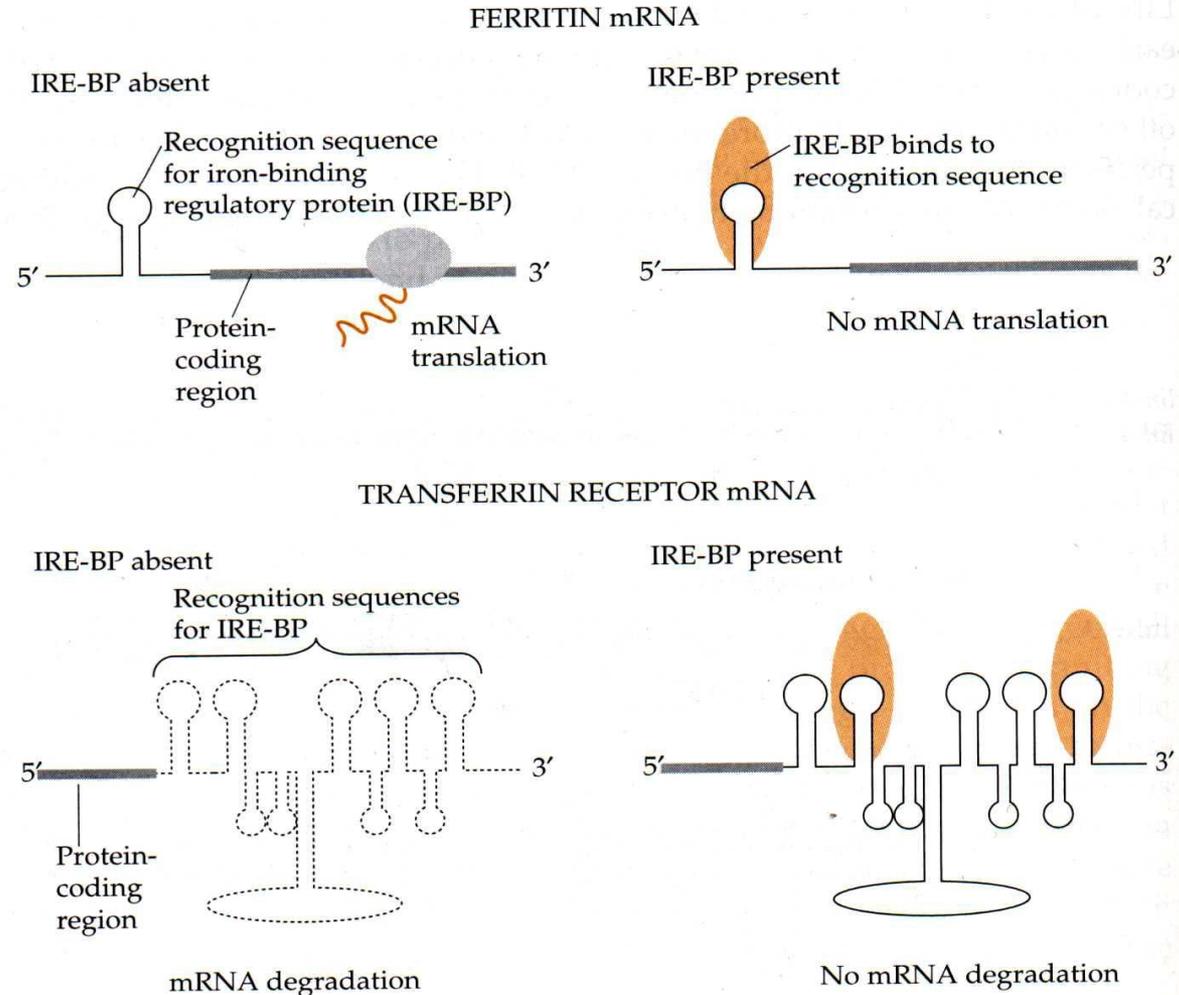
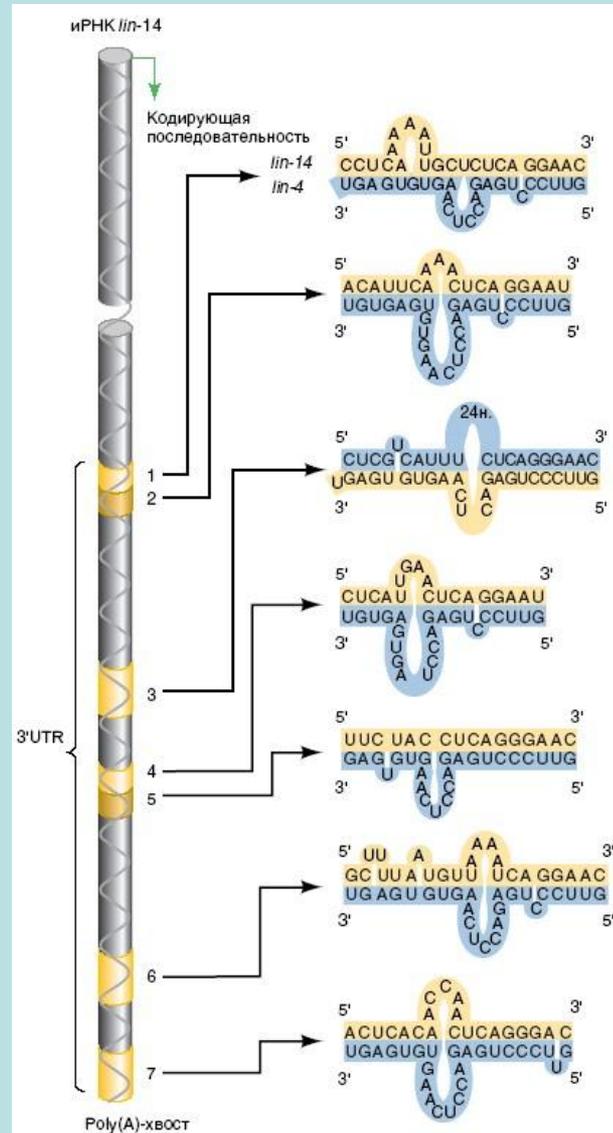


Figure 12.28

Coordinate and opposite translational regulation of ferritin and the transferrin receptor. Both messages contain regions that are recognized by an iron-binding regulatory protein (IRE-BP). In the absence of intracellular iron, this protein binds to these messages, inhibiting the translation of ferritin mRNA and stabilizing the mRNA for the transferrin receptor. (After Klausner and Harford, 1989.)

Регуляция трансляции РНК *lin 14* нематоды *C. elegans* с помощью микроРНК *lin 4*



Образование и функционирование микроРНК у нематоды

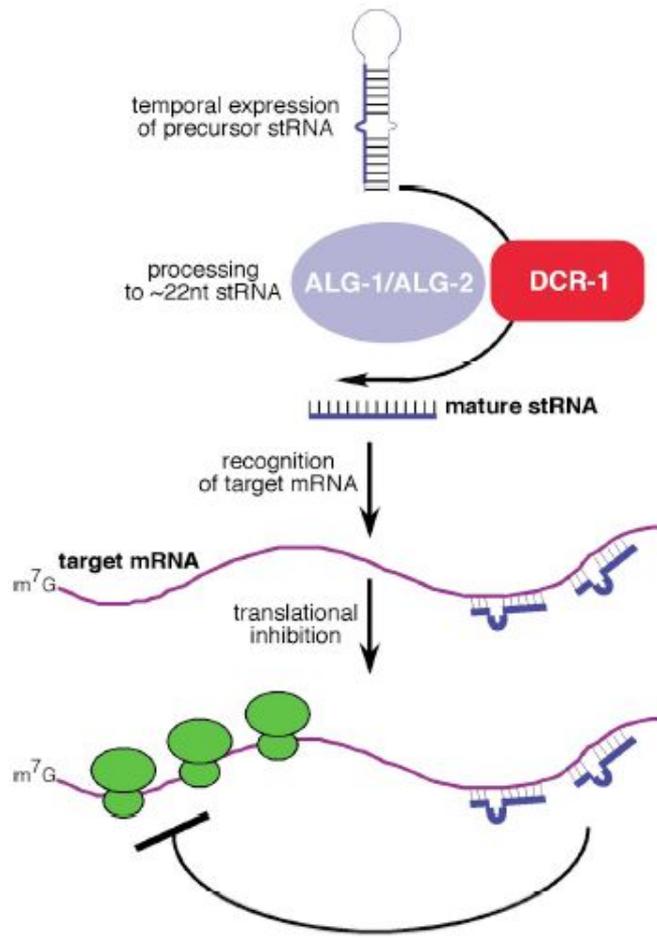


Figure 2 Expression, processing and function of stRNAs in *C. elegans*. The *lin-4* and *let-7* stRNAs are expressed as ~70 nt precursors (Grishok et al. 2001, Lee et al. 1993) at precise times in development (Lee et al. 1993, Reinhart et al. 2000). Efficient processing to the ~22 nt forms requires the RNase Dicer (Grishok et al. 2001, Ketting et al. 2001) and ALG-1/ALG-2 (Grishok et al. 2001), members of the PIWI/PAZ family of proteins. The stRNAs recognize their target mRNAs via complementary sequences in 3'UTRs (Ha et al. 1996, Lee et al. 1993, Moss et al. 1997, Reinhart et al. 2000, Slack et al. 2000, Wightman et al. 1993). Negative regulation of gene expression by stRNAs acts at the translational level (Olsen & Ambros 1999, Wightman et al. 1993).

Регуляция прохождения линек *C. elegans* микроРНК

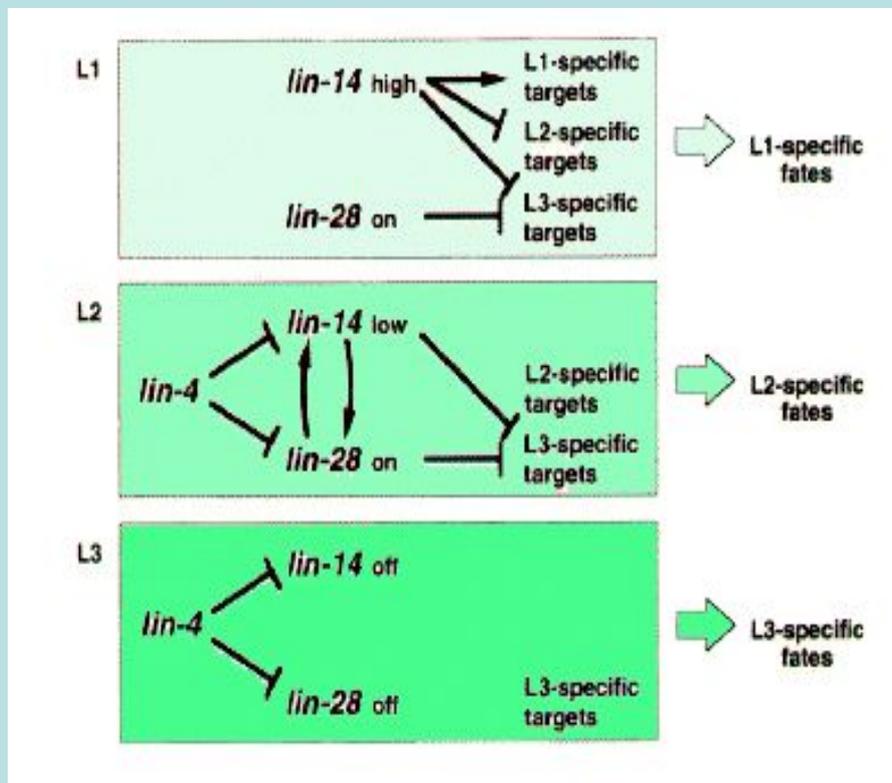
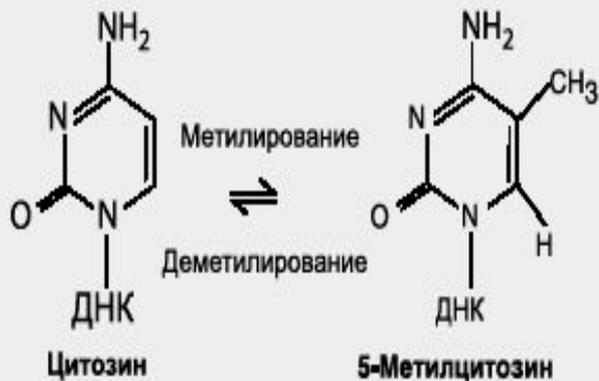


Figure 1 Model for the activity of heterochronic genes in mediating the succession of the first three larval stages:
In L1, *lin-4* is not active. LIN-14 is made in large amounts and activates the L1-specific target genes. It also represses the expression of those proteins associated with L2 and L3 stages. At the same time, *lin-28* is also active, and it helps repress the expression of L3-specific proteins.
In L2, the *lin-4* gene has become active. Both LIN-14 and LIN-28 proteins are downregulated; but they are kept active at a low level by their mutual interactions. High levels of LIN-14 are needed for L1-specific genes to be expressed, so the L1-specific proteins are not made. The low levels of LIN-14 do not appear to be sufficient to repress the L2-specific gene products, so these become synthesized. LIN-14 and LIN-28 together are able to keep the L3-specific proteins from being made. (It is not yet known if both LIN-14 and LIN-28 are needed or if one could suffice).
In L3, the *lin-4* gene has repressed the translation of both *lin-14* and *lin-28* messages. This enables the L3-specific protein to be made. (After Moss et al., 1997).

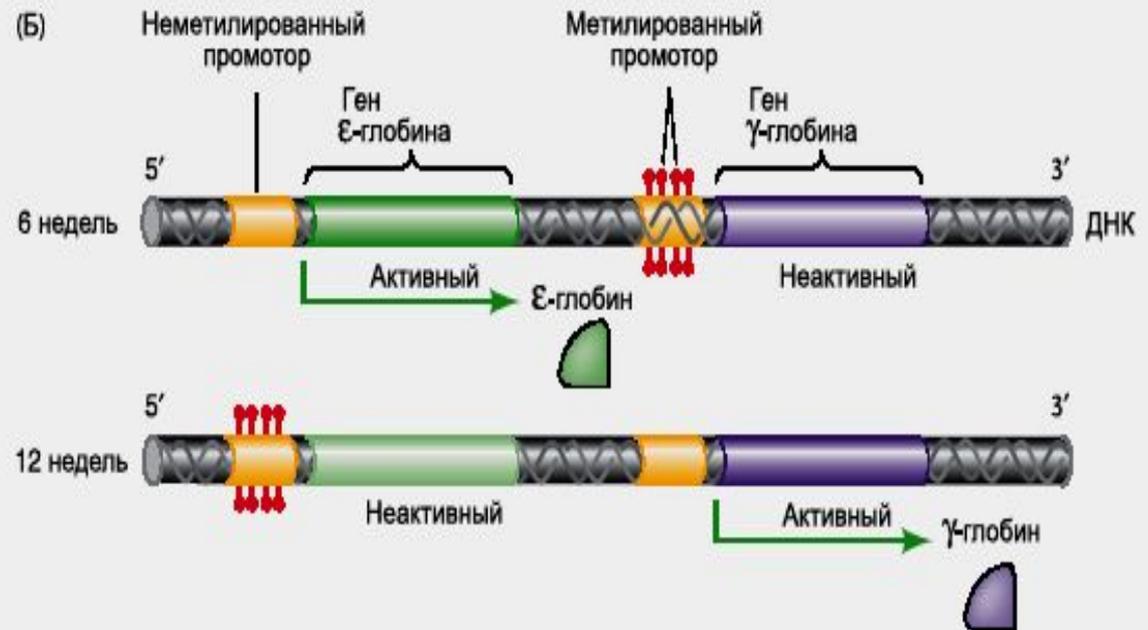
Регуляция экспрессии генов метилированием участков промотора

Метилирование глобиновых генов в эмбриональных клетках крови человека. А — Структура 5-метилцитозина. Б — Активность генов β -глобинового семейства человека обратно пропорциональна степени метилирования их промоторов (по Mavilio et al. 1983).

(А)

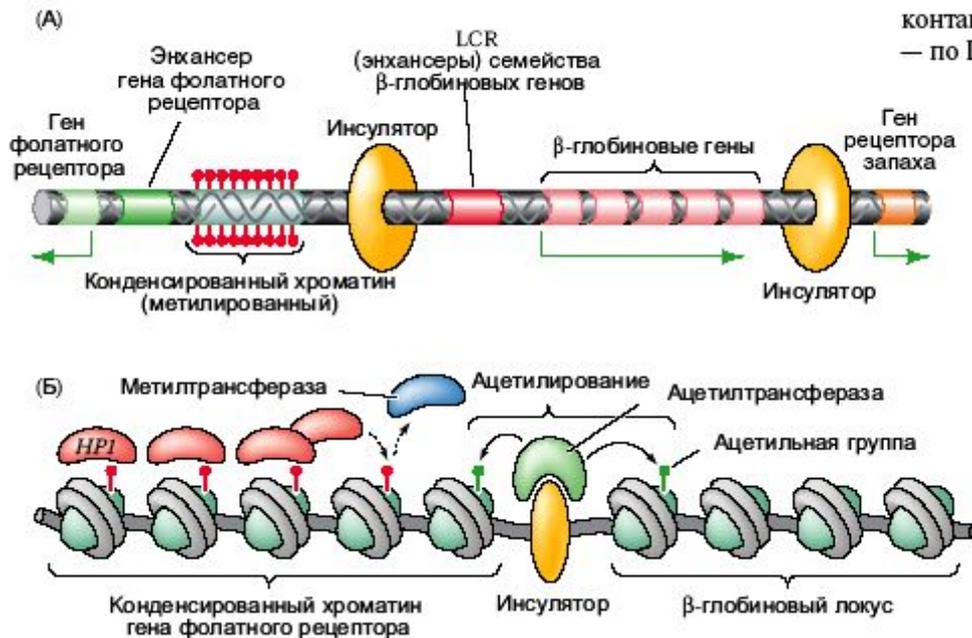


(Б)



Инсуляторы, предполагаемый механизм действия

Инсуляторы. А — Инсуляторы, фланкирующие кластер генов куриных β -глобинов, предотвращают распространение действия β -глобиновых энхансеров на соседние гены: гена фолатного рецептора и гена обонятельного рецептора. Б — В красных кровяных клетках развивающегося организма ген фолатного рецептора находится в районе высоко конденсированного хроматина, в него входят гистоны H3, в хвостах которых аминокислотный остаток лизин-9 метилирован. Предполагают, что инсулятор β -глобинов блокирует распространение метилирования гистонов из соседних районов на локус глобиновых генов, стимулируя ацетилирование гистонов этого локуса ацетилтрансферазой. Это предотвращает метилирование гистонов ближайшими к ним метилтрансферазами. В — Белок BEAF-32 связывается с сотнями инсуляторов в геноме дрозофилы. ДНК окрашена пропидий йодидом в красный цвет. Антитела к BEAF-32 окрашены зеленым, их перекрывание в области контактов BEAF-32 с ДНК результируется в желтом окрашивании (Б — по Litt et al. 2001; В — фото — U. K. Laemmli).



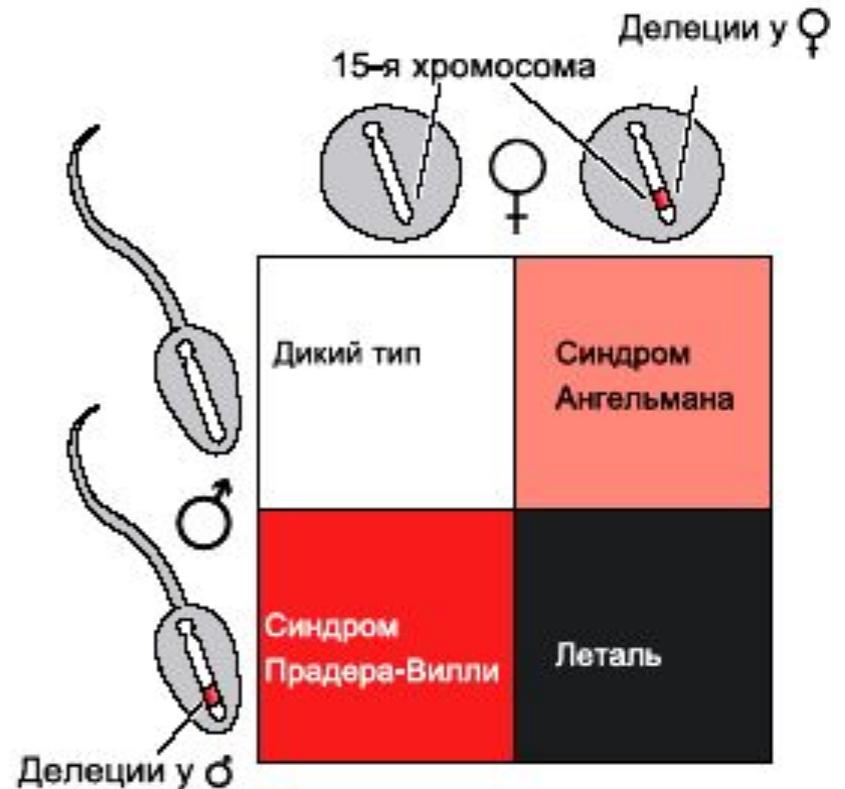
Геномный импринтинг у млекопитающих - различия в степени метилирования отцовских и материнских аллелей гена (5-метил-цитозин) может обусловить функционирование только одного из аллелей (неметилированного или неометилированного).

Метил-CpG -островки, цитозин-5-метилтрансфераза, метилаза и MeCP2

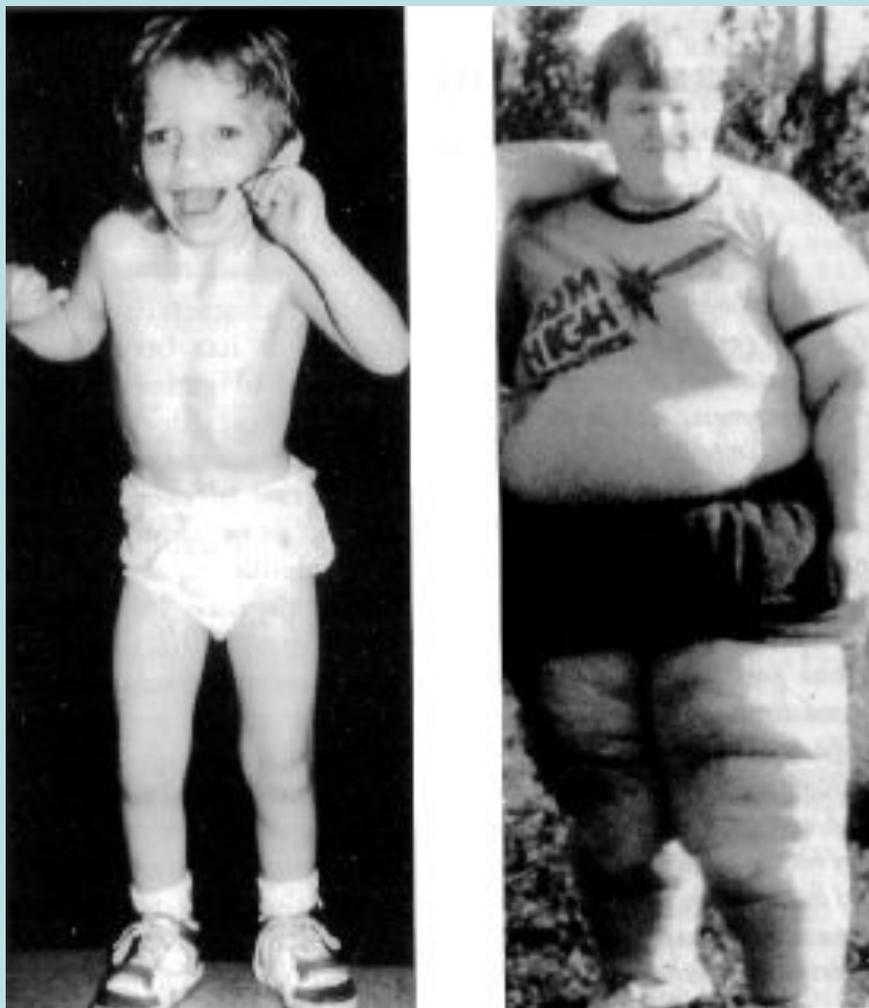
Дефект функционирующей аллели приводит к наследственным заболеваниям

Синдрома Ангельмана и Прадера-Вилли связаны с различными вариантами метилирования отцовских и материнских аллелей двух генов, расположенных близко друг к другу на длинном плече хромосомы 15 человека, возникают в случае делеции участка одной из хромосом 15-й пары

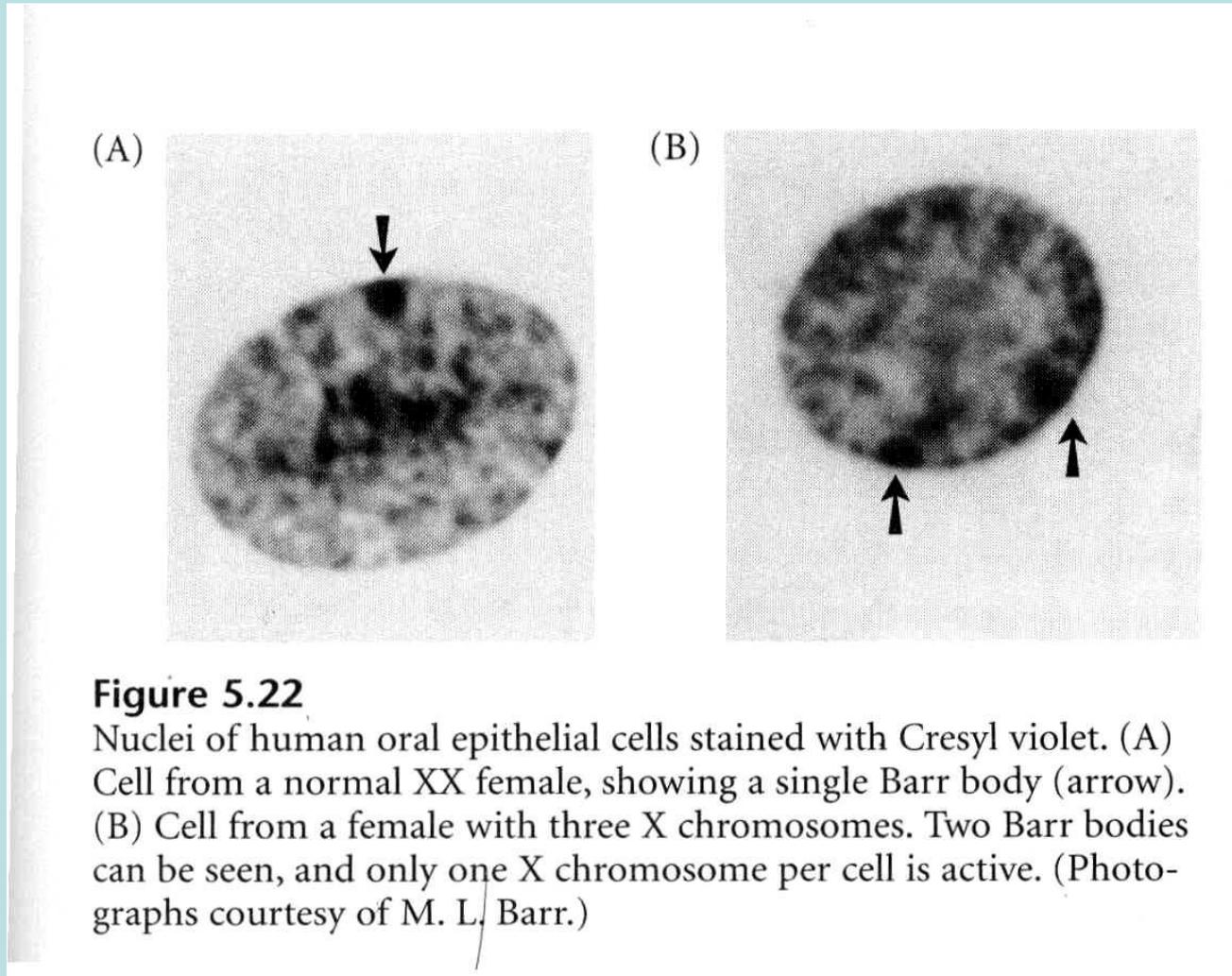
Способы наследования синдромов Прадера-Вилли и Ангельмана. В районе длинного плеча 15-й хромосомы человека содержатся гены, отсутствие которых приводит к развитию указанных синдромов. Однако материнские и отцовские аллели этих двух генов метилированы во взаимно исключающей манере. В случае синдрома Прадера-Вилли активным остается отцовский аллель, а в случае синдрома Ангельмана активен материнский аллель соответствующего гена.



Больные с синдромами: Angelman (А-слева) и Prader-Willi (P-W - справа). А-серьёзная умственная отсталость, припадки, нарушения речи, неуместный смех. P-W- умственная отсталость, ожирение, неразвитые половые железы, низкий рост



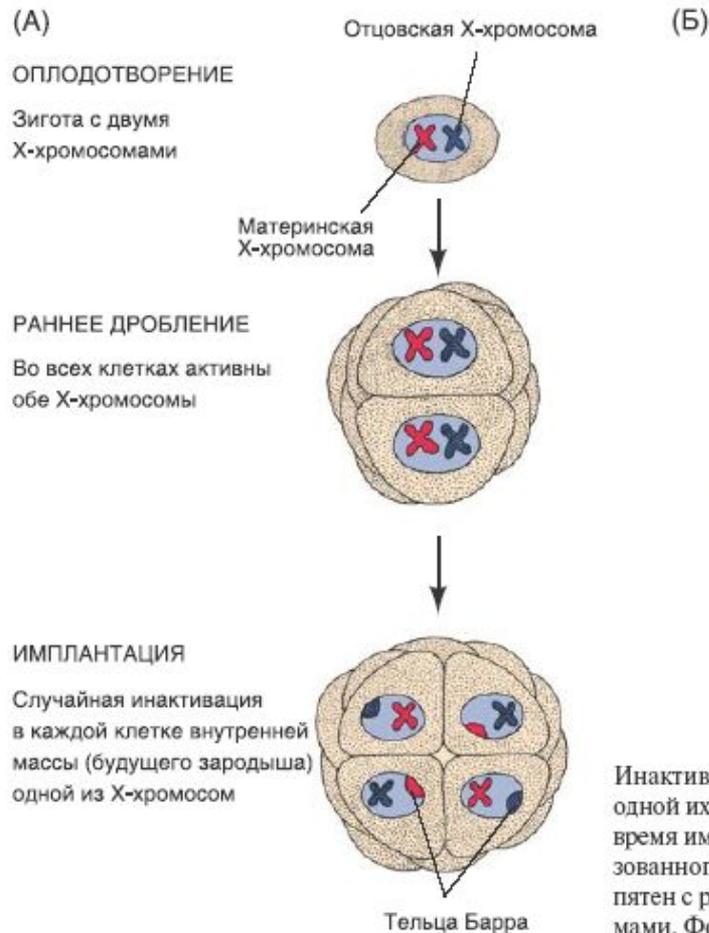
Дозовая компенсация генов половых хромосом млекопитающих
Инактивация одной из X-хромосом млекопитающих. Конденсирование хроматина в период раннего развития и превращение его в конститутивный гетерохроматин. Тельце Барра в ядре эпителиальной клетки человека



Гипотеза М. Лайон об инактивации X-хромосомы (M. Lyon, 1961)

- **1.** В очень раннем развитии самок млекопитающих обе X-хромосомы активны.
- **2.** По ходу развития в каждой клетке одна из X-хромосом инактивируется.
- **3.** Эта инактивация — случайный процесс. В одних клетках инактивируется X-хромосома отца, в других — X-хромосома матери.
- **4.** Процесс инактивации необратим. Поэтому все клетки — потомки клетки-предшественника, содержат инактивированной X-хромосому того же типа, что и клетка-предшественник.
- Так как инактивация X-хромосомы происходит достаточно рано, образуются целые районы клеток — потомков одной клетки — предшественника и другие районы — потомки другой клетки-предшественника, так, что в итоге самки млекопитающих являются мозаиками клеток двух типов.

Вероятностный характер инактивации X-хромосом в различных клетках млекопитающих. Пример-животные с рыже-белой (калико) и черепаховой окраской.

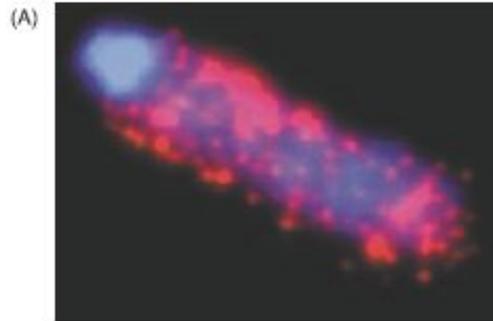


Инактивация X-хромосом у млекопитающих. (А) Схема процесса случайной инактивации одной из X-хромосом. Инактивация X-хромосомы в клетках, как полагают, происходит во время имплантации зародыша в стенку матки. (Б) Кошка «калико» с аллелями гена, локализованного в X-хромосоме, ответственными за рыжую и черную окраску шерсти. Районы пятен с разной окраской соответствуют клеткам кожи, с разными активными X-хромосомами. Фото — R. Loredo, G. Loredo.

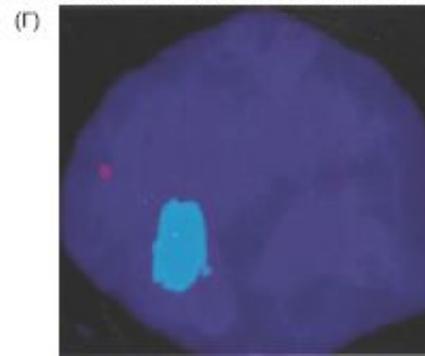
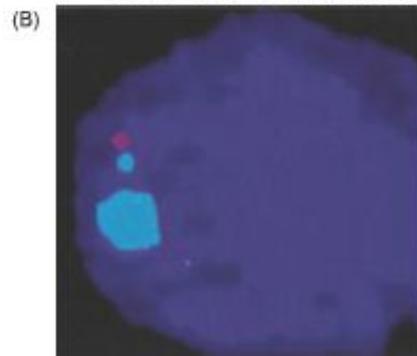
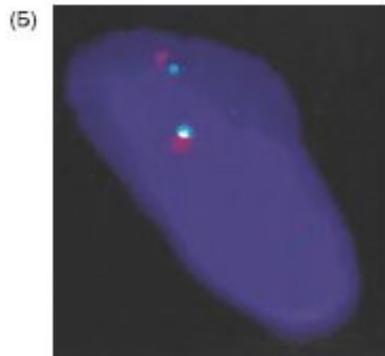
Пояснения к предыдущему рисунку

- Хотя термины «каликко» и «черепаховый» рассматривают иногда как синонимичные, на шкуре кошек «каликко» кроме рыжих и черных обычно имеются и белые пятна (отсутствие красящего пигмента в волосках).
- Если аллель гена рыжего пигмента находится у кошек на одной X-хромосоме, а аллель, ответственный за черный пигмент — на другой X-хромосоме, то случайная инактивация X-хромосомы приведет к пятнистой окраске шерсти из двух цветов: рыжего и черного

Механизм инактивация X-хромосомы у млекопитающих: роль РНК - продукта гена *Xist* в инициации инактивации. Выбор в инактивации одной из X-хромосом: РНК-продукты *Tsix* (мыши) и *Xist*, их комплементарность, разнонаправленность и перекрывание кодирующих их районов.



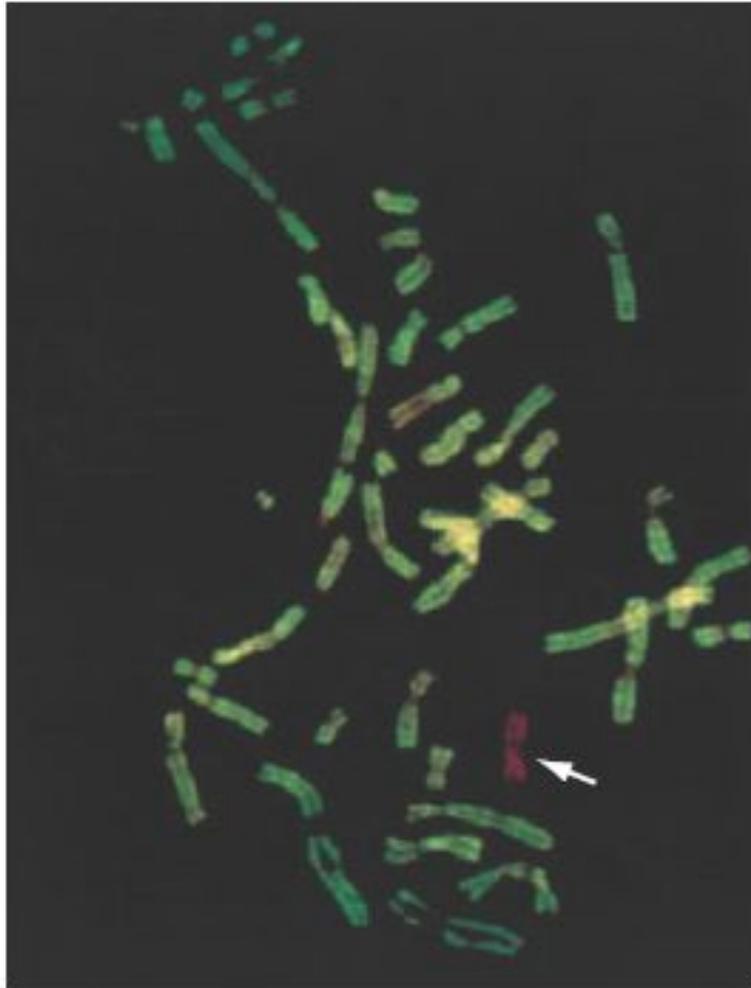
РНК *Xist* ассоциируется с инактивирующейся X-хромосомой, с которой эта РНК была транскрибирована. А — Мышиная РНК *Xist* (красная) на инактивирующейся X-хромосоме (голубая) в метафазе. У человека РНК *Xist* на метафазной X-хромосоме не видна. Б, Г — Мышиные стволовые эмбриональные клетки (с половым генотипом XX), проходящие дифференцировку: одновременно с которой у них происходит инактивация X-хромосомы. РНК *Xist* окрашена на препарате в светло голубой цвет; и РНК гена фосфоглицераткиназы (*Pgk*), сцепленного с X-хромосомой, окрашена в красный цвет, остальная ДНК — в синий цвет. Б — Перед началом дифференцировки на обеих X-хромосомах транскрибируются РНК, специфичные для *Pgk* и для *Xist*. В — Когда начинается инактивация одной из X-хромосом, количество РНК *Xist* заметно больше в ассоциации с одной из X-хромосом. Ген *Pgk* на этой X-хромосоме уже не транскрибируется. Г —



По окончании дифференцировки клеток инактивация одной из X-хромосом завершается. Это соответствует ситуации, когда с одной из X-хромосом продолжается транскрипция РНК *Xist*. С другой X-хромосомы транскрипция РНК *Xist* больше не происходит, зато на ней продолжает транскрибироваться ген *Pgk*. А — препарат R. Jaenisch; Б–Г — по Sheardown et al. 1997, препарат от N. Brockdorff.

Процессы, обуславливающие инактивацию X-хромосомы (млекопитающие)

(А)



(Б)

Признаки инактивации X-хромосомы

Образование РНК *XIST*

Образование комплекса *XIST*/тельце Бара

Гипоацетилирование гистона H4

Метилирование гистона H3

Повышение концентрации гистона МакроH2A1

Ассоциация с ядерной оболочкой

Поздняя репликация

Гетерохроматин

Метилирование промоторов

В неактивной X-хромосоме клеток женщин гистоны H4 содержат мало ацетилированных аминокислотных остатков. А — Хромосомы фибробластов женщины имеют зеленую окраску, придаваемую им флуоресцирующими антителами к ацетилированному гистону H4. В то время как все хромосомы имеют зеленую окраску, неактивная X-хромосома выглядит красной (стрелка). Б — Перечисление свойств, характеризующих неактивную X-хромосому. По Jeppesen, Turner 1993; фото авторов.



Морфологическая, физиологическая, поведенческая сложность эукариот не коррелирует с размером генома и количеством содержащихся в нем генов

Организм	Размер генома, Мб=10 ⁶	Предположительное число генов	
Эукариоты	<i>Homo sapiens</i> (человек) [6, 7]	2900	30-40000
	<i>Mus musculus</i> (мышь) [8]	2500	Около 30000
	<i>Fugu rubripes</i> (рыба) [9]	365	30-40000
	<i>Arabidopsis thaliana</i> (растение) [10]	125	25498
	<i>Drosophila melanogaster</i> (насекомое) [11]	120	13600
	<i>Caenorhabditis elegans</i> (червь)	97	19000
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (дрожжи)	12.1	6034
Бактерии	<i>Escherichia coli</i> (бактерия)	4.6	4288
	<i>Bacillus subtilis</i>	4.4	3924
	<i>Synechocystis sp.</i>	4.2	4000
	<i>Archaeoglobus fulgidus</i>	3.6	3168
	<i>Haemophilus influenzae</i>	2.2	2471
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0.8	677
	<i>Mycoplasma genitalium</i>	0.6	470

Примечание: Идентификация включает в себя гомологию с известными генами

Число генов в геномах многоклеточных организмов хотя и увеличивается в эволюционном ряду от низших к высшим, но всё же не настолько, чтобы объяснить все эволюционные усложнения организации.

Вероятнее, что многие гены высших животных гомологичны генам низших и могут контролировать сходные функции, приобретая одновременно и новые. Такие гены называются ортологичными. Гомологичные гены в геноме животных одного и того же вида называются паралогичными.

Главный путь усложнения геномов - усложнение регуляторных механизмов экспрессии генов

Экспериментально индуцированная экспрессия гена *Pax6* в области имагинального диска антенны дрозофилы

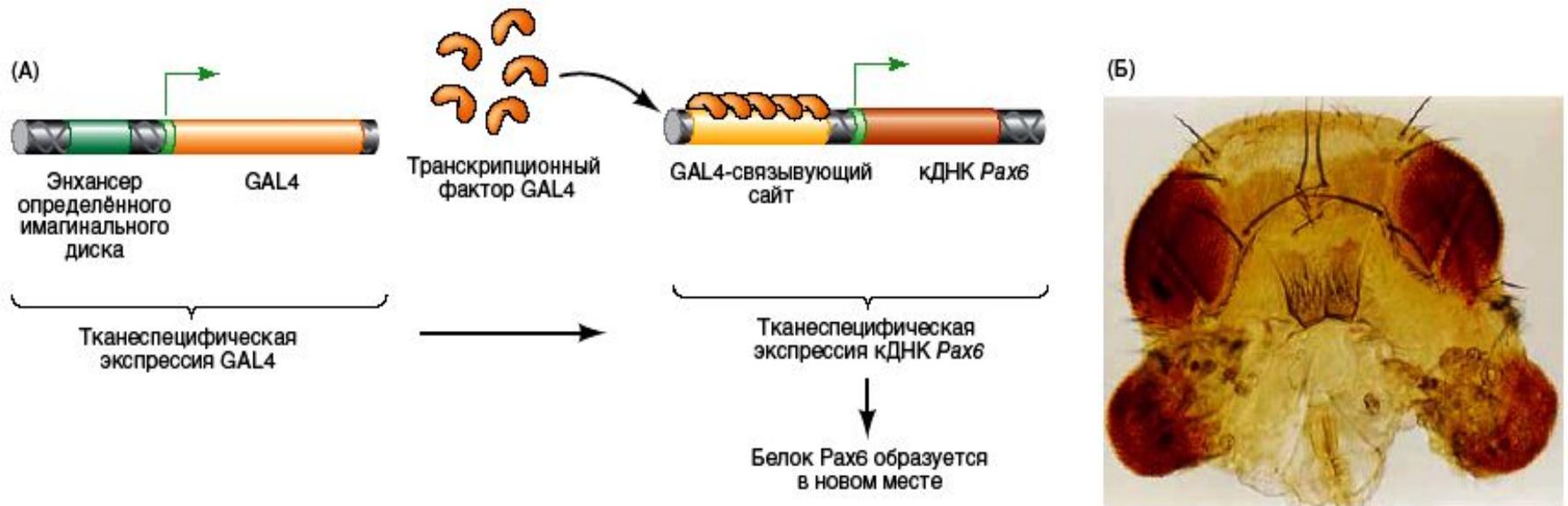


Рисунок 5.16

Адресованная экспрессия гена *Pax6* в не соответствующем в норме месту его экспрессии в имагинальном диске дрозофилы. А — Была получена линия дрозофилы, у которой в состав генома был включен ген дрожжевого транскрипционного фактора GAL4, находящийся под контролем энхансера, активного в клетках имагинального диска некоторых частей рта (антенны). Поскольку в составе генома дрозофилы нет других нуклеотидных последовательностей дрожжевого генома, новообразован-

ный при экспрессии гена белок GAL4 остается функционально не использованным у мух такой линии. Однако, если на основе мух этой линии создать трансгенных мух, несущих ген *Pax6*, содержащих в промоторе GAL4-связывающие сайты, то такой *Pax6* будет экспрессироваться в клетках имагинального диска, продуцирующих GAL4. Б — Пара дополнительных омматидиевых (сложных) глаз дрозофилы образуется у мухи в составе структур рта, развившихся из имагинальных дисков антенны, под действием фактора транскрипции *Pax6* (фото W. Gehring и G. Halder).

Генные сети участвуют в реализации генетических программ дифференцировки клеток

БАЗА ДАННЫХ GENENET: ФРАГМЕНТ ГЕННОЙ СЕТИ, КОНТРОЛИРУЮЩЕЙ ПРОЦЕСС КЛЕТОЧНОЙ СМЕРТИ - АПОПТОЗА

