

Генетика онтогенеза

Онтогенез – процесс индивидуального развития организма, начиная от образования зиготы и до смерти

Онтогенез включает:

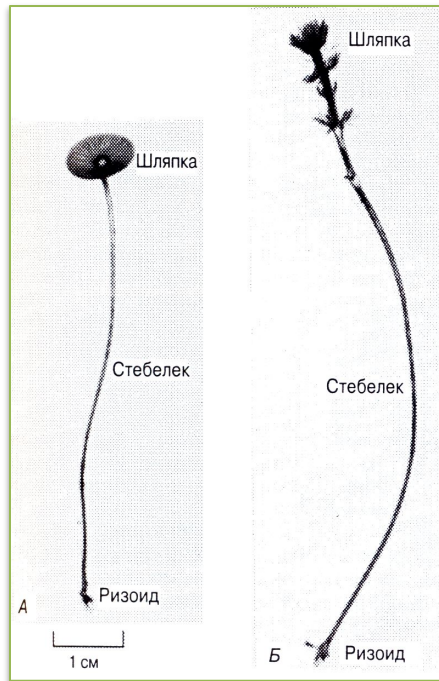
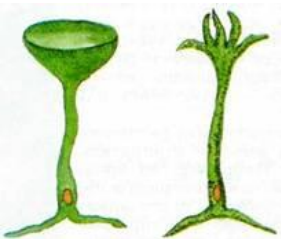
- оплодотворение и последующее деление клеток после образование зиготы;
- увеличение массы клеток;
- структурно-функциональную дифференциацию клеток;
- формирование органов и тканей, выполняющих специализированные функции;
- поддержание статуса клеток и тканей в дифференцированном состоянии в ходе жизнедеятельности организма.

Ключевой вопрос генетики онтогенеза - какие генетические механизмы приводят к тому, что дочерние клетки, образующиеся в ходе деления зиготы, вступают на разные пути развития!?

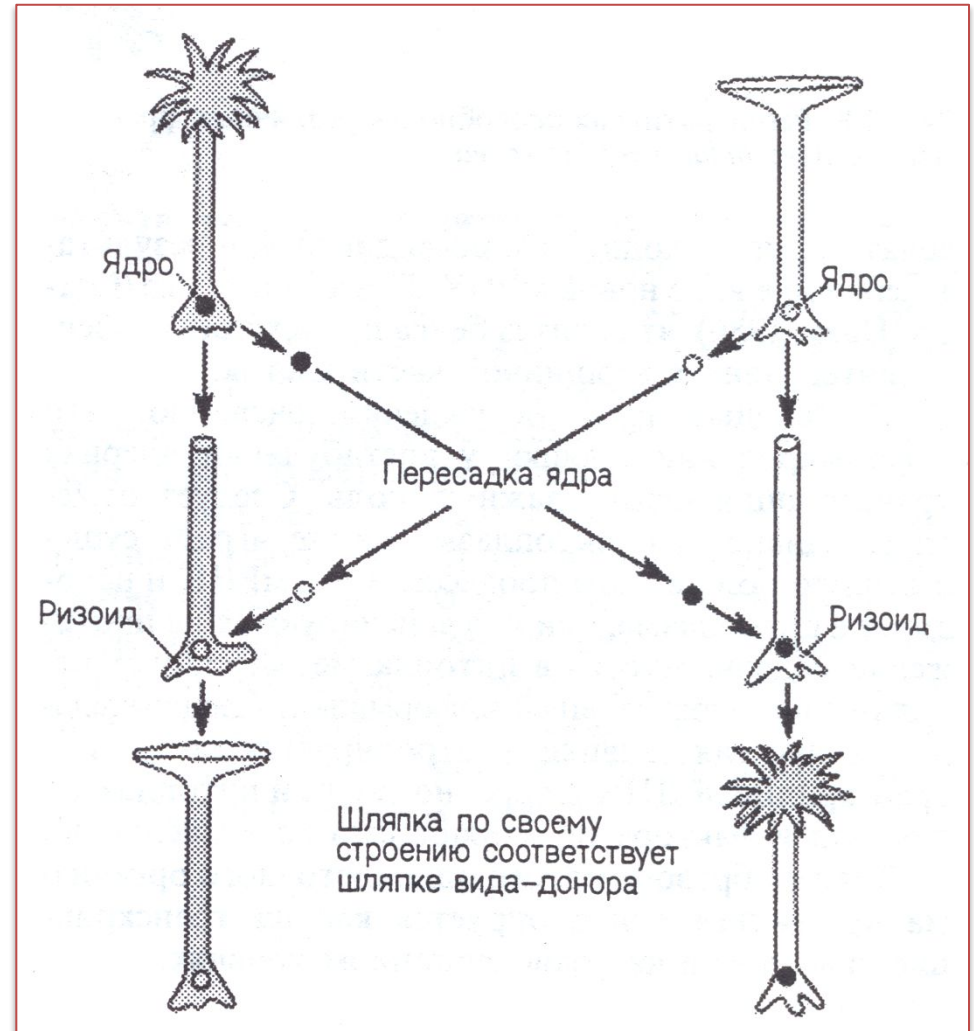
*Потенциальная способность одной клетки дать начало развитию целого организма называется **тотипотентностью**.*

Специализация клеток в ходе онтогенеза контролируется генами – путем включения одних и выключения других. Эти изменения запрограммированы и имеют свои особенности у каждого вида организмов. Генетическая программа развития содержится в ядре.

Доказательство роли ядра в онтогенезе



Гигантская одноклеточная водоросль ацетобулярия:
А - *A. mediterranea*; Б. - *A. crenulata*

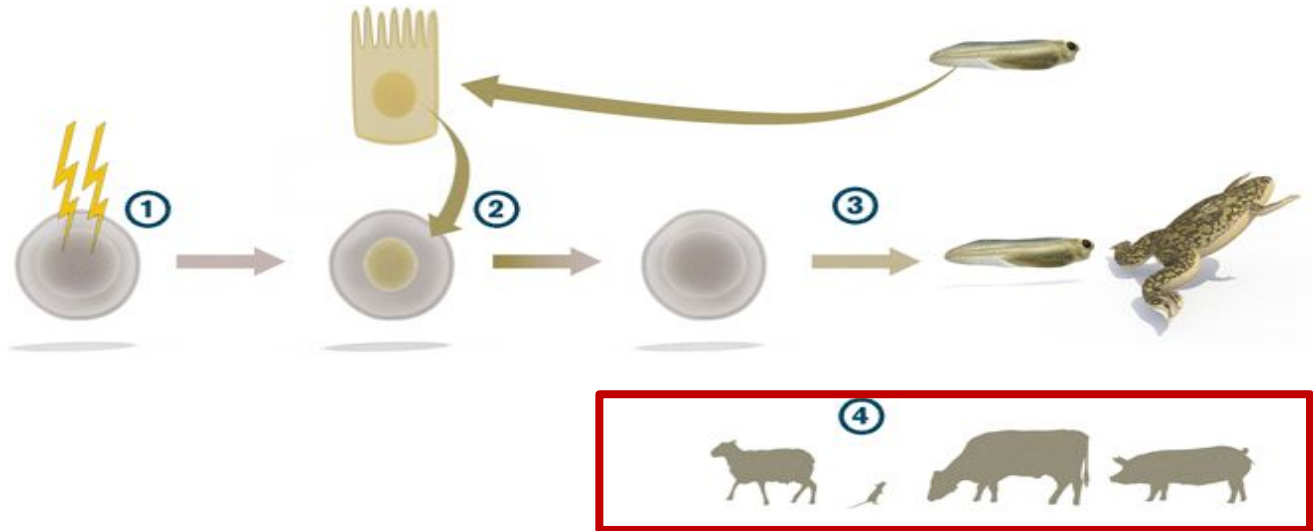


Пересадка ядер, взятых из соматических клеток, в яйцеклетку.

Дж. Гордон в 1962 г., используя африканскую шпорцевую лягушку *Xenopus laevis*, добился развития взрослой лягушки из энуклеированной яйцеклетки, в которую было пересажено ядро из соматической клетки.

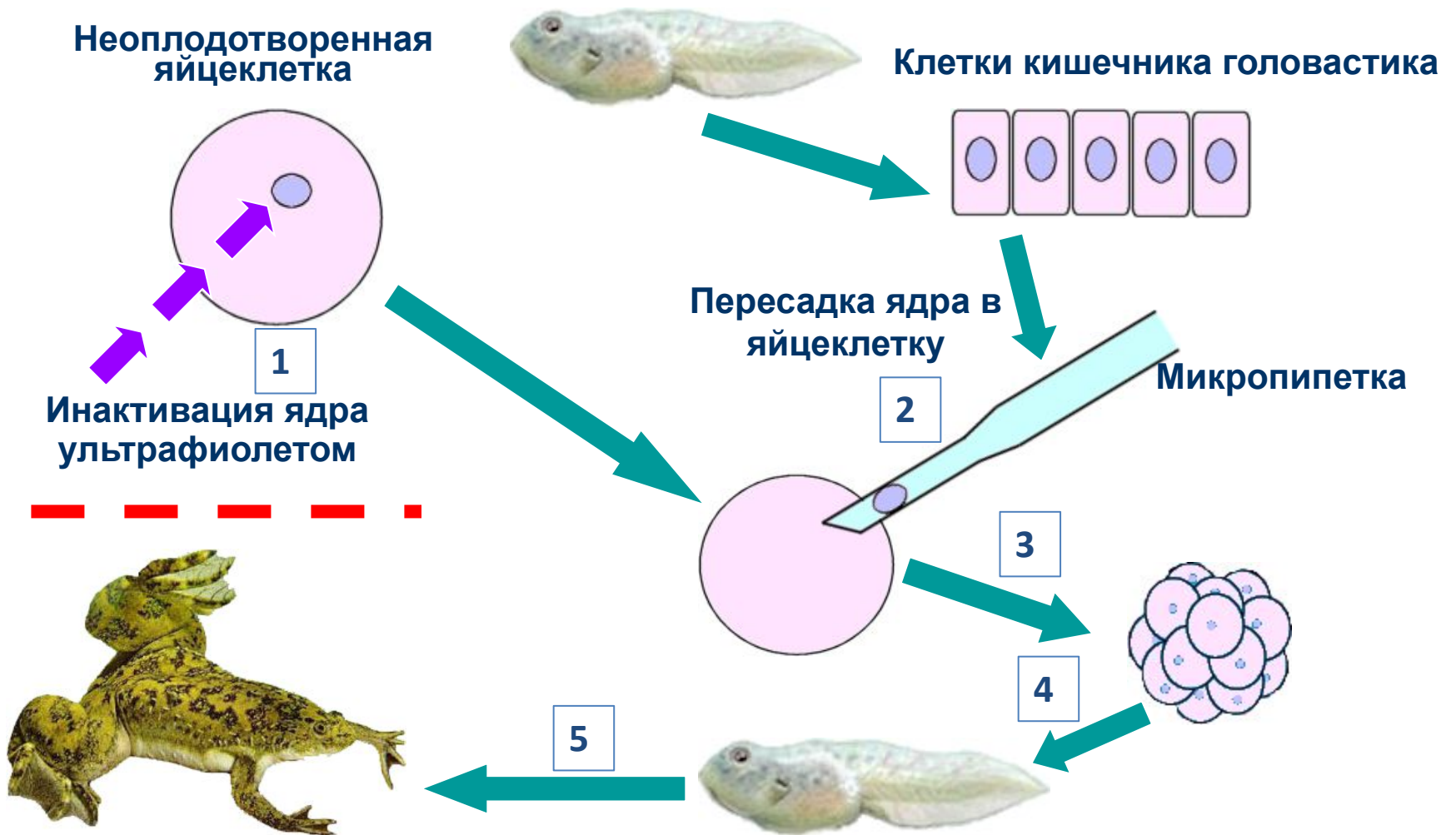


Джон Гордон

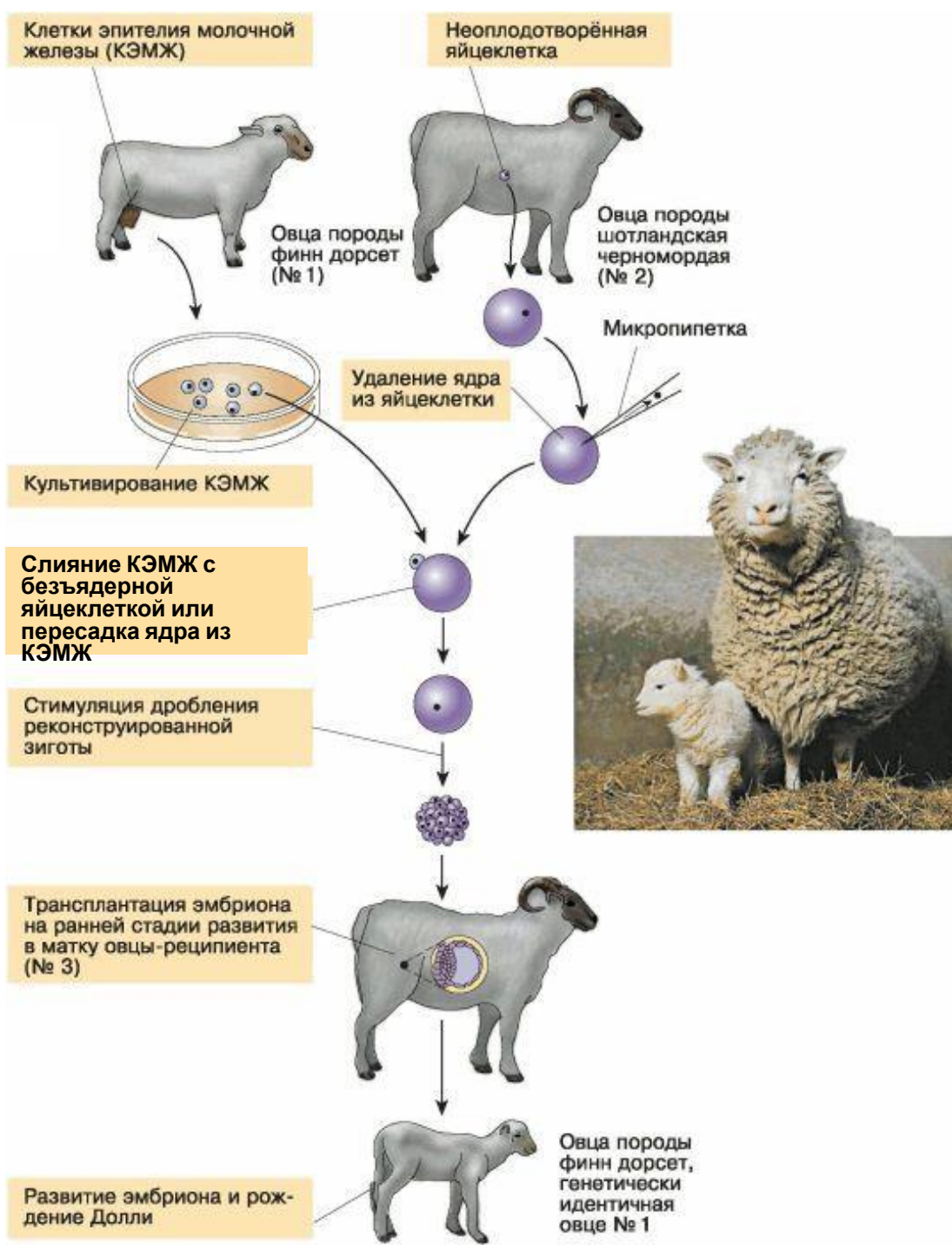


Гордон использовал УФ-свет, чтобы разрушить ядро икринки лягушки (1), затем пересадил туда ядро, выделенное из клетки кожи лягушки или эпителия кишечника головастика (2). В большинстве случаев такие трансдерные клетки погибли, однако несколько из них развились в головастиков и затем — во взрослых лягушек (3). **Этот опыт подтвердил, что генетическая информация сохраняется неизменной на протяжении всего срока жизни клетки, и может в подходящих условиях быть задействована вновь.** Более поздние исследования, основанные на том же принципе, привели к клонированию млекопитающих (4).

Клонирование лягушки



Клонирование овечки Долли



Долли



Ian Wilmut

...и ее ПОТОПСТВО



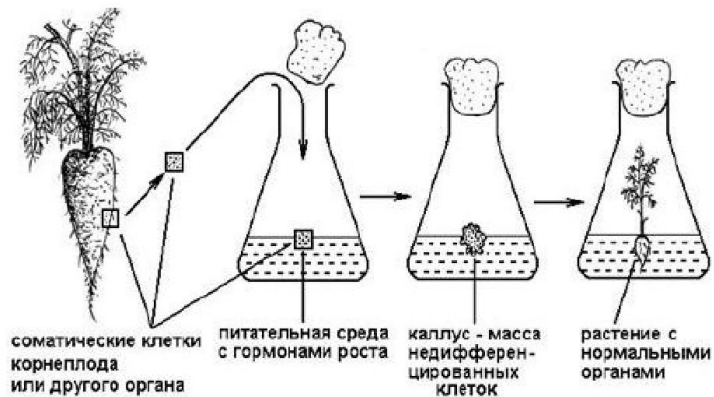
1994, 1996

На седьмом году жизни Долли пришлось усыпить. Специалисты предполагают, что причиной ранней ее смерти могли послужить короткие теломерные концы на хромосомах, поскольку клетка (из которой использовали ядро) была взята от 6-и летней овцы.

С тех пор уже удалось клонировать довольно много млекопитающих — не только овцу, но и мышь, корову, свинью, лошадь, волка, степного кота.

Таким образом, было показано, что именно в ядре каждой клетки содержится наследственная информация, необходимая для развития целого организма со всем разнообразием его свойств и признаков. Гены играют центральную роль в дифференциации клеток.

Способность зиготы дать начало развитию целого организма называется тотипотентностью



Дифференциация клеток начинается на ранних стадиях эмбриогенеза. Причем каждая клетка бластулы имеет свой собственный преддетерминированный путь развития. Характерная особенность дифференцировки клеток заключается в том, что она необратимо ведет к тому или иному типу клеток. **Этот процесс носит название детерминации и также находится под генетическим контролем.**

Как сейчас предполагают, дифференциация и детерминация клеток регулируется взаимодействием клеток на основе сигналов, осуществляемых пептидными ростовыми факторами через тирозинкиназные рецепторы. Вероятно, существует много таких систем.

Когда дифференциация заканчивается, клетки переходят в стабильное дифференцированное состояние и сохраняют свою специфичность.

В основе этого явления лежит эпигеномный тип наследования.

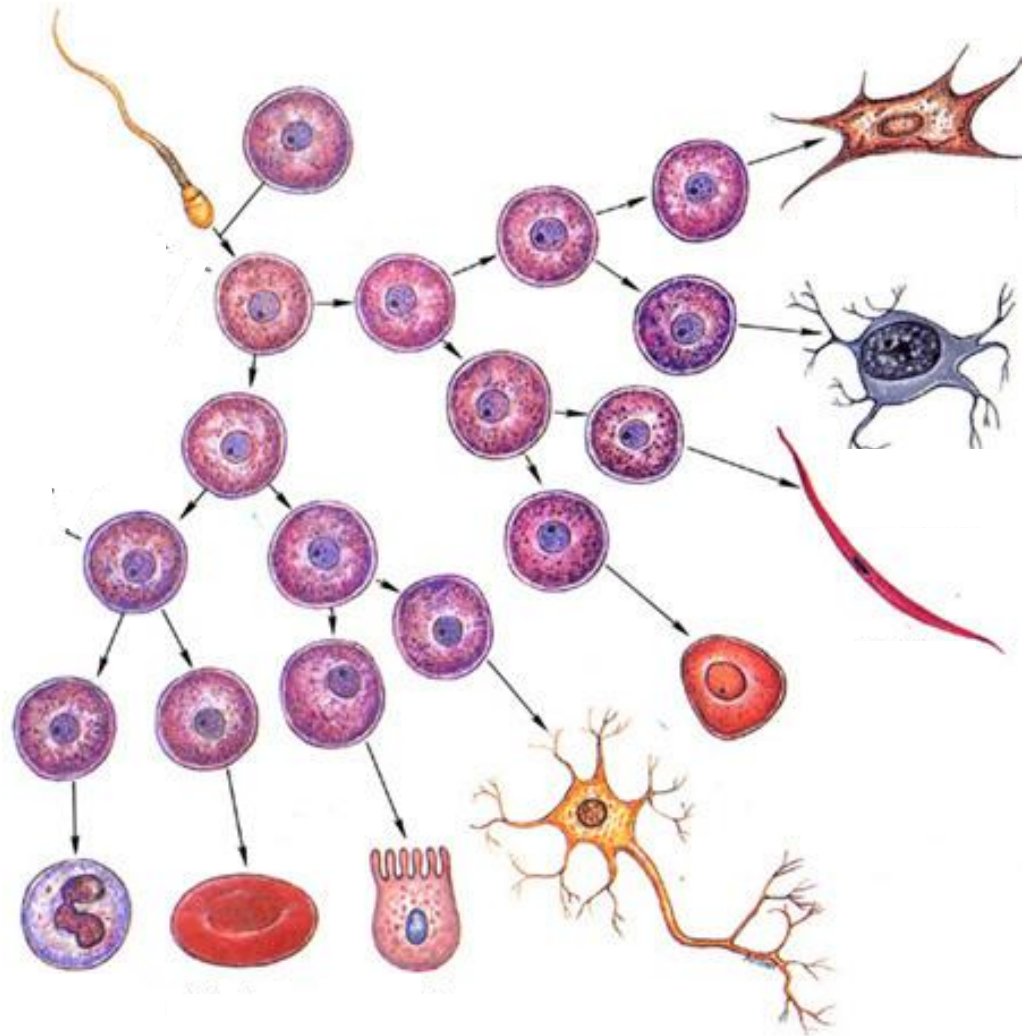
Сущность его состоит в постоянном воспроизведении в ряду поколений соматических клеток такой организации хромосом, которая позволяет функционировать строго определенным наборам генов.

Дифференцировка -

процесс формирования специфических свойств у клеток в ходе онтогенеза

В основе дифференцировки клеток лежит избирательная активация отдельных групп генов.

Детерминация - это процесс определения пути, направления, программы развития материала эмбриональных зачатков с образованием специализированных тканей. Механизм детерминации связан со стойкими изменениями процессов репрессии (блокирования) и экспрессии (деблокирования) различных генов.



Клеточной дифференцировкой называется процесс приобретения клетками биохимических, морфологических и функциональных различий.

В результате этого клетка становится специализированной, имеющей характерное строение, определенный тип метаболизма и приобретает способность к выполнению определенных функций.

Как правило, дифференцируются не отдельные клетки, а группы сходных клеток, которые претерпевают постепенные изменения на протяжении нескольких клеточных циклов.

Первые биохимические и морфогенетические различия между клетками у большинства позвоночных обнаруживаются в период гастрюляции.

Как происходит дифференциация клеток?

Химическая разнородность цитоплазмы яйцеклетки переходит в химическую разнородность цитоплазмы бластомеров. В разных бластомерах имеются разные индукторы, которые включают в работу различные гены.

Синтезируются разные белки – ферменты, катализирующие разные типы биохимических реакций.

В разных бластомерах идёт синтез разных типов белков.

Вследствие этого образуются разные типы клеток (морфологическая разнородность).

Различные типы клеток образуют разные ткани.

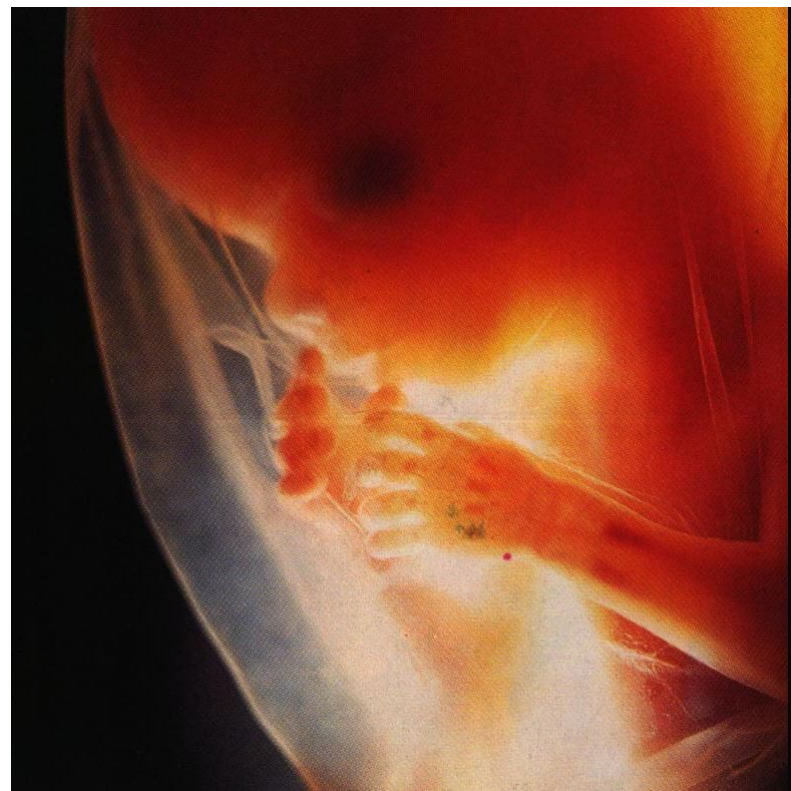
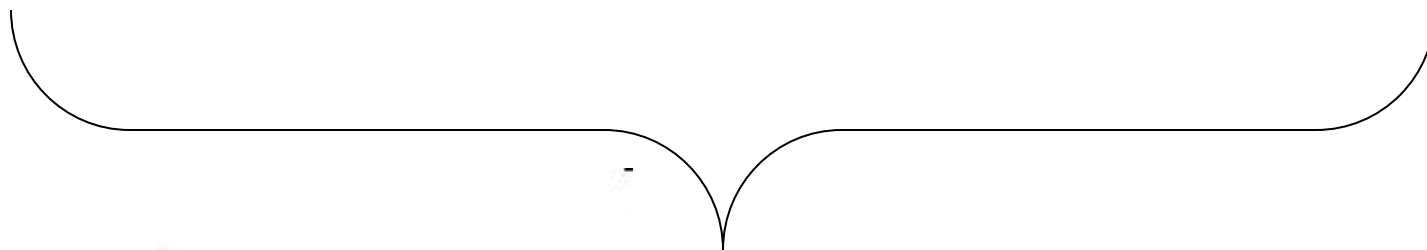
Из разных тканей формируются разные органы.

Подтверждением положения о том, что цитоплазма яйцеклетки содержит полный набор индукторов, способных включать в работу необходимые блоки генов, служат опыты Дж. Гордона.

**Дифференцировка
клеток**

Гистогенез

Органогенез



В онтогенезе высших организмов выделяют следующие этапы (периоды) онтогенеза:

- предзародышевый (преэмбриональный) – развитие половых клеток (гаметогенез) и оплодотворение;

- зародышевый (эмбриональный) – развитие организма под защитой яйцевых и зародышевых оболочек или под защитой материнского организма;

- послезародышевый (постэмбриональный) – до достижения половой зрелости;

- взрослое состояние – размножение, забота о потомстве, старение и гибель.

Регуляция «включения» или «выключения» необходимых генов в ходе онтогенеза называется дифференциальной экспрессией генов. В ходе этого процесса изменяется активность определенных генов, качественно и количественно меняются продукты этих генов, что приводит к дифференциации клеток в ходе онтогенеза.

Координированные изменения генной экспрессии:

- а) одновременная инициация или прекращение экспрессии группы генов;
- б) прекращение экспрессии одного или нескольких генов в момент инициации экспрессии другого гена или группы (взаимоисключения) и т.д.

Кратковременные изменения генной экспрессии генов.

Долговременные изменения генной экспрессии генов.

На ранних стадиях дробления бластомеры являются тотипотентными, т.е. каждый из них может дать начало целому организму.

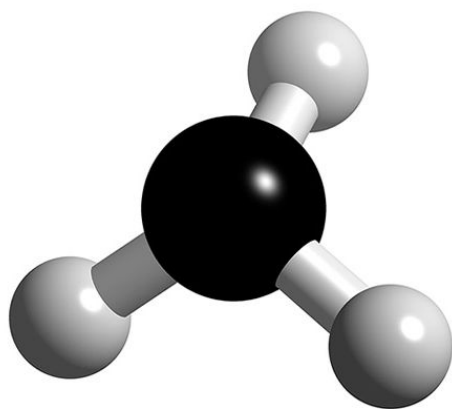
О существовании тотипотентности бластомеров у человека говорят случаи рождения нескольких монозиготных близнецов.

Постепенно клетки становятся детерминированными, т.е. развитие их уже окончательно запрограммировано, и они могут дать начало только определённому типу клеток, например, эпителиальным и нервным и др.

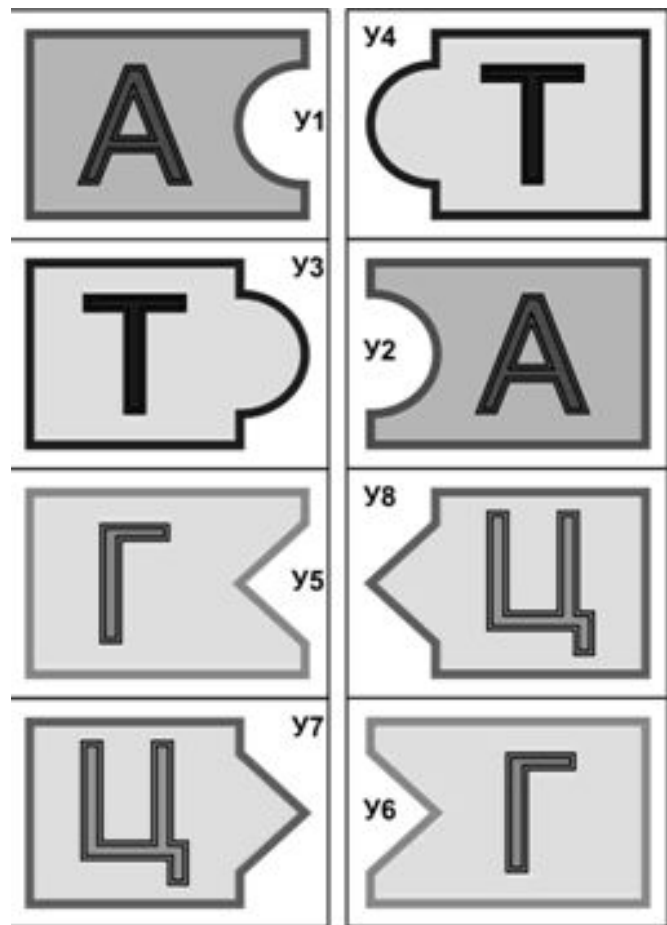
Регуляция дифференциации генов может происходить на уровне любого известного генетического процесса:

- 1. Модификации ДНК – метилирование ДНК:**
 - ◆ метилирование оснований снижает активность генов, благодаря конденсации хроматина.
 - ◆ изменение активности целых хромосом, например, инактивация одной из двух X-хромосом у самок млекопитающих.
- 2. Увеличения объема ДНК в клетке путем дифференциальной амплификации ДНК (дифференциальной репликации)** (например, многократное копирование генов рРНК) или за счет образования политенных хромосом.
- 3. Дифференциальной транскрипции** (политенные хромосомы, ламповые щетки).
- 4. Дифференциальной трансляции** (синтез белка в безъядерных ретикулоцитах).
- 5. Диминуции хроматина** – необратимой утраты части генетического материала в соматических клетках некоторых организмов (инфузорий, аскарид, циклопов).
- 6. Изменения последовательностей ДНК с помощью рекомбинационных событий** (переключение типов спаривания у дрожжей) или перемещения подвижных генетических элементов, например, транспозонов (локус Nivea) у львиного зева.
- 7. Роль мутаций в дифференциации клеток и тканей.**

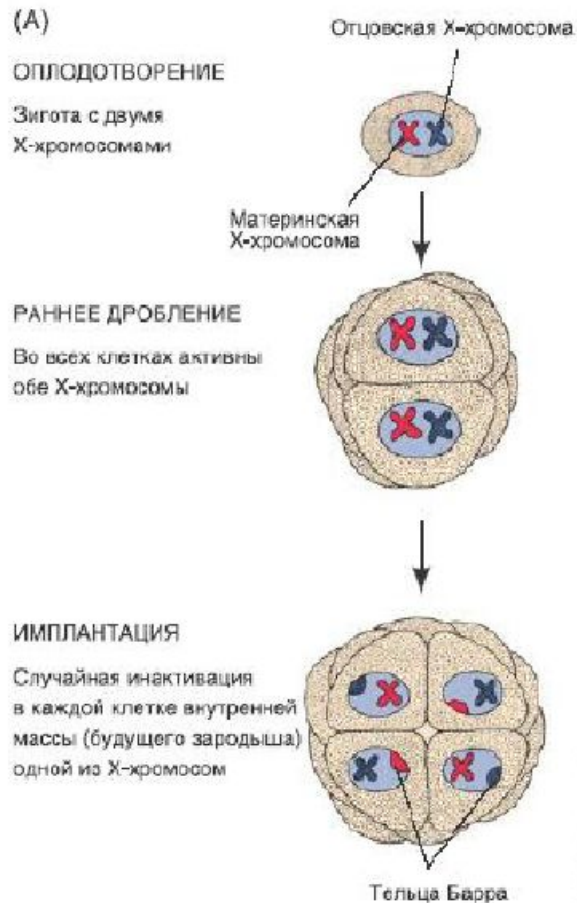
1. Модификация ДНК - метилирование оснований снижает активность генов



Метильная группа



Изменение активности целых хромосом, например, инактивация одной из двух X-хромосом у самок млекопитающих



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 «каликко» 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.

Асинхронная репликация X-хромосом

Исключение РНК-полимеразы II и модификаций активного хроматина

Модификации конститутивного гетерохроматина

(По всей Xi)

(Прицентромерные районы, отдельные банды)

Репрессивные модификации, характерные для Xi

(Выявляются только в период S-G2)

(Выявляются в течение всего клеточного цикла, привлекаются на Xi при помощи Xist РНК)

Rsx РНК

Xist РНК

Метилирование ДНК

Однопроходные
(Утконос)



Prototheria

Сумчатые
(Кенгуру Дорби и опоссум)



Metatheria

Афротерии
(Слон)



105 млн лет

Eutheria

Грызуны
(Мышь)



91 млн лет

Приматы
(Человек)



148 млн лет

Theria

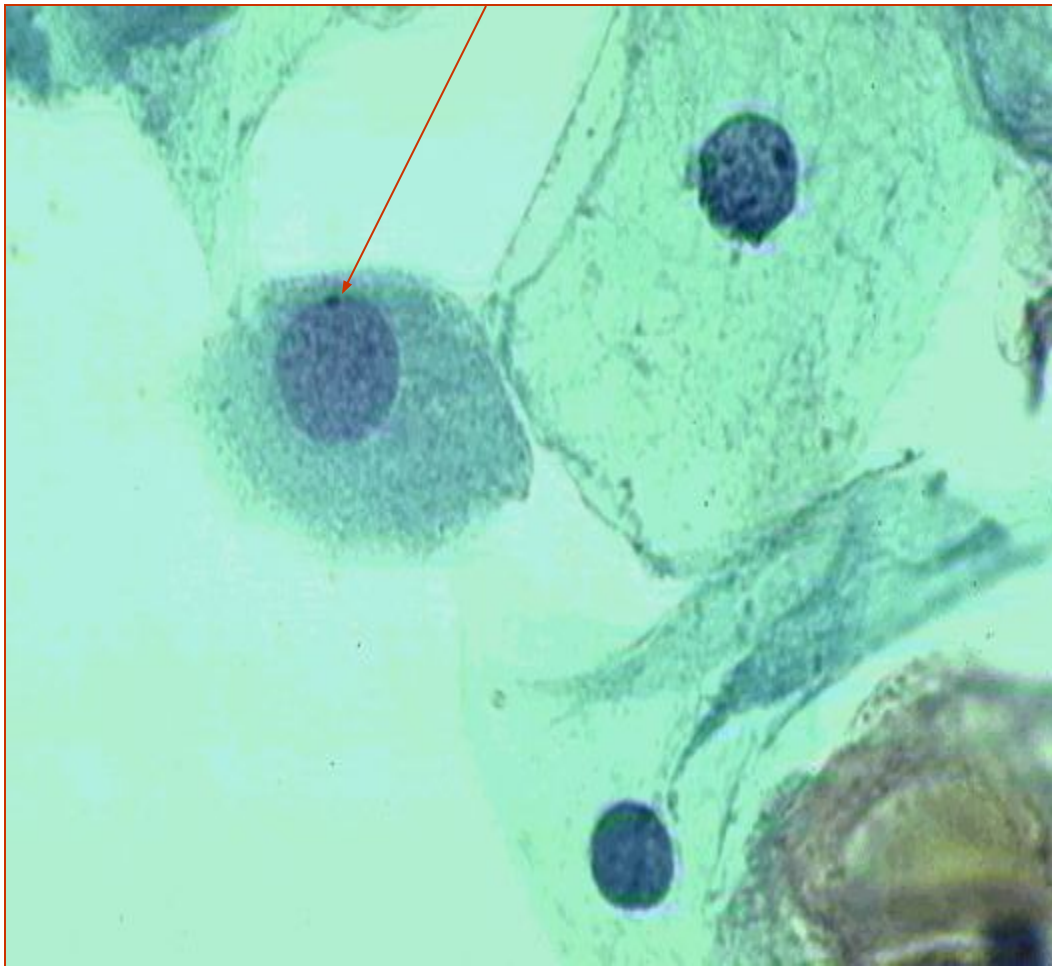
166 млн лет

Mammalia

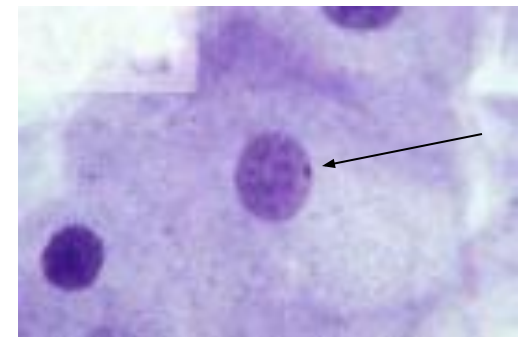
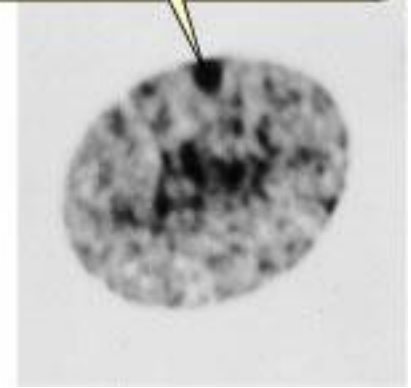
- Неслучайный выбор инактивируемой X-хромосомы (инактивируется отцовская X-хромосома)
- Инактивация X-хромосомы нестабильная и тканеспецифическая
- Инактивация происходит с участием некодирующей РНК Rsx
- Хроматин Xi содержит преимущественно модификации гистонов, характерные для конститутивного гетерохроматина
- Метилирование ДНК в процессе инактивации не задействовано

- Эволюция гена Xist
- Случайный выбор инактивируемой X-хромосомы, контролируемый центром инактивации и геном Xist
- Стабильная инактивация X-хромосомы
- Xist привлекает специфические для Xi модификации гистонов, которые чередуются на Xi с модификациями гистонов, характерными для конститутивного гетерохроматина
- Для стабильного поддержания неактивного состояния Xi используется метилирование ДНК в промоторах генов

Тельце Барра – пример факультативного гетерохроматина, можно видеть в соматических клетках женского организма млекопитающих



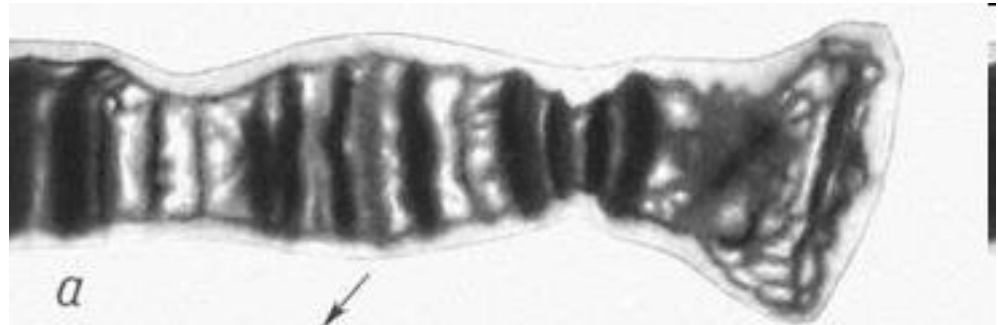
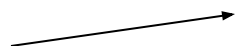
Тельце Барра



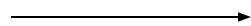
Дифференциальная репликация
Политенные хромосомы личинок некоторых насекомых



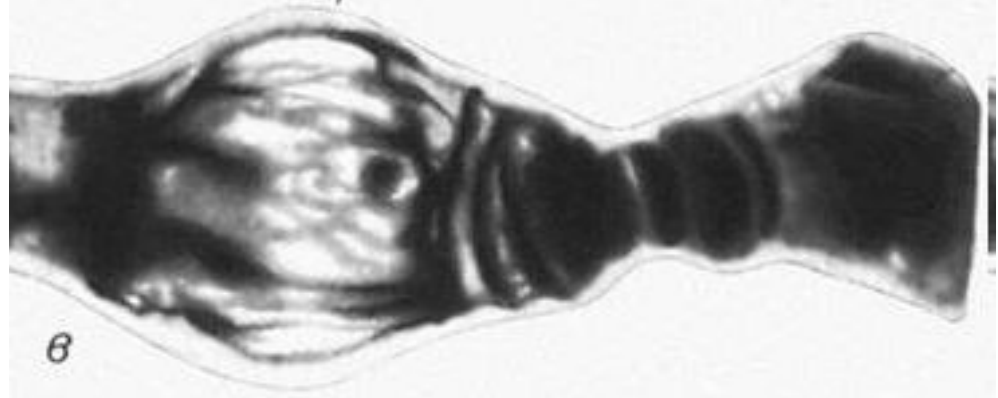
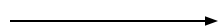
**Нефункционирующая
хромосома**



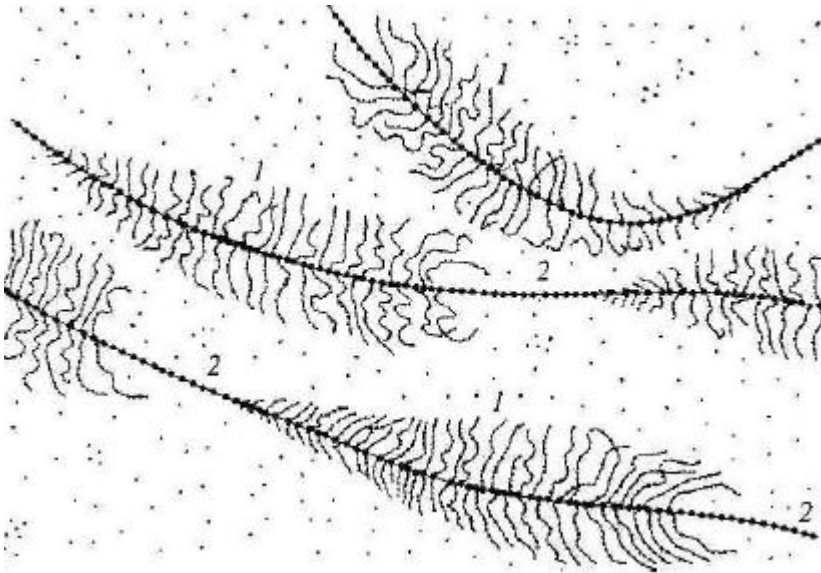
**Начальное развитие
пуфа**



**Максимально
развитый пуф**



Амплификация рибосомных (ядрышковых) генов



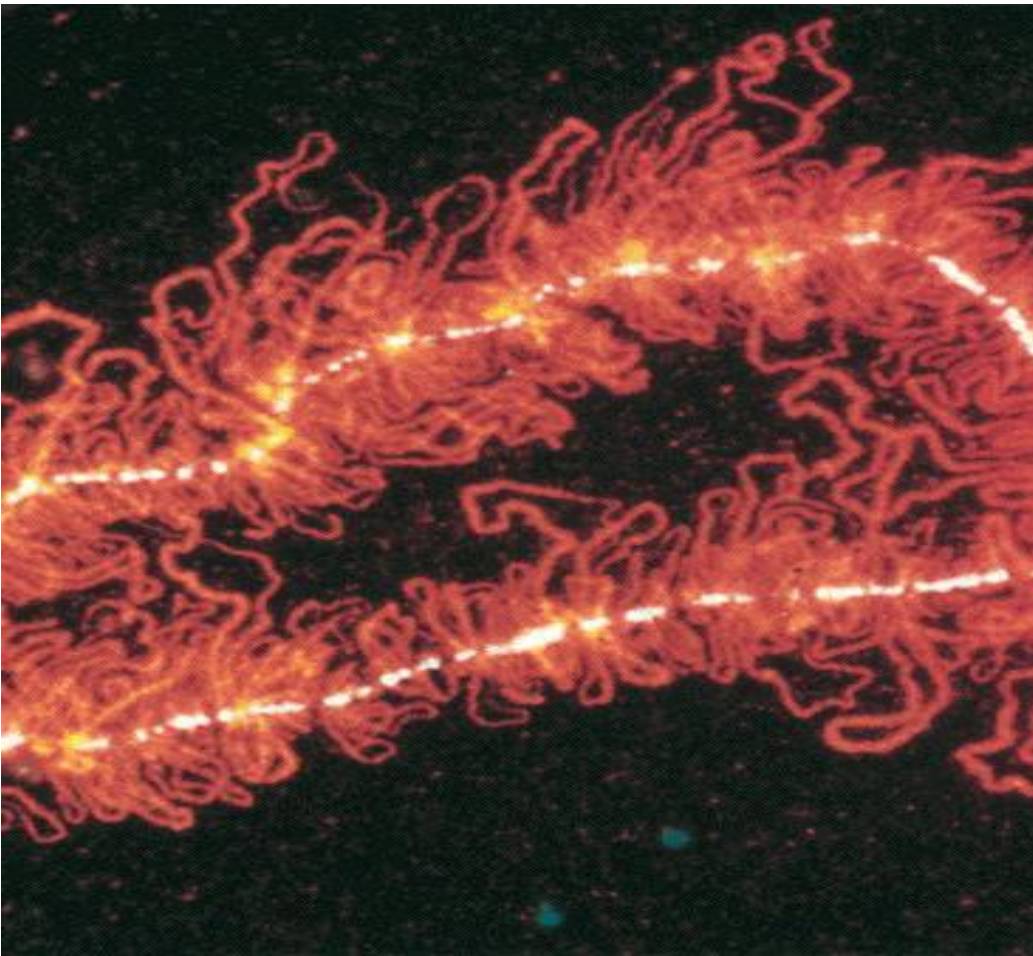
Рибосомные транскрипты в ядрышках из ооцитов тритона

Количество рибосомных генов на гаплоидный набор хромосом

Классификационная принадлежность	Представители – количество копий рибосомных генов
<p>Хордовые</p> <p>Млекопитающие:</p> <p>Птицы:</p> <p>Амфибии:</p> <p>Рыбы:</p>	<p>Человек – 200</p> <p>Мышь – 100</p> <p>Кошка – 1000</p> <p>Курица – 200</p> <p>Тритон гребенчатый – 4100</p> <p>Амфиума – 19600</p> <p>Линь – 120</p> <p>Лосось – 730</p> <p>Неоцератод – 4800</p>
<p>Беспозвоночные</p> <p>Иглокожие:</p> <p>Насекомые:</p> <p>Моллюски:</p> <p>Нематоды:</p>	<p>Морской еж – 260</p> <p>Сверчок домашний – 170</p> <p>Шелкопряд тутовый – 240</p> <p>Устрица – 220</p> <p>Аскарида – 300</p>
<p>Простейшие</p> <p>Высшие растения:</p>	<p>Эвглена – 800</p> <p>Тетрахимена – 290</p> <p>Фасоль – 2000</p> <p>Кукуруза – 8500</p>
<p>Грибы:</p>	<p>Дрожжи пекарские – 140</p>
<p>Водоросли:</p>	<p>Хламидомонада – 150</p> <p>Ацетабулария – 1900</p>

Дифференциальная транскрипция

Хромосомы типа ламповых щеток



В хромосоме активны гены, обеспечивающие образование желтка для развития зародыша

Эффект положения

Гетерохроматин – генетически неактивный хроматин.

Попадание гена в гетерохроматиновую область приводит к инактивации гена.

Пути попадания:

- хромосомные перестройки (инверсии, транслокации);**
- трансгенез.**

Эффект положения мозаичного типа:

от полной репрессии до усиления проявления гена.

Дифференциальная трансляция

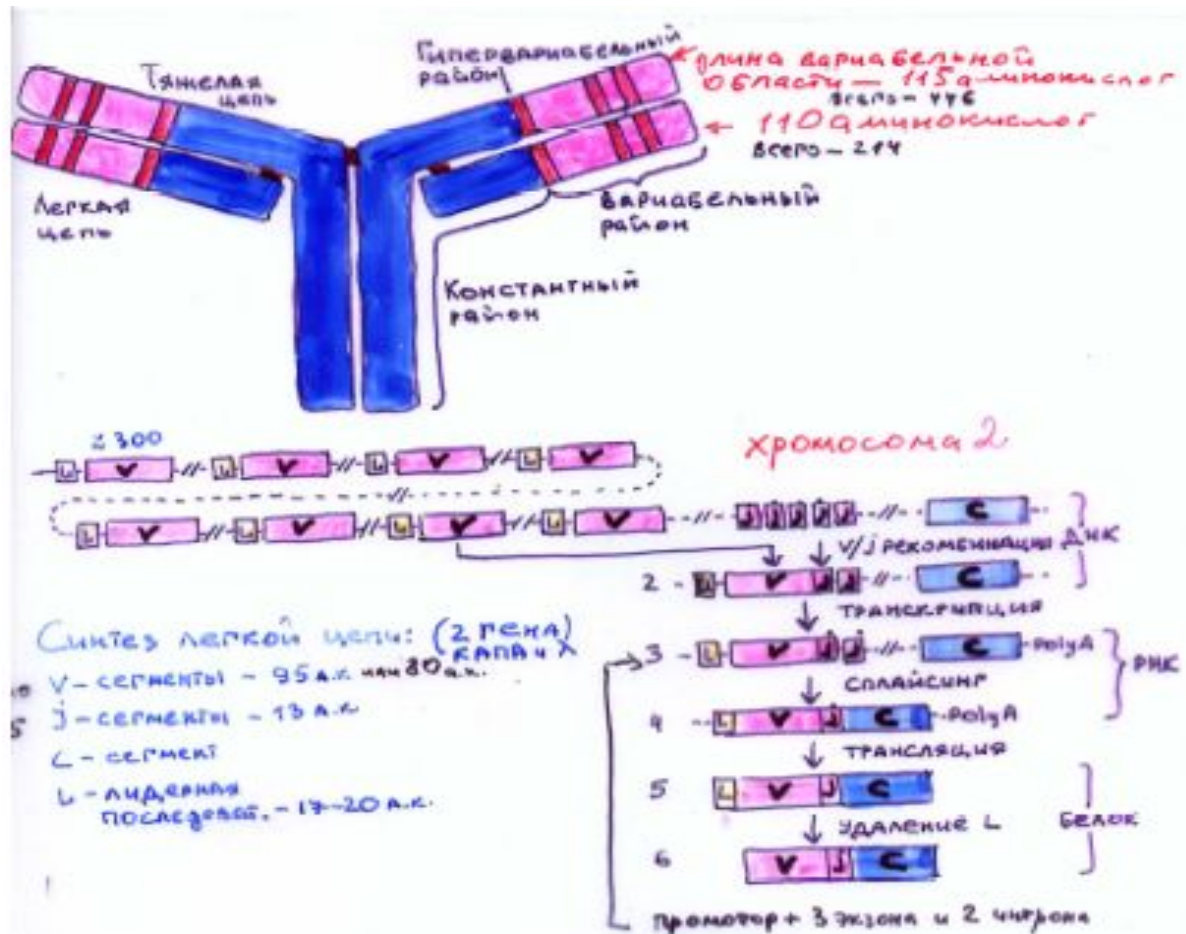
Возможность дифференциальной трансляции основывается на существовании стабильных мРНК.

Дифференциальная трансляция зарегистрирована при синтезе глобинов на стабильных мРНК безъядерных ретикулоцитов млекопитающих.

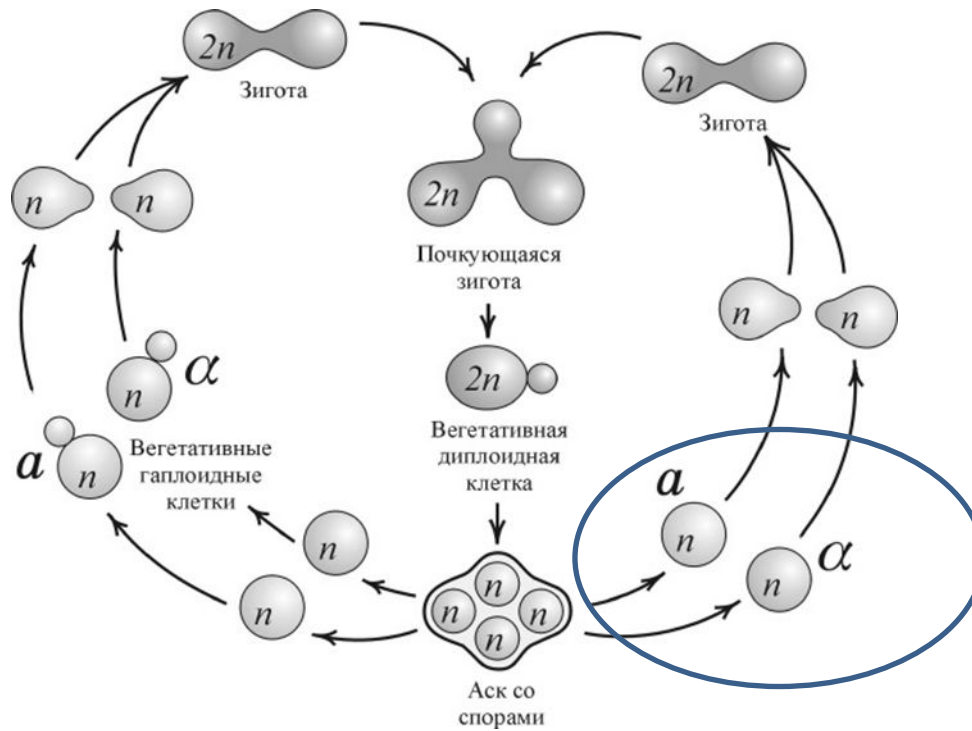
Избыток гемина стимулирует синтез глобина. Гемин инактивирует белок, который репрессирует, т. е. «запрещает» синтез α - и β -цепей глобина.

Реорганизация ДНК в ходе («созревания») генов иммуноглобулинов в В-лимфоцитах

За счет перестройки генов, ответственных за синтез иммуноглобулинов, различные клетки оказываются способными производить разные антитела. Такие перестройки необратимы.



Перестройки генома у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*





РЕТРОЗИГОТА

III ХРОМОСОМА



ЭНДОКУКЛЕАЗА
(ПРОДУКТ ГЕНА HO)

Диминуция хроматина – уменьшение его количества в ходе онтогенеза, была открытая немецким биологом Т. Бовери в 1887 г.

У аскариды на самых ранних этапах развития из зародышевых клеток, которые потом становятся соматическими, выбрасывается та или иная часть генетического материала. Явление диминуции хроматина довольно редкое событие, тем не менее, сегодня оно известно не только у аскарид, но и других животных – циклопов, миксин, сциарид и др.

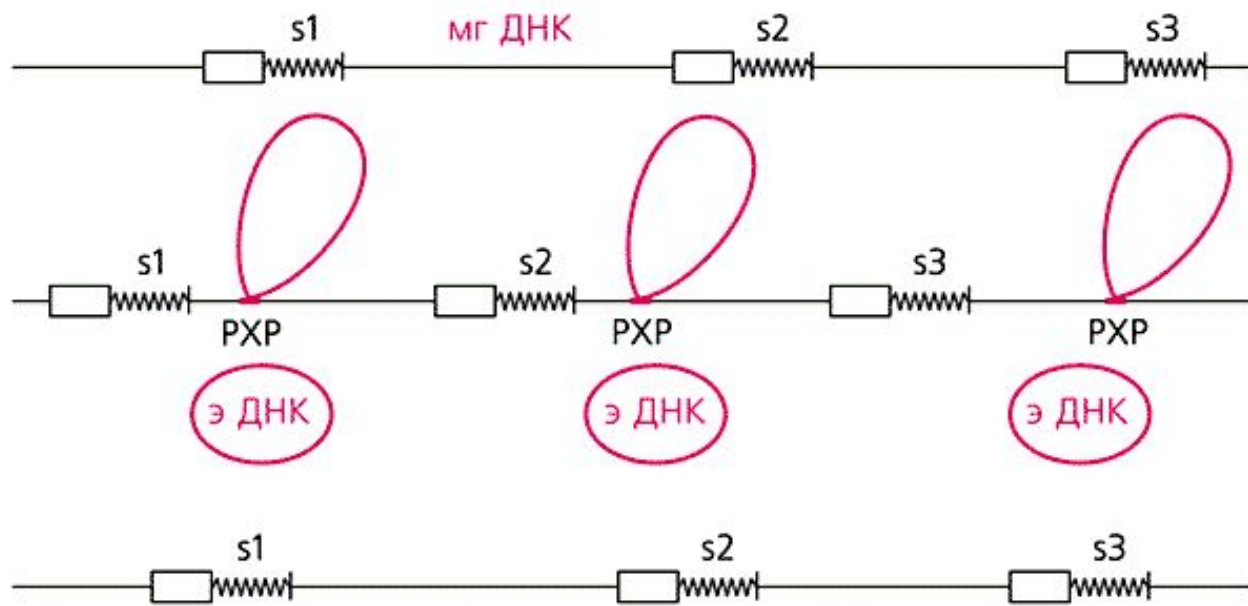


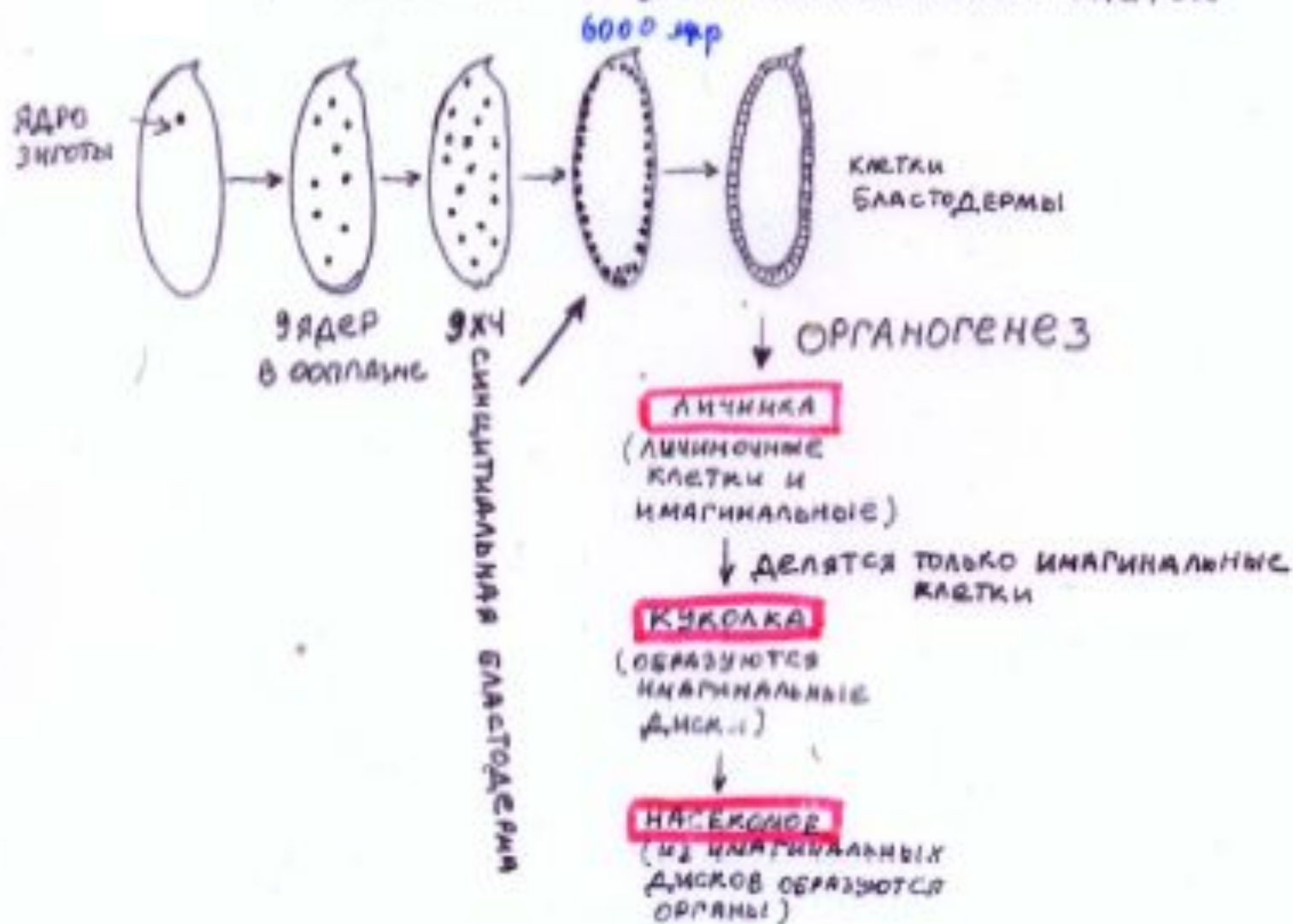
Схема диминуции хроматина у циклопов. Сверху вниз: хромосома до начала диминуции; во время диминуции, когда участки межгенной ДНК образуют петли; по окончании процесса: образовавшиеся на предыдущей стадии петли, вырезанные из хромосомы, превращаются в кольца (масштаб не соблюден). S1, S2, S3 – структурные гены; перед ними в виде прямоугольников показаны регуляторные участки; мгДНК – межгенная ДНК, РХР – районы хромосомных разрывов

Роль мутаций в
дифференциации тканей и
органогенезе у дрозофилы

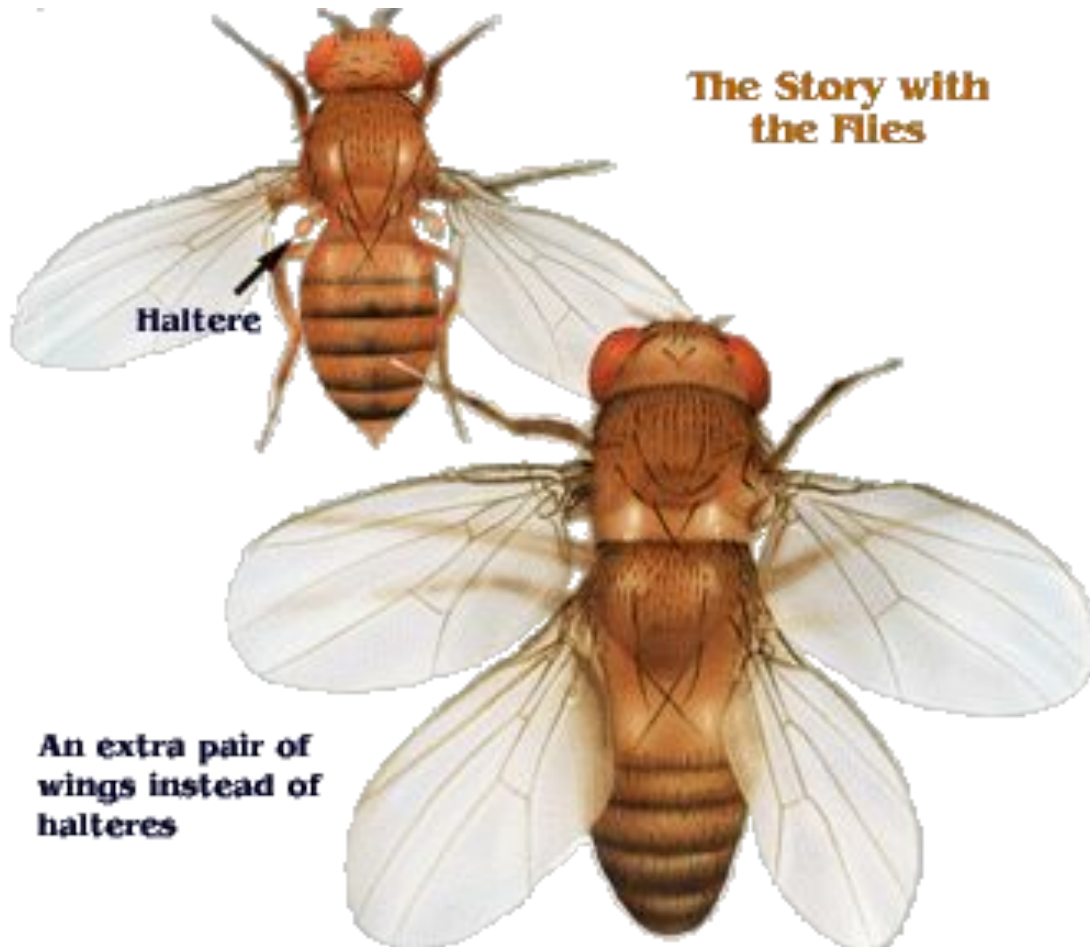
Гомеозисные мутации у дрозофилы. После завершения формирования сегментации, вступают в действие гомеозисные гены – большой класс генов, которые контролируют развитие какой-то части тела из определенного сегмента.

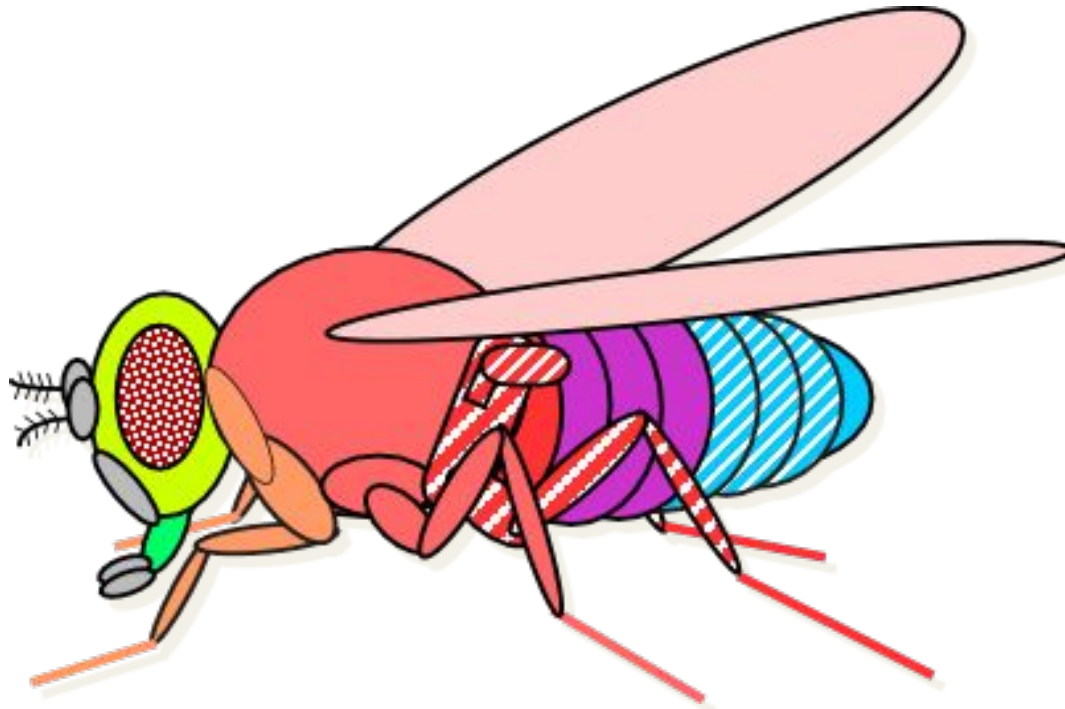
В результате гомеозисной мутации из данного сегмента развивается какая-то другая часть тела.

Роль мутаций в дифференцировке клеток



Гомеозисные мутации





lab

pb

Dfd

Scr

Antp

Ubx

abdA

AbdB

labial

Deformed

Antennapedia

abdominal-A

proboscipedia

Sex combs reduced

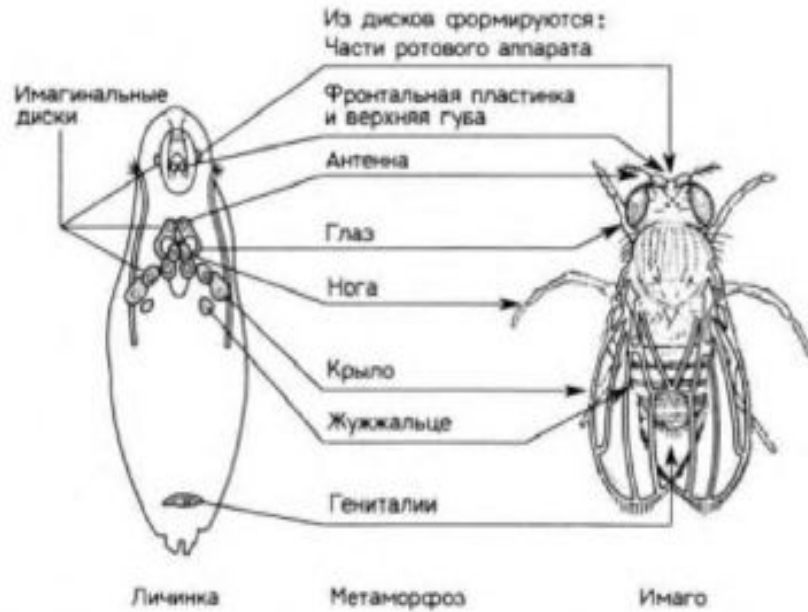
Ultrabithorax

Abdominal-B

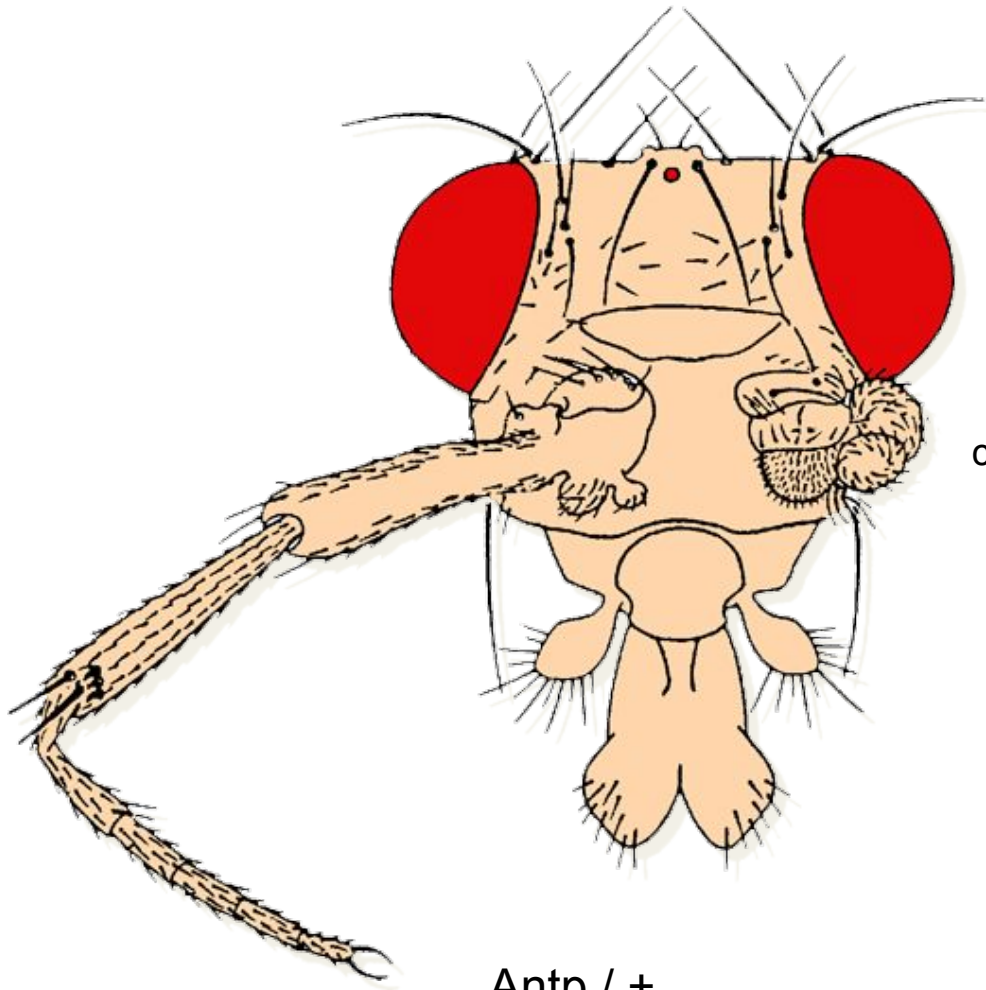
Antennapedia Complex (ANT-C)

Bithorax Complex (BX-C)

Трансдетерминация

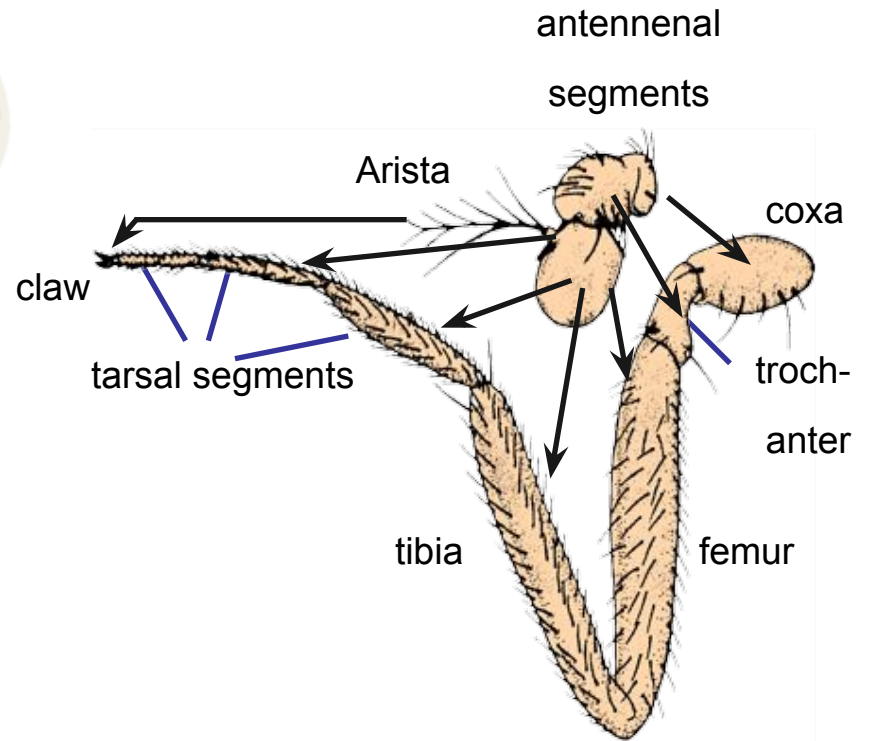


Antennapedia



Antp / +

antenna transformed into leg



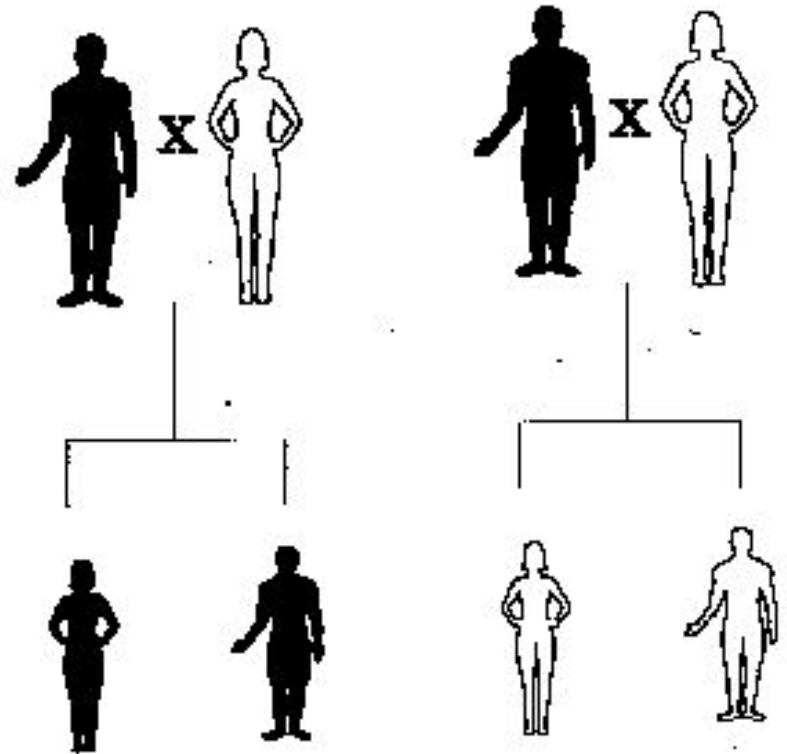
Геномный импринтинг

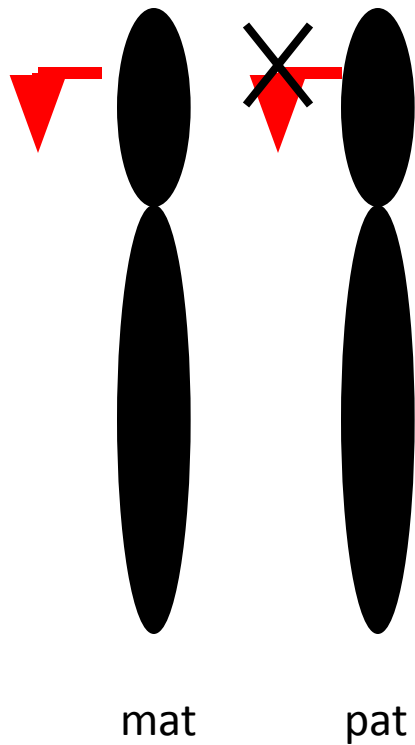
Геномный импринтинг – дифференциальная модификация **отцовского** и **материнского** генетического материала в процессе созревания гамет, следствием чего являются *различия в экспрессии родительских аллелей* как в процессе раннего эмбриогенеза, так и у взрослых особей.

Наследование признаков, определяемых импринтируемыми генами, происходит не по Менделю.

Импринтинг осуществляется посредством метилирования ДНК в промоторах, в результате чего транскрипция гена блокируется.

Импринтинг некоторых генов в составе генома показан для насекомых, млекопитающих и цветковых растений.





Импринтированный ген - ген, который дифференциально экспрессируется в зависимости от материнского или отцовского происхождения. Импринтированные гены в диплоидной клетке млекопитающих обычно экспрессируются только с одного аллеля.

Пример:

Материнская аллель экспрессируется, отцовская – нет (она импринтирована)

Геномный импринтинг проявляется на ранних этапах эмбрионального развития и приводит к различиям в экспрессии материнских или отцовских аллелей.

Предполагают, что эффект геномного импринтинга может оказывать влияние на степень экспрессии генов, контролирующих рост эмбриона, процессы пролиферации и дифференцировки клеток и другие процессы внутриутробного развития плода.

Изучение геномного импринтинга на животных показало, что отцовский генетический вклад важен для развития плаценты, а материнский - необходим для развития тела эмбриона.