

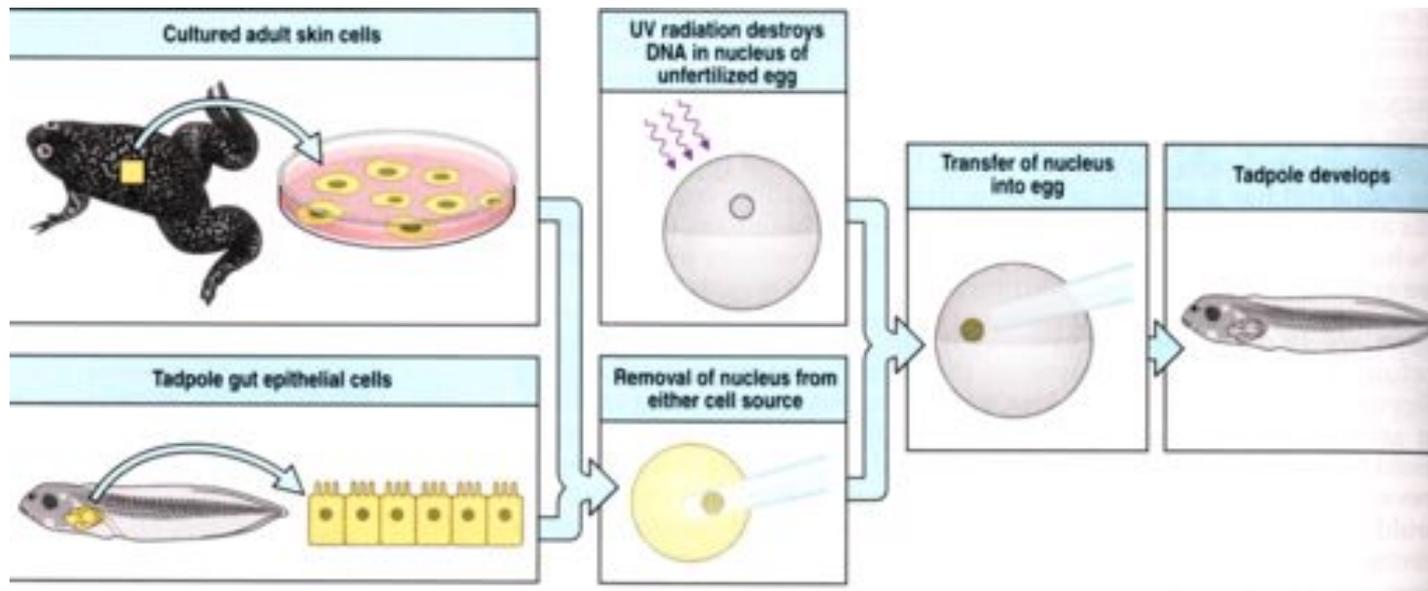
Основная проблема генетики развития



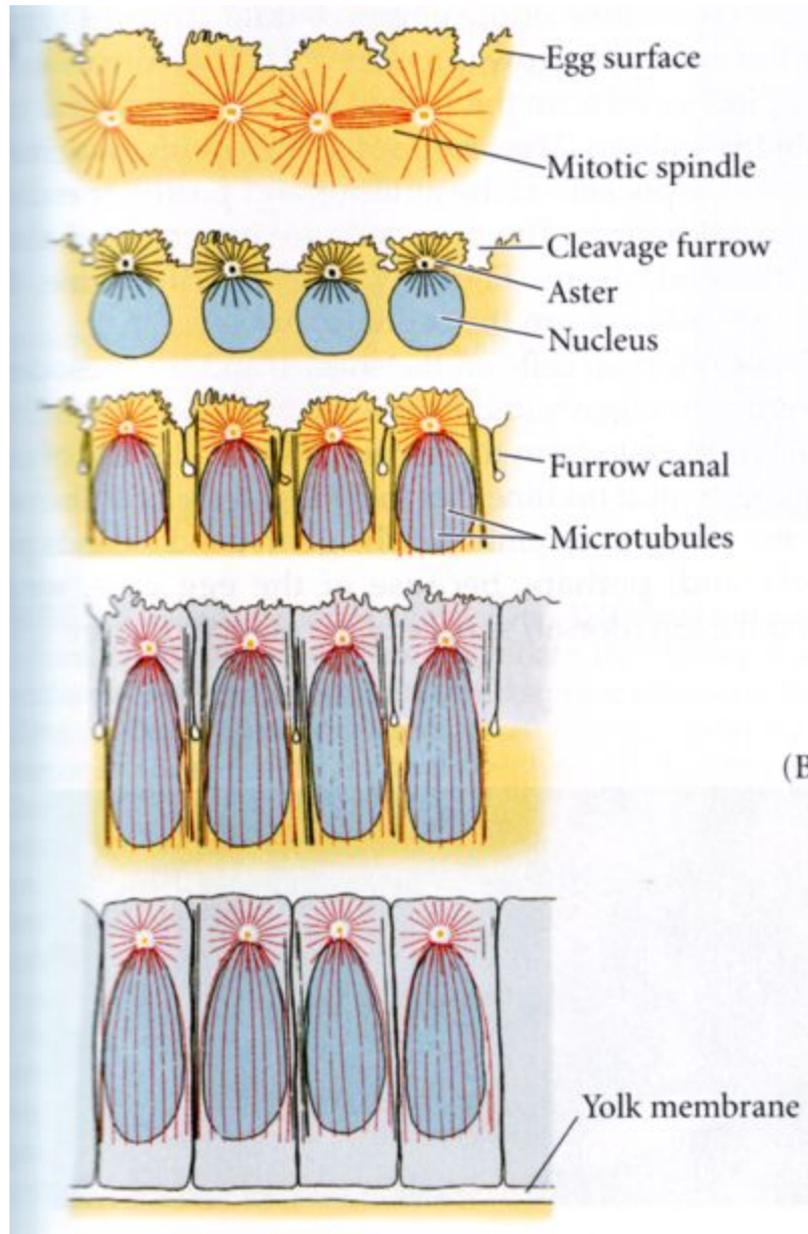
- «Каким образом при идентичном наборе генов во всех клетках организма формируется клеточное разнообразие и морфофункциональная специализация тканей и органов»
- Н.В.Тимофеев- Рессовский

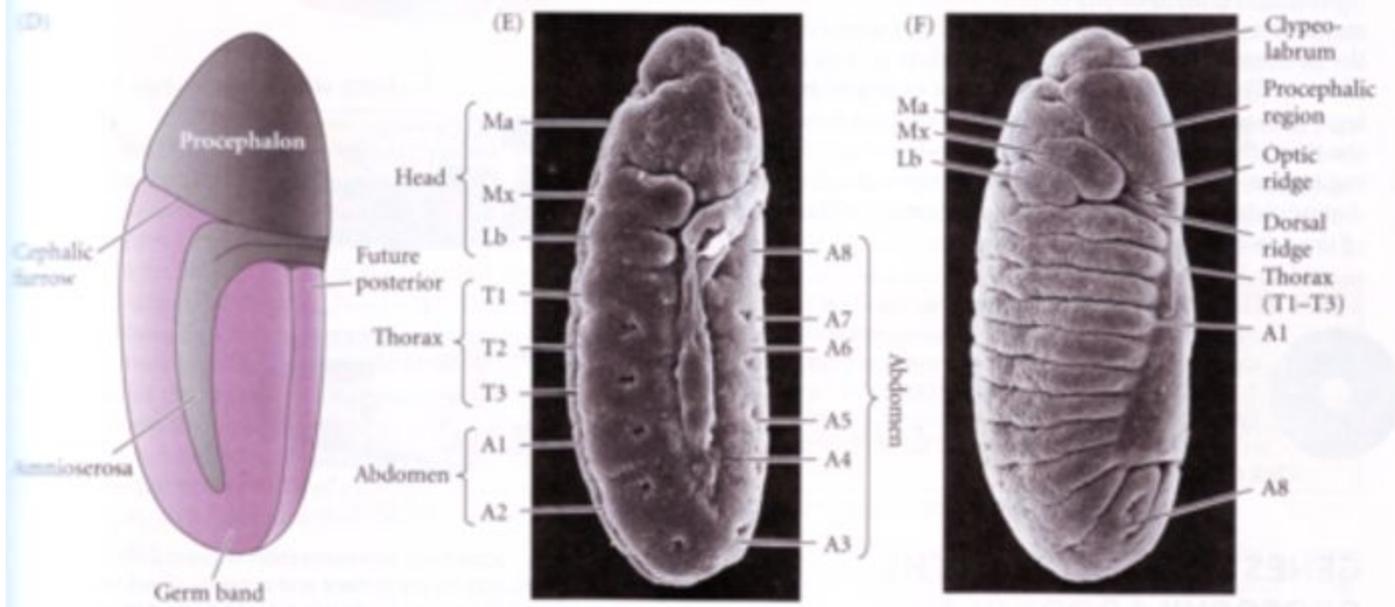
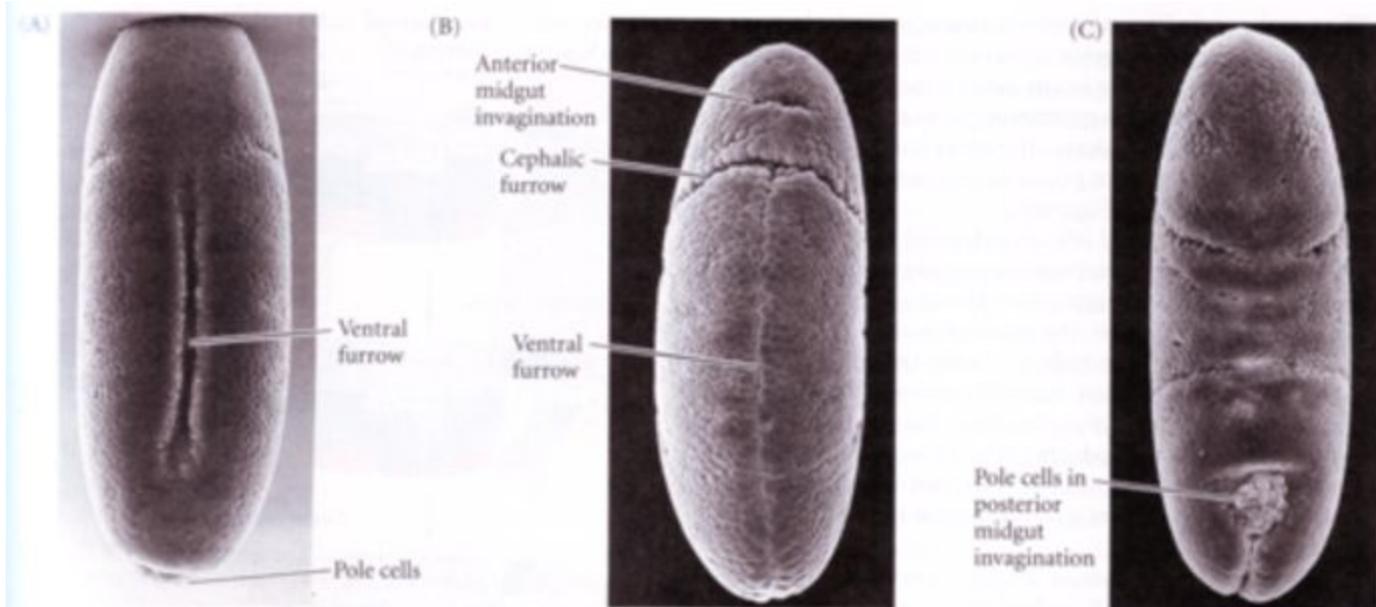


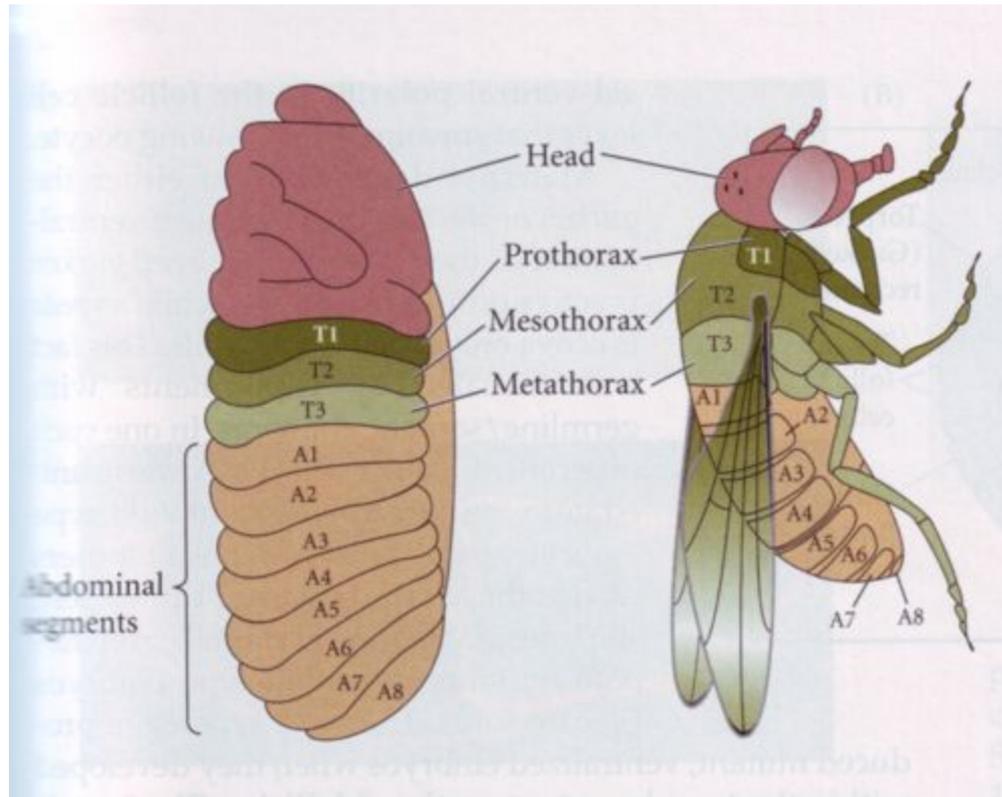
Джон Гордон









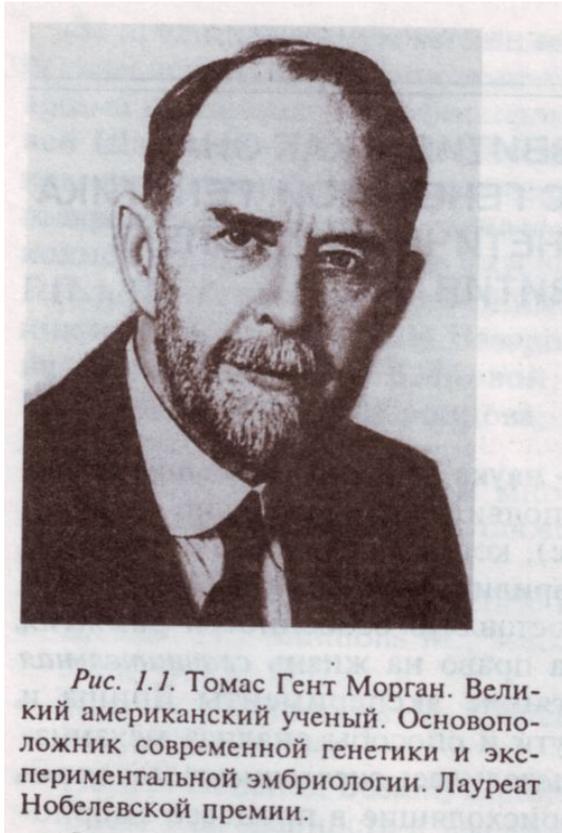


Первый принцип генетики развития

- Принцип дифференциальной активности генов, как основы гетерогенности клеток, тканей и органов организма

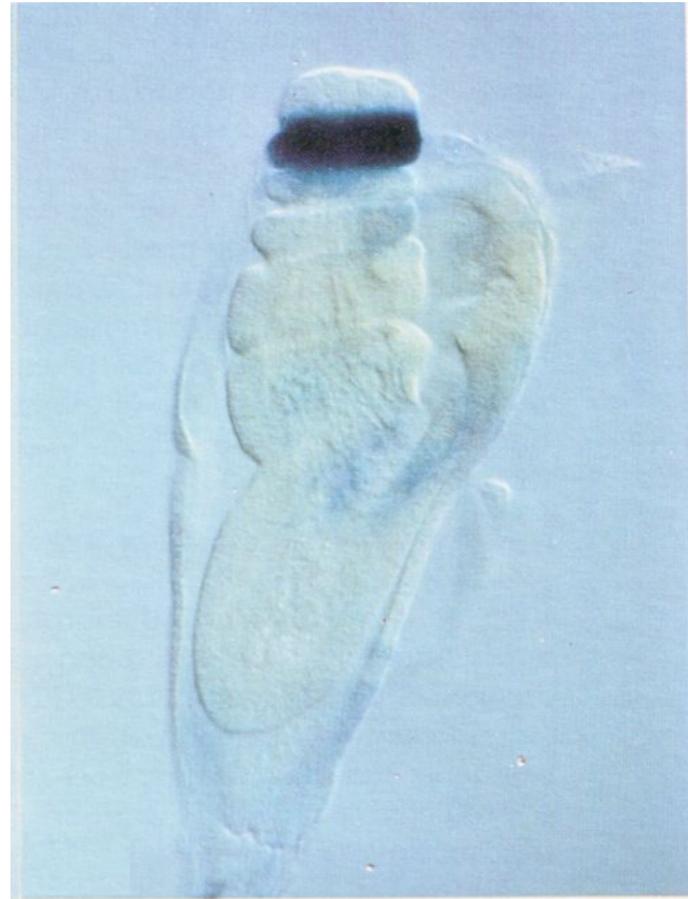
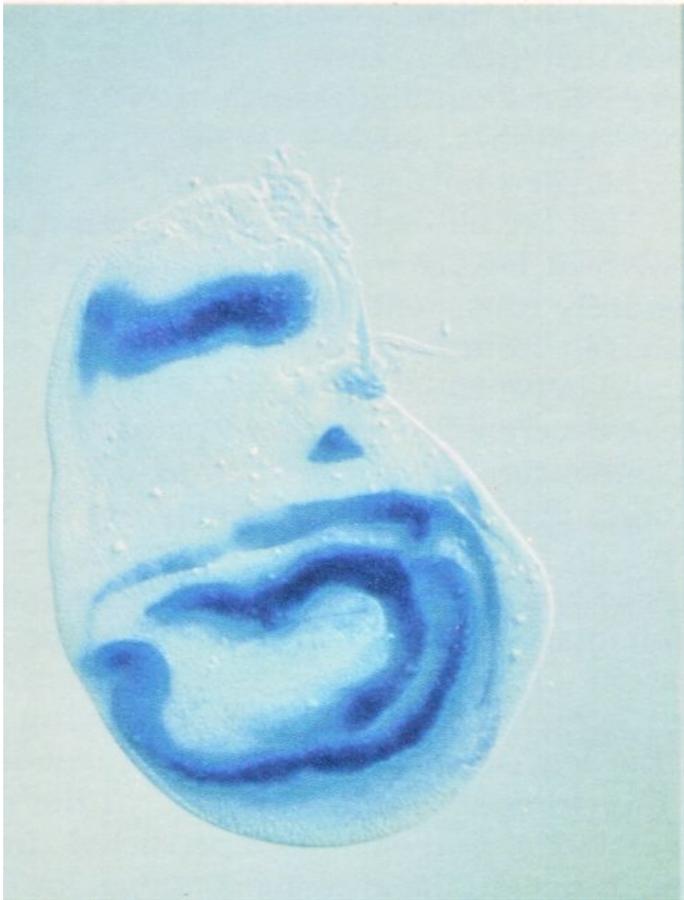
Гипотеза Т. Моргана

объясняющая механизм реализации принципа дифференциальной активности генов

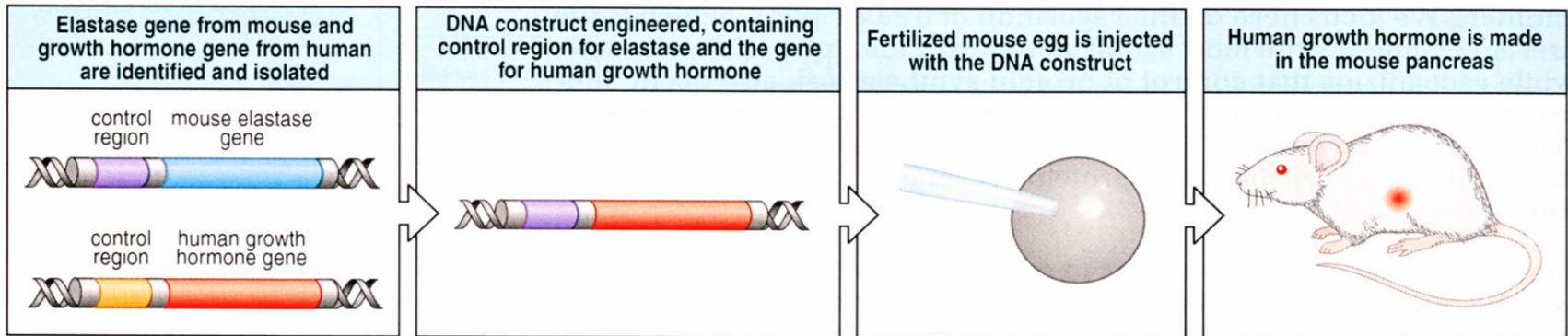


- В клетках многоклеточного организма, расположенных в разных частях развивающегося зародыша, в различные моменты их дифференцировки, функционируют разные гены, что и обеспечивает их химическое и морфофункциональное разнообразие.

Регионспецифичность транскрипции гена *wg* в имагинальных дисках *Drosophila*



Тканеспецифичность экспрессии гена обеспечивается регуляторными элементами

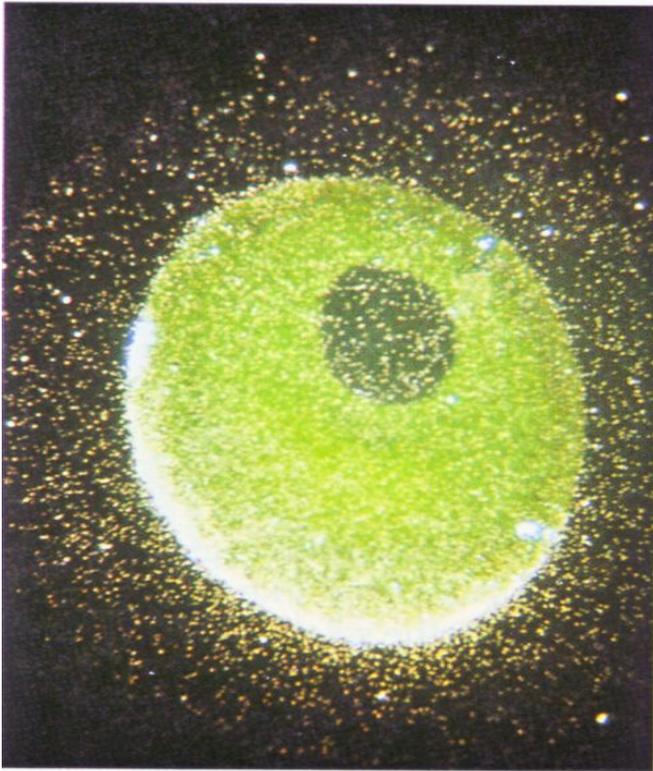




Гипотеза Ричарда Гольдшмита

Объясняющая дифференциальную активность генов. Во всех клетках работают все гены, но их продукты испытывают разную судьбу в разных частях эмбрионов. Т. е. морфофункциональное разнообразие обеспечивается дифференциальным функционированием продуктов генов.

Пример дифференциального функционирования продуктов экспрессии генов в цитоплазме клеток

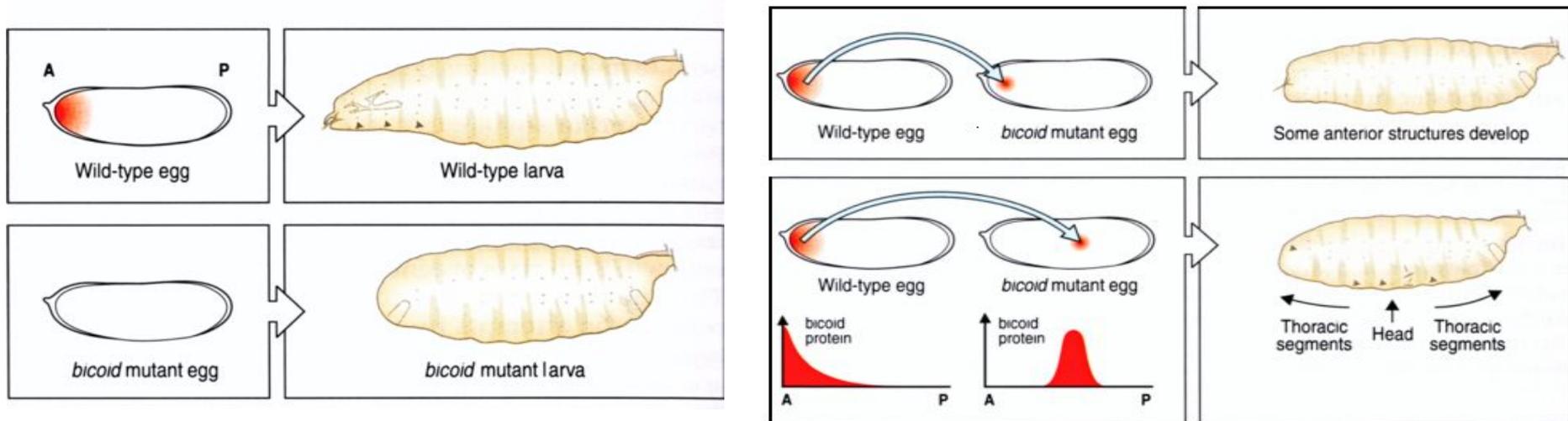


Селективная концентрация mRNA Vg1-гена в области вегетативного поля *Xenopus* ооцита. После оплодотворения яйцеклетки, кодируемый Vg1-белок выполняет важную функцию в формировании передне-задней оси развития

Второй принцип генетики развития –
ядерно-цитоплазматические отношения
определяют регионализацию
развивающегося зародыша

- По **Т.Моргану** – в разных частях зародыша работают разные гены, потому что ядра попадают в разную цитоплазму, содержащую разные вещества активирующие гены.
- По **Р.Гольдшмиту** – в разных частях зародыша функционирование генопродуктов различается, так как разная цитоплазма селективно способствует или препятствует их экспрессии.

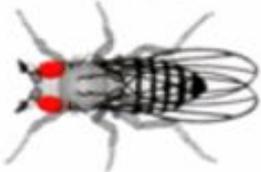
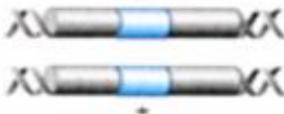
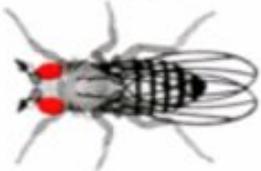
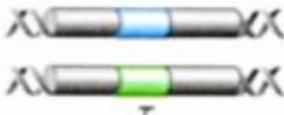
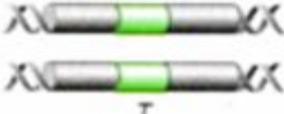
Перенос ооплазмы из передней части WT-ооцита в срединную зону *bicoid*-ооцита индуцирует активность генов определяющих формирование головных структур дрозофилы



Третий принцип генетики развития

- **Взаимодействие генов в процессе развития.**
- Ряд феноменов – рецессивность, экспрессивность, пенетрантность, специфичность и компетенция к индуцируемой активности подтверждают справедливость этого принципа

Примеры рецессивного и доминантного проявления мутантного гена

Recessive mutation (e.g. <i>white</i> ⁻)		Semi-dominant mutation (e.g. <i>Brachyury</i>)	
Genotype	Phenotype	Genotype	Phenotype
Wild type <i>white</i> ⁺ 	Normal 	Wild type + 	Normal 
Heterozygous mutation <i>white</i> ⁺  <i>white</i> ⁻	Normal 	Heterozygous mutation +  T	Deformed tail 
Homozygous mutation <i>white</i> ⁻  <i>white</i> ⁻	White eyes 	Homozygous mutation T  T	Embryonic lethal 

Waddington C.H.



Фенотипическое проявление мутации *ss* у *Drosophila*.

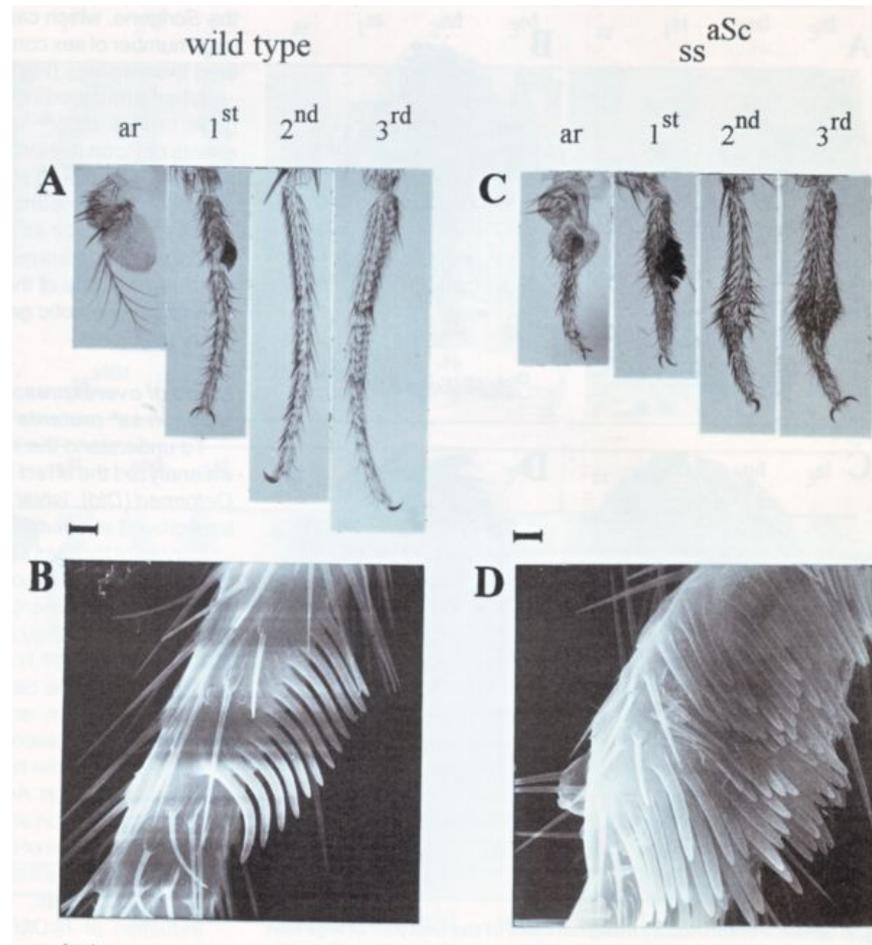


Иллюстрация к «теории канализации развития»,
на примере работы генов в процессе развития
дистальных структур конечностей дрозодилы

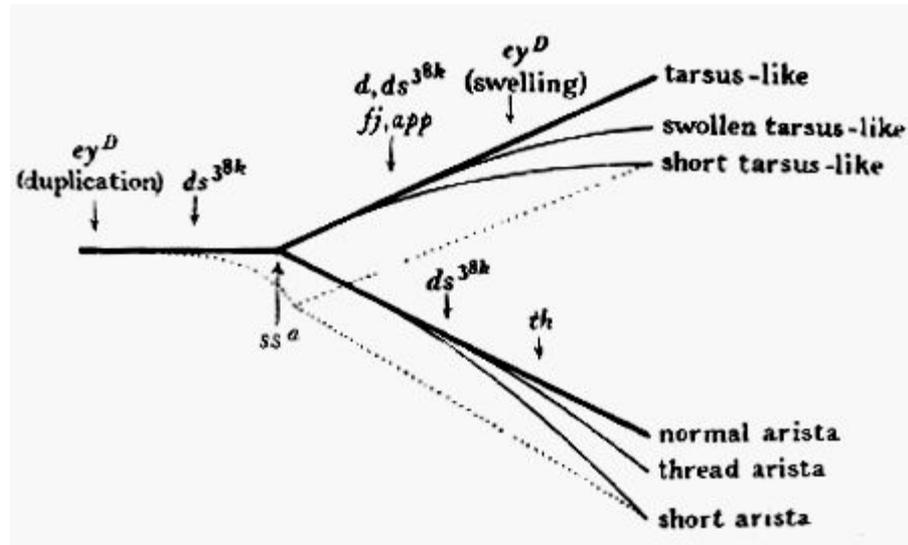
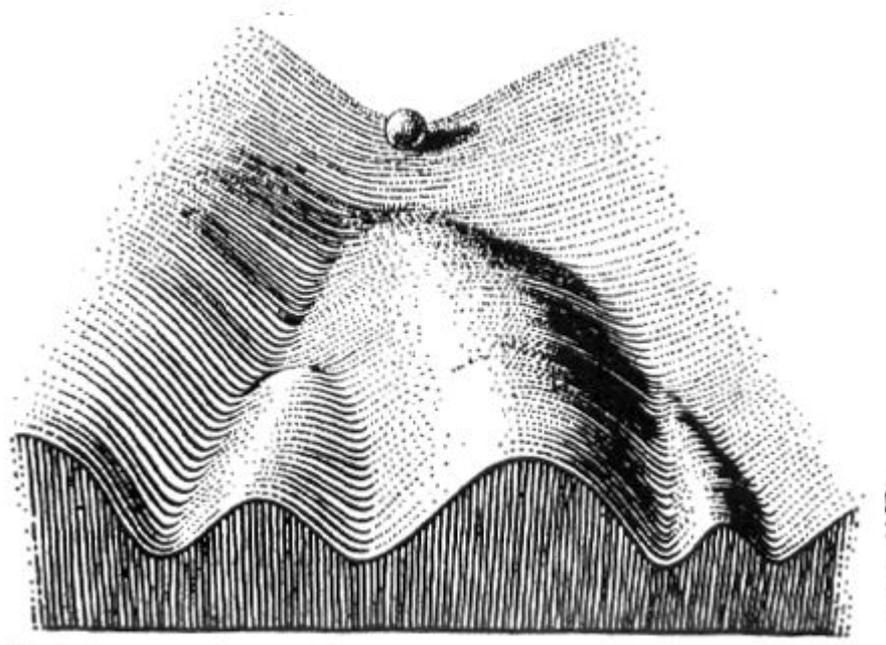


Иллюстрация к «**теории канализации развития**», на примере шара скатывающегося по поверхности горного

рельефа



Современный план построения экспериментального исследования генетики развития предполагает:

- Выявление генетически детерминированного разнообразия по интересующему признаку
 - генерация и отбор мутаций
 - локализация гена на хромосоме
 - выделение и клонирование гена
 - секвенирование гена и его продуктов (РНК и белка)
 - анализ экспрессии гена в развитии
 - определение регуляторных зон контролирующих экспрессию гена
 - молекулярно-генетический анализ взаимодействия гена с другими генами
- Анализ эпигенетической регуляции транскрипции генов

Основные направления генетики развития на современном этапе

- Изучение процессов контролирующих оогенез
- Изучение генов участвующих в формировании сегментарного строения тела
- Изучение генов и их взаимодействия в процессах контролирующих формирование идентичности органов (гомеозисные гены)
- Изучение генов определяющих специфичность различных структур органов и тканей
- Изучение генов кодирующих транскрипционные факторы, контролирующие различные этапы развития
- Изучение сигнальных путей контролирующих пролиферацию, поляризацию, движение и программированную смерть клеток в процессе органогенеза развивающихся органов и тканей
- Изучение генов вовлеченных в процессы регенерации органов и тканей
- Изучение генов участвующих в реакции организмов на воздействие стрессирующих факторов
- Изучение эпигенетических механизмов регуляции транскрипции генов

ядро

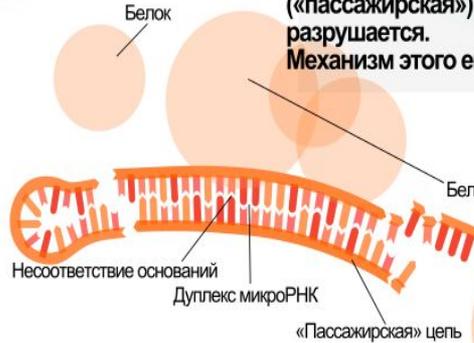
1 Белок Exportin-5 транспортирует первичную микро-РНК (pri-микроРНК), представляющую собой шпильку, из ядра.

Шпилька pri-микроРНК (первичной микроРНК)

Exportin-5

2½ В это время одна из цепей, известная как лидирующая цепь, связывается с белками, образуя РНК-индуцируемый комплекс выключения гена. Другая цепь («пассажирская») обычно разрушается. Механизм этого ещё пока не до конца ясен.

2 Фермент Dicer (не показано) разрезает pri-микроРНК, отрезает петлю шпильки, оставляя микроРНК-дуплекс.



4 В животной клетке микроРНК не полностью комплементарна своей мРНК-мишени.

3 В растительной клетке микроРНК почти полностью комплементарна своей мРНК-мишени. МикроРНК связывается со своей мишенью и вызывает её разрушение.

комплекс микроРНК с белками (РНК-индуцируемый комплекс выключения гена)

Зрелая микроРНК около 22 нуклеотидов длиной



5 РНК-индуцируемый комплекс выключения гена блокирует трансляцию мРНК-мишени, а также ускоряет деаденилирование (разрушение поли(А)-хвоста), приводящее к скорой деградации мишени.

образование и функционирование

МИКРОРНК