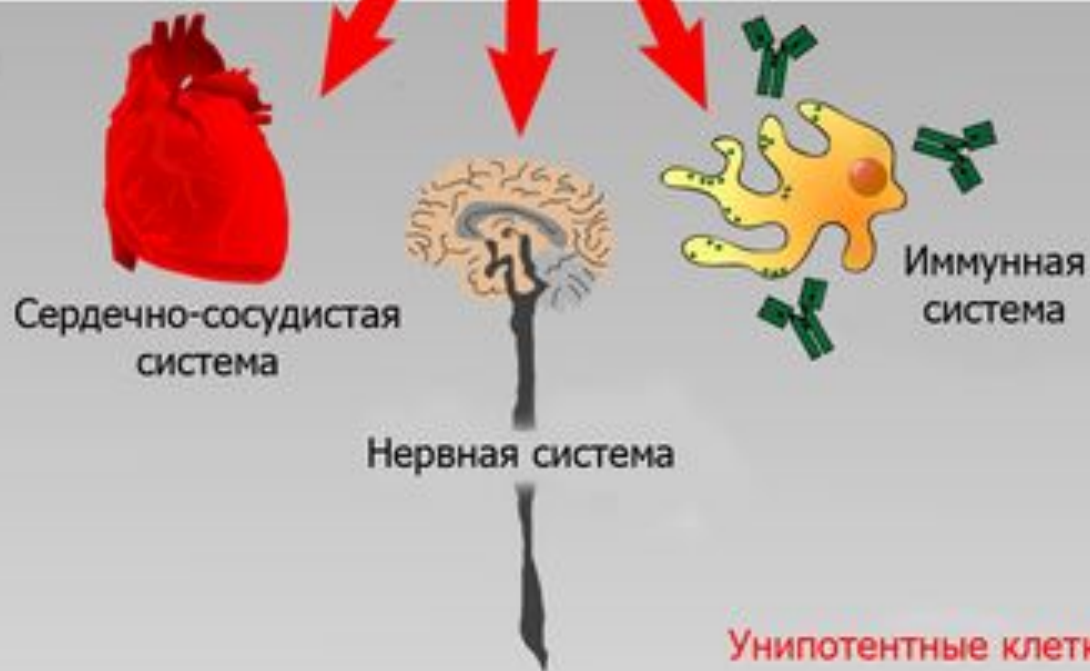




Examples:

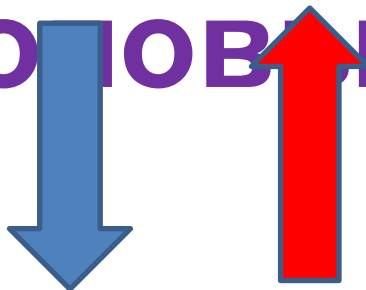


Эмбриональные стволовые клетки (самая ранняя стадия развития эмбриона) еще не вырабатывают антигены тканевой несовместимости и потому могут быть использованы для пересадки. Они *плюрипотентны*. Обычно выделялись из эмбрионов, которые после этого погибали.

Фетальные стволовые клетки – из абортированных эмбрионов

Опыты *Джона Гердона* (1962)
впервые показали, что
возможен
не только **прямой**, но и
обратный переход:

Стволовые клетки

A diagram consisting of two vertical arrows. The left arrow is blue and points downwards. The right arrow is red and points upwards. They are positioned below the text 'Стволовые клетки' and above the text 'Дифференцированные'.

Дифференцированные

Дж. Гёрдон, 1962 - первый опыт по клонированию животных



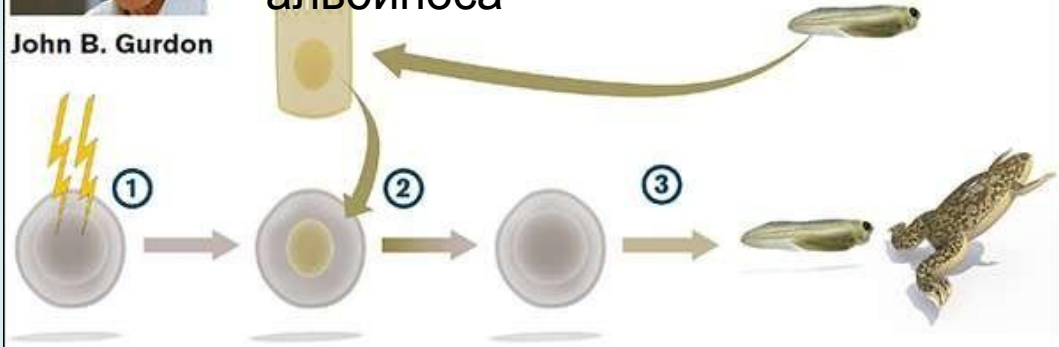
Wild-type donor
of enucleated eggs

Albino parents
of nucleus donor



John B. Gurdon

ядро из клетки
кишечника шпорцевой лягушки
альбиноса

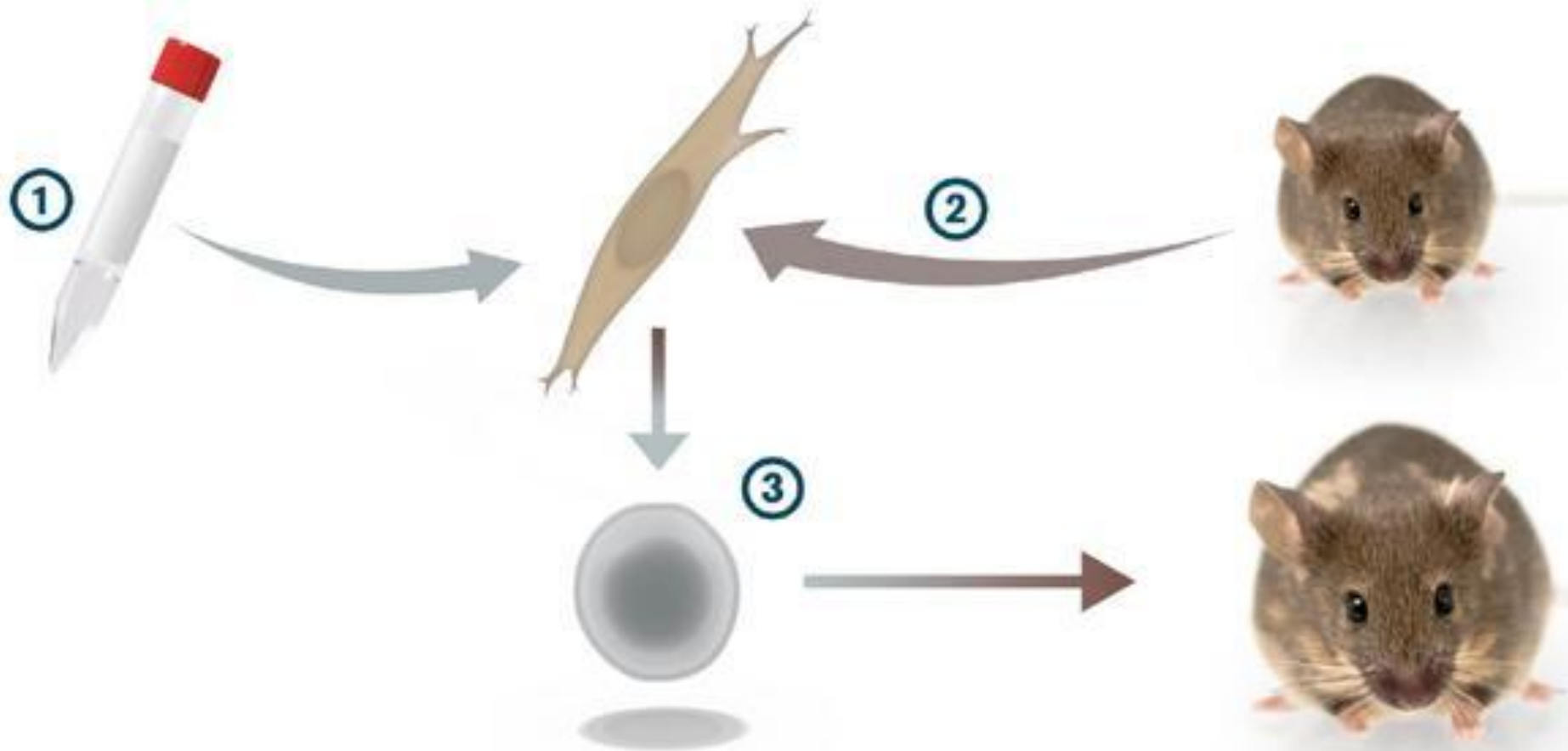


[http://www.nature.com/nm/journal/v15/n10/
fig_tab/nm1009-1141_F1.html](http://www.nature.com/nm/journal/v15/n10/fig_tab/nm1009-1141_F1.html)



The Nobel Prize in Physiology or
Medicine 2012

Соавтор Гердона по нобелевской премии 2012 г. Яманаки пошел еще дальше – он открыл 4 гена, экспрессия которых превращает дифференцированные клетки в стволовые. Яманаки открыл перед человечеством практически неисчерпаемый ресурс плюрипотентных стволовых клеток, происхождение которых не оставляет пятна ни на чьей совести (уже не надо брать стволовые клетки из эмбрионов человека)



Эксперименты Яманаки (2006). Гены четырех белков – регуляторов (1) вставляют в уже дифференцированный фибробласт (клетка кожи), полученный от мыши (2). Этот фибробласт превращается в плюрипотентную стволовую клетку (3), из которой можно потом получить взрослый мышинный организм (4). Отметим, что взрослою мышь из плюрипотентных клеток получил все-таки не сам Яманака.

2012: Группа японских исследователей во главе с профессором Митинори Сайто из Университета Киото впервые в истории смогла вырастить яйцеклетки из стволовых клеток и добиться рождения здорового потомства у лабораторных мышей. 5 октября в электронном выпуске журнала «Science» они высказали предположение, что эти результаты внесут вклад в решение проблемы бесплодия.

2013: В результате многолетних опытов исследователей Маастрихтского университета на пути решения проблемы дефицита продовольствия в мире, создано 140 г искусственного мяса. Оно «сплетено» из 20 тысяч белковых волокон (миобласты),



**Профессор Ян Вильмут с овечкой
Долли**

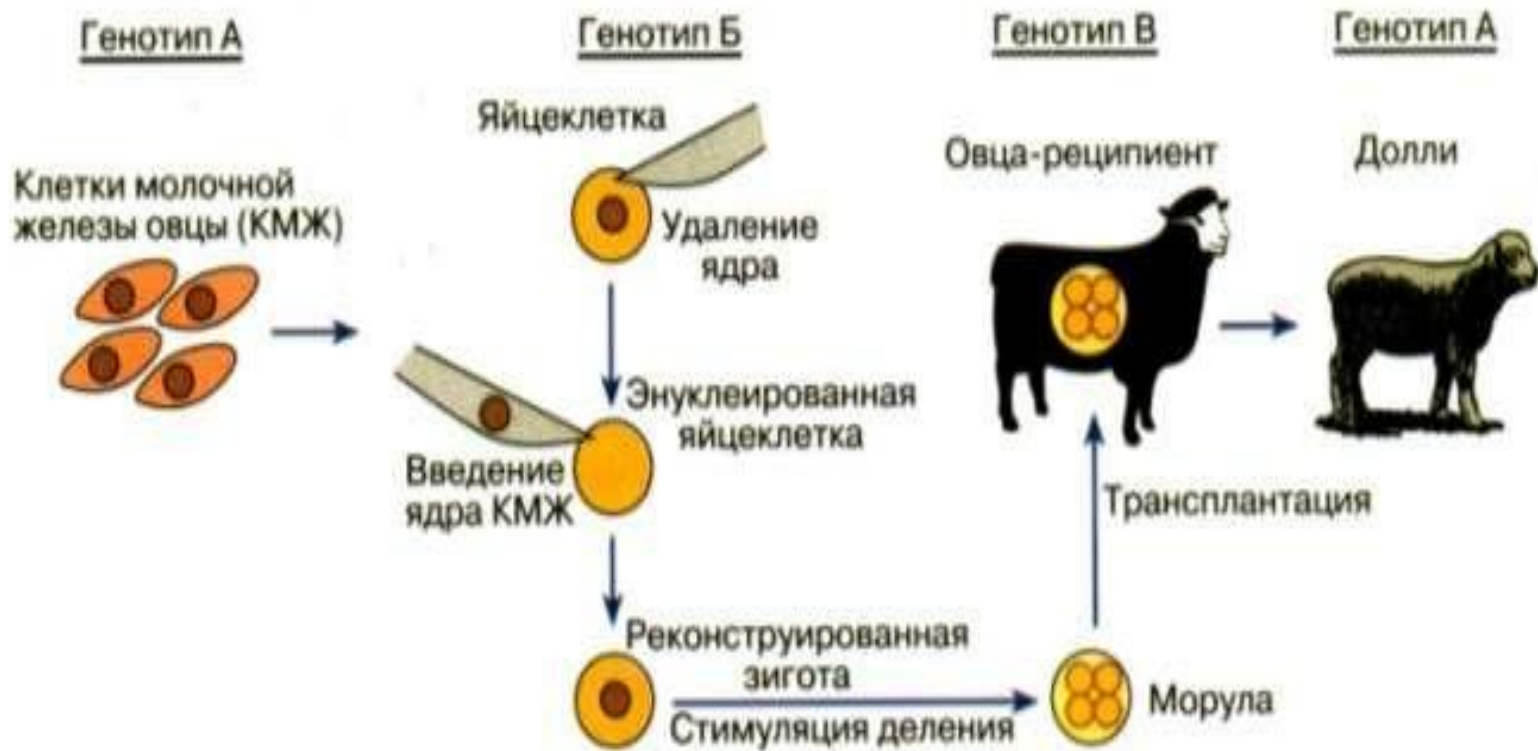


Рис. 3. Принцип получения клона млекопитающих, использованный в опытах Яна Вильмута. Цитоплазма яйцеклетки и клетки донора окрашены в разный цвет

**Ян Вильмут из 250 зигот
получил
одну овечку Долли (1996 -**

Клоны



1952



1996



1997



1998



2000



2001



2002



2003



2007



?

2008 - первое коммерческое клонирование собаки (лабрадор)

2009 – первая неудачная попытка клонирования вымершего животного
(пиренейского козерога)



2013 - список клонированных млекопитающих продолжается (верблюд, коза, койот.....).

2013 – проект по воскрешению вымерших гигантских птиц (дронт, моа, эпиорнис) пока не

*Эпиорнис с
Мадагаскара*



*Дронт с.
Маврикия*

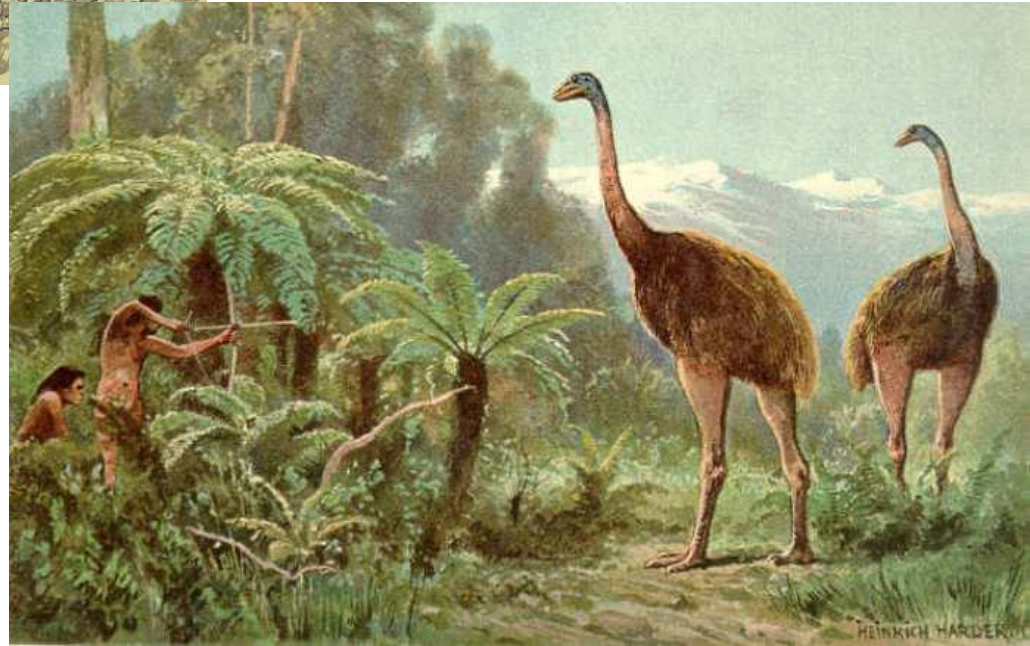


(COURTESY PHOTO)



**Моа из Новой
Зеландии,
как и прочих
птиц-
гигантов
истребил**

**теперь он
пытается
вернуть
утраченное...**



**Удастся ли
воскресить
момента?**



**Проблема воссоздания
вымерших видов животных не
только в отсутствии всей
ядерной и митохондриальной
ДНК данного вида, но и в
отсутствии яйцеклетки
этого вида, в цитоплазме
которой есть все
необходимые материнские
факторы его развития (белки**

***Еще один важный
объект***

генетики развития:

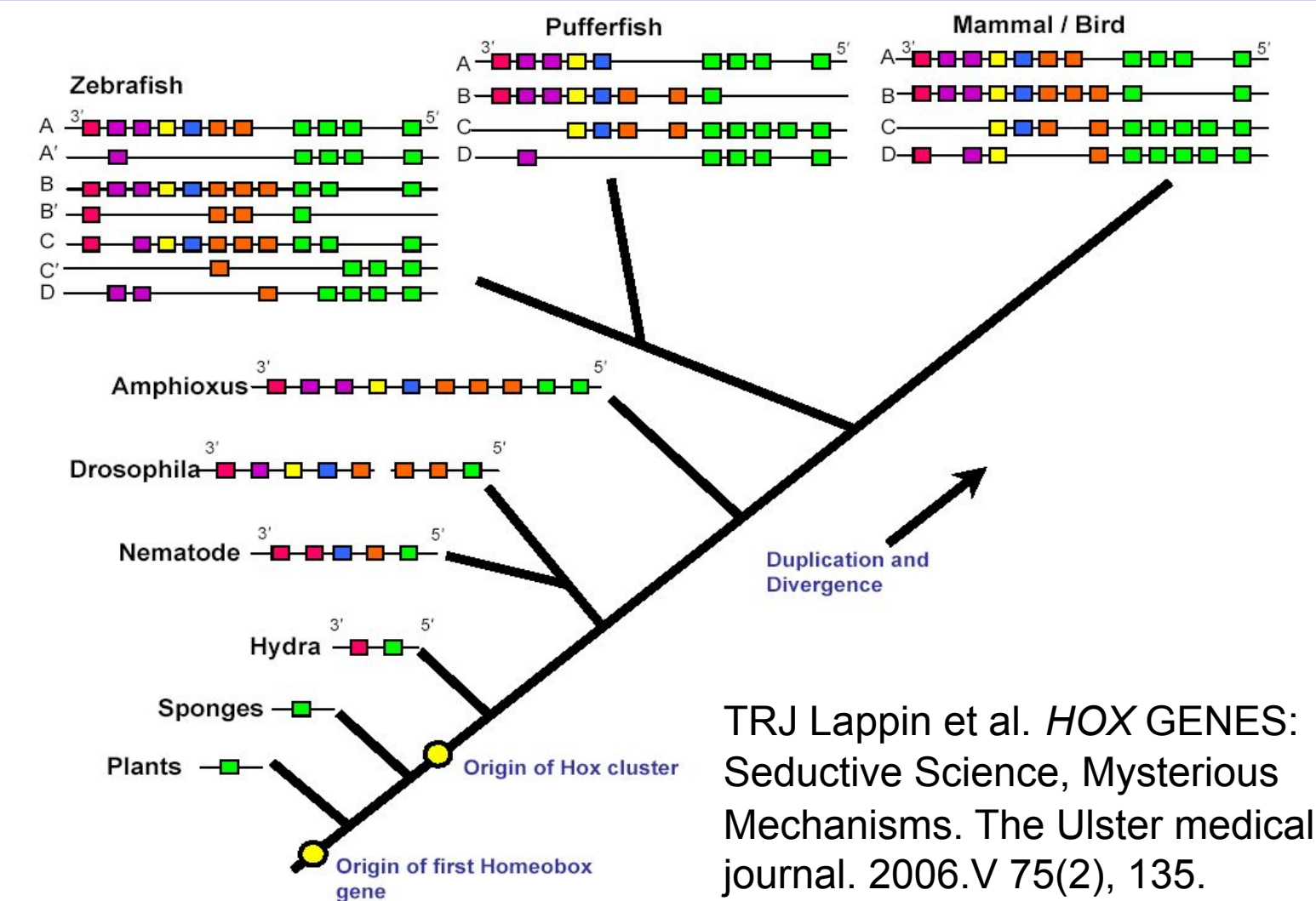
Гомеозисные гены -

***(регуляторные эмбриональные
гены)* определяют процессы
роста и дифференцировки
организма у растений и
животных; *мутации в них
приводят к превращению одних***

Гомеозисные гены животных, грибов и растений могут содержать участок (гомеобокс) почти одинаковый у всех видов (180 п.н. = 60 АК). Их называют НОХ («хокс»)-гены (гомеобокс-содержащие гены).

Они располагаются на одной или нескольких хромосомах, тесными группами (от 4-х (гребневики) до 48 (млекопитающие)), внутри которых сохраняется строгий порядок: «головные» гены впереди, «хвостовые» — сзади. Их функция состоит во «включении» или «выключении» других генов развития. Линейный порядок генов внутри кластера соответствует времени или месту работы гена в ходе эмбрионального развития.

Нох-гены найдены у всех исследованных организмов (в геномах губок, гидры, пиявок, нематод, амфибий, рыб, млекопитающих).



TRJ Lappin et al. *HOX GENES: Seductive Science, Mysterious Mechanisms*. The Ulster medical journal. 2006.V 75(2), 135.

Это древние гены, появившиеся >1000 млн лет назад. Усложнение строения организмов сопровождалось их дубликацией и дивергенцией функций

В эмбриональных клетках существует сложное каскадное включение транскрипционных факторов: разные конц-и генов материнского эффекта включают разные гены gap и pair-rule; гены gap и pair-rule включают разные гомеозисные гены; наконец, гомеозисные гены включают разные реализаторные гены, которые приводят к сегментации и дифференцировке зародыша.

Несмотря на разнообразие
структуры цветка, его развитие
у разных видов
контролируется

консервативными
гомеозисными генами



Arabis



Matthiola



Syringa



Anthirrhinum



Trillium

Фолиарная (классическая) теория морфогенеза цветка Иоганна Вольфганга Гете:



1749 - 1832

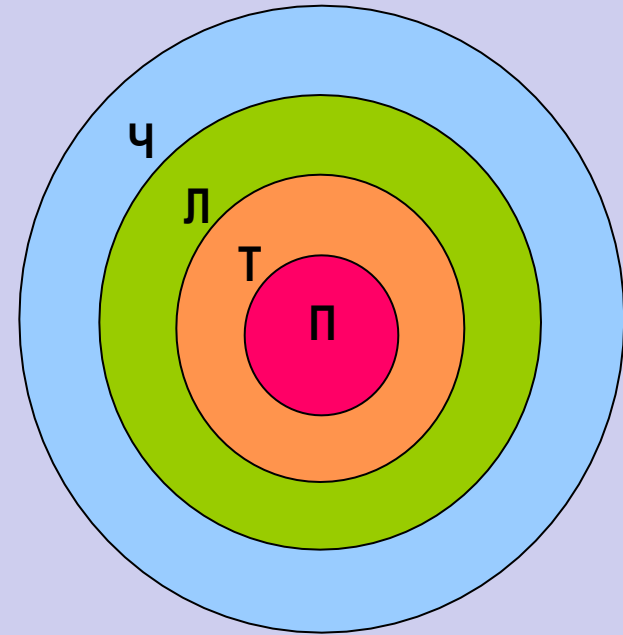
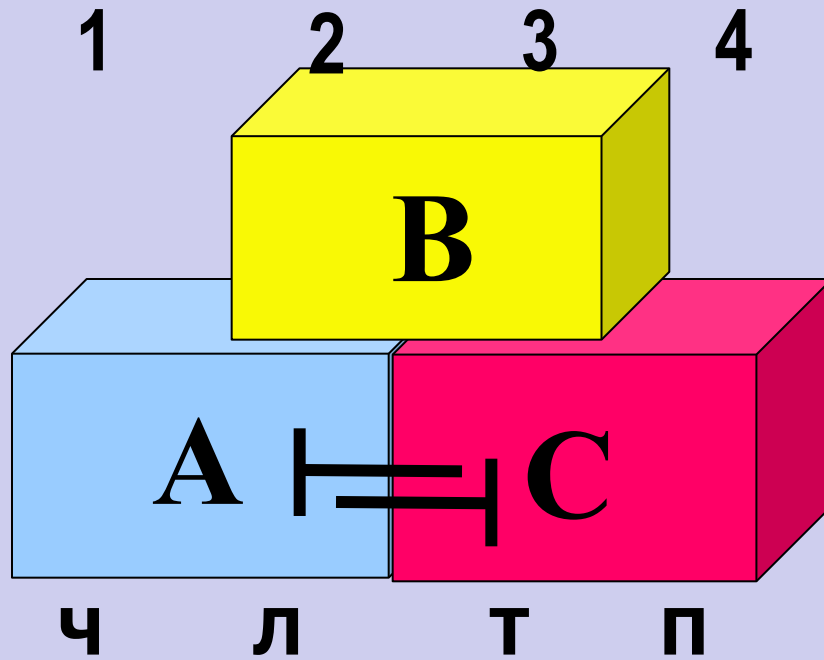
Цветок - видоизмененный побег с укороченными
междоузлиями:

Органы цветка - преобразованные листья.

1790г. «Опыт о метаморфозе растений».

1810г. «Учение о цветке»

ABC-модель развития органов цветка (Coe, Meyerowitz, 1991)

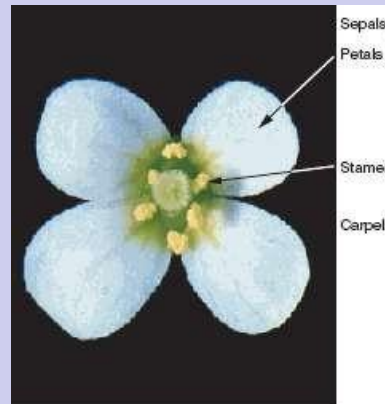


A. thaliana

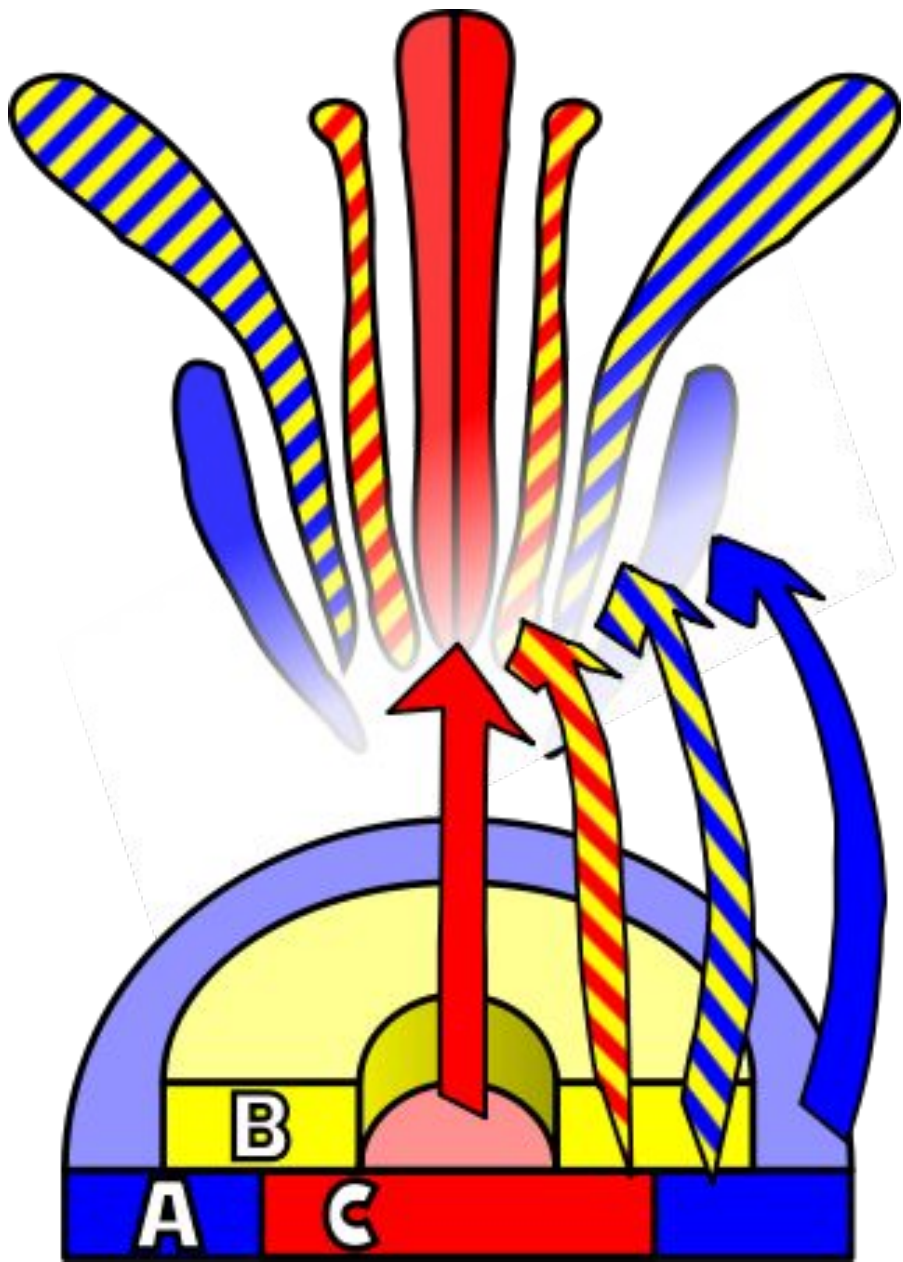
A. majus

A AP1, AP2
B AP3, PI
C AG

SQUA, FIM
DEF, GLO
PLE



Перекрывание
доменов экспрессии
гомеозисных генов в
примордии цветка



**ABC – модель –
современная
парадигма
генетики
развития
в области
ботаники**

Гомеозисные мутанты арабидопсис



Мутация гена
В-класса



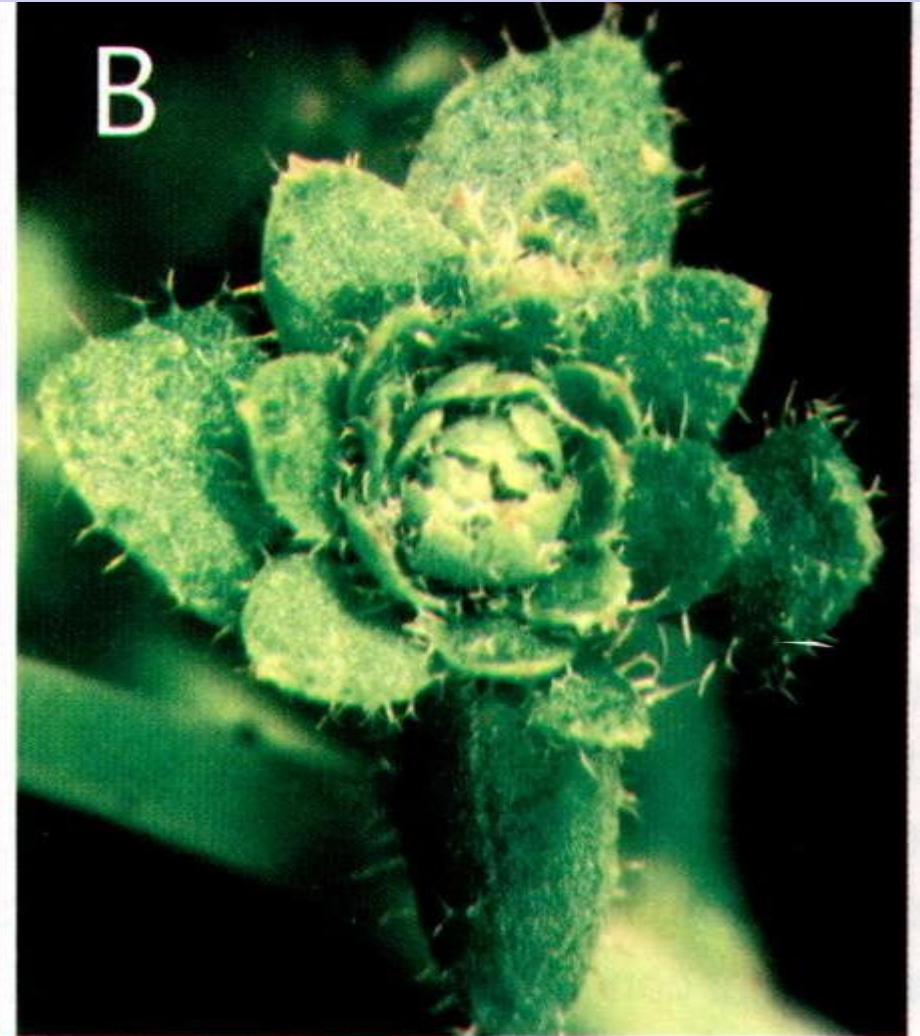
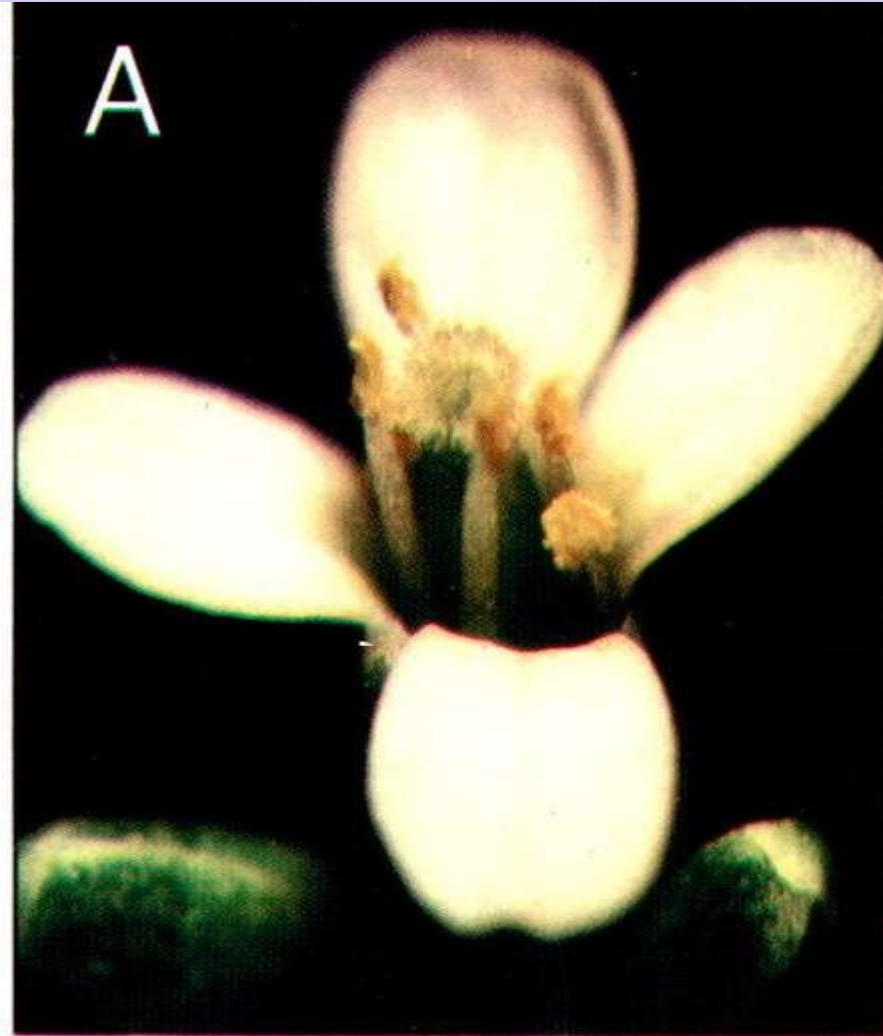
Мутация гена
А-класса



Мутация гена
С-класса

Дикий тип

ap1 ap3 ag



Фенотип тройного мутанта – убедительное свидетельство в пользу фоллиарной теории морфогенеза цветка Гете

Гомеозисные мутации найдены и у дрозофилы

Муха
дикого типа



<http://www.tmd.ac.jp/artsci/biol/textlife/fruitfly.jpg>

Мутант
bithorax



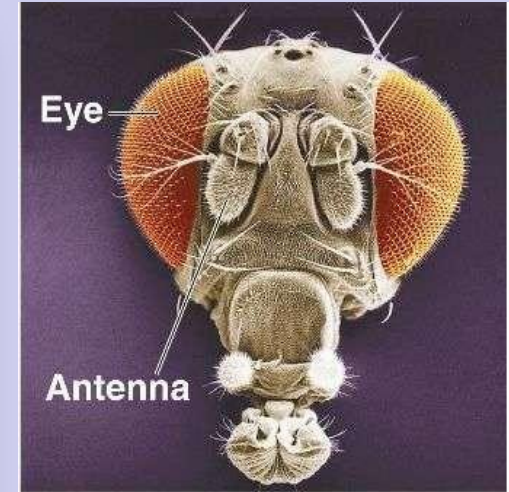
http://www.mun.ca/biology/scarr/Bithorax_Drosophila.html

Кэлвин Бриджес 1915

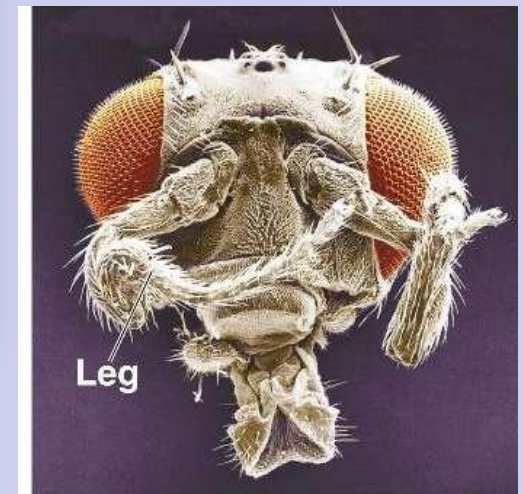
антенна → нога (доминантная мутация *antennapedia*)



трансформация передних разделов в задние
из-за того, что у этого мутанта ген *ANTP*
экспрессируется в голове, а не груди

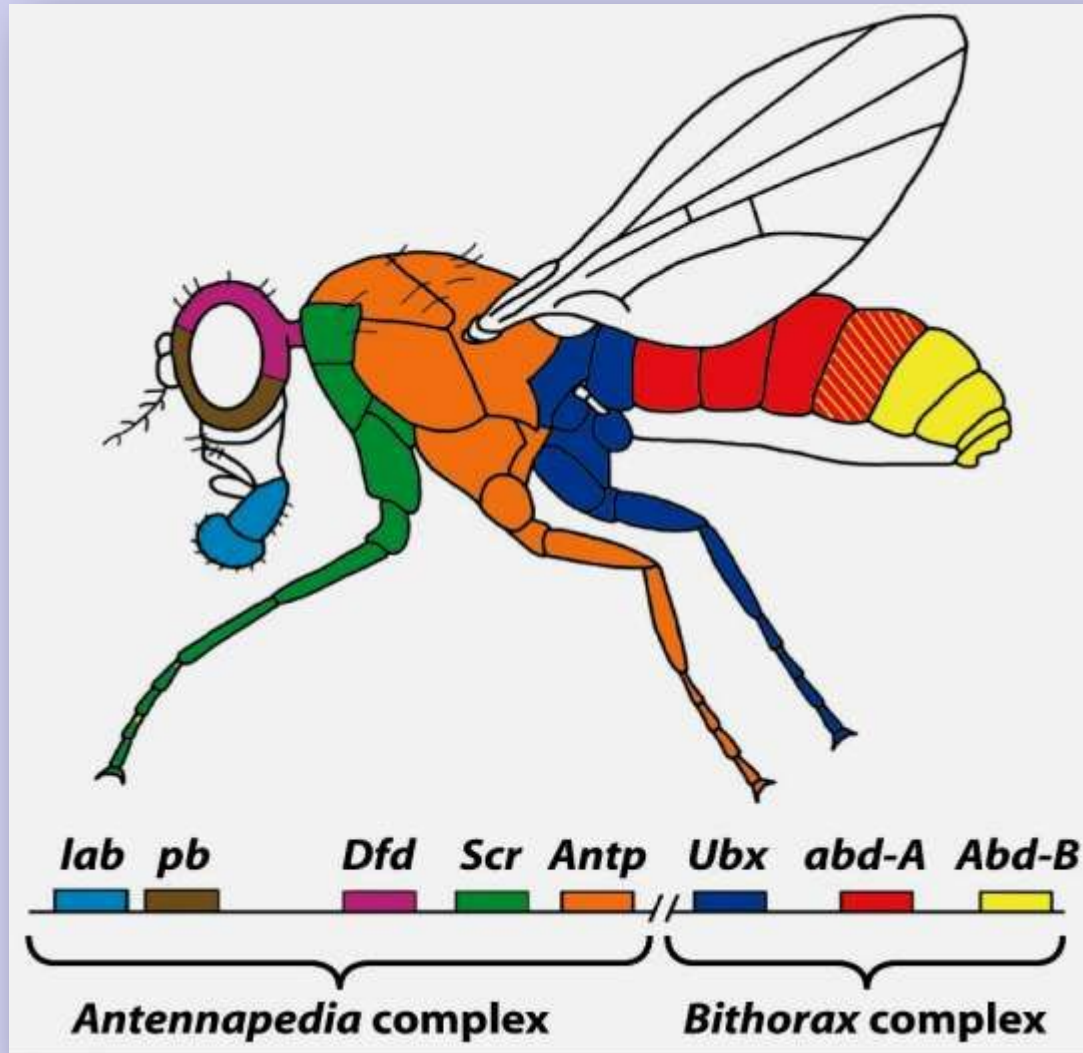


Wild type



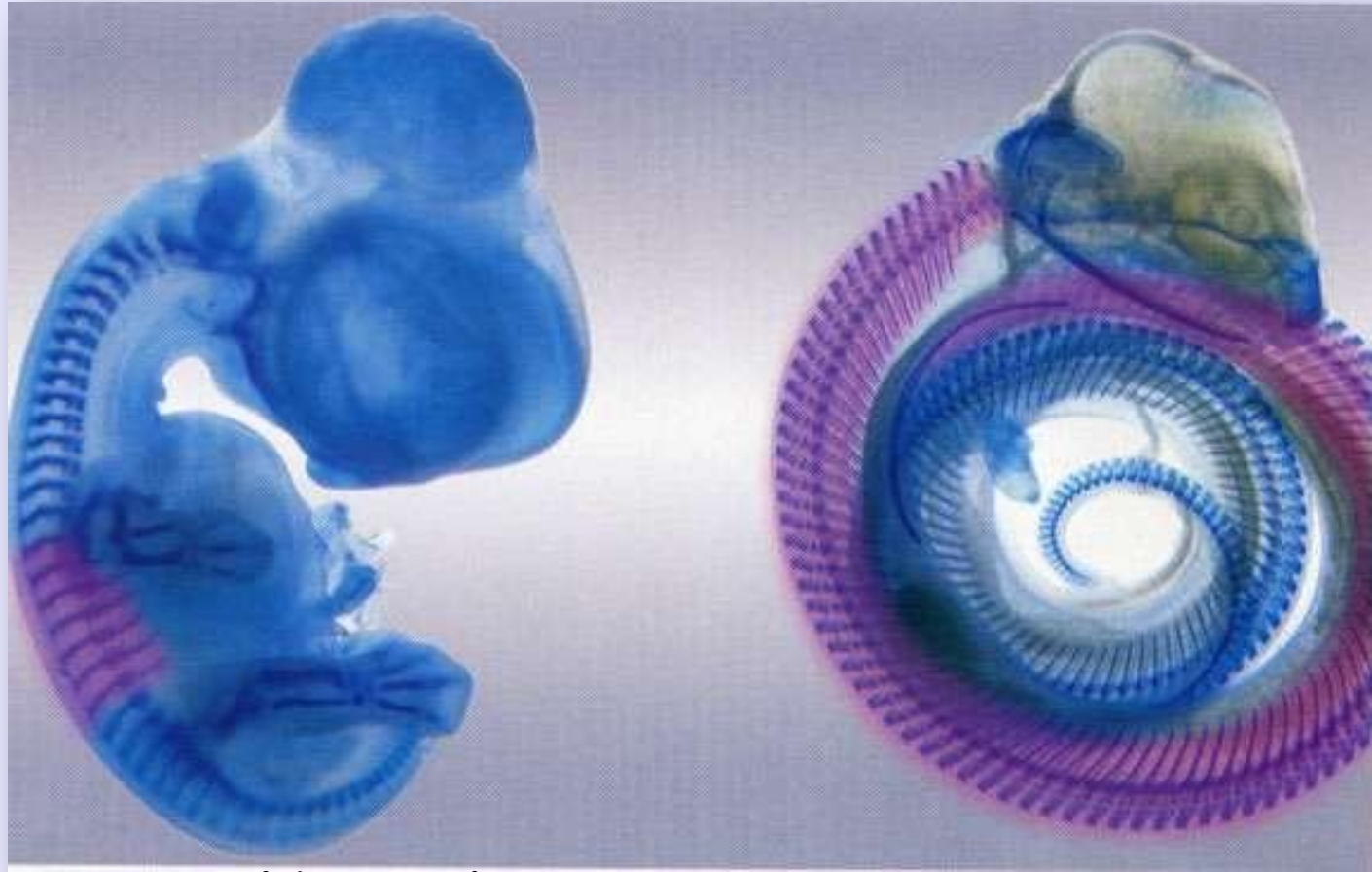
Mutant

Одинаков порядок расположения генов на хромосоме 3 и порядок расположения контролируемых ими органов на теле будущей мухи

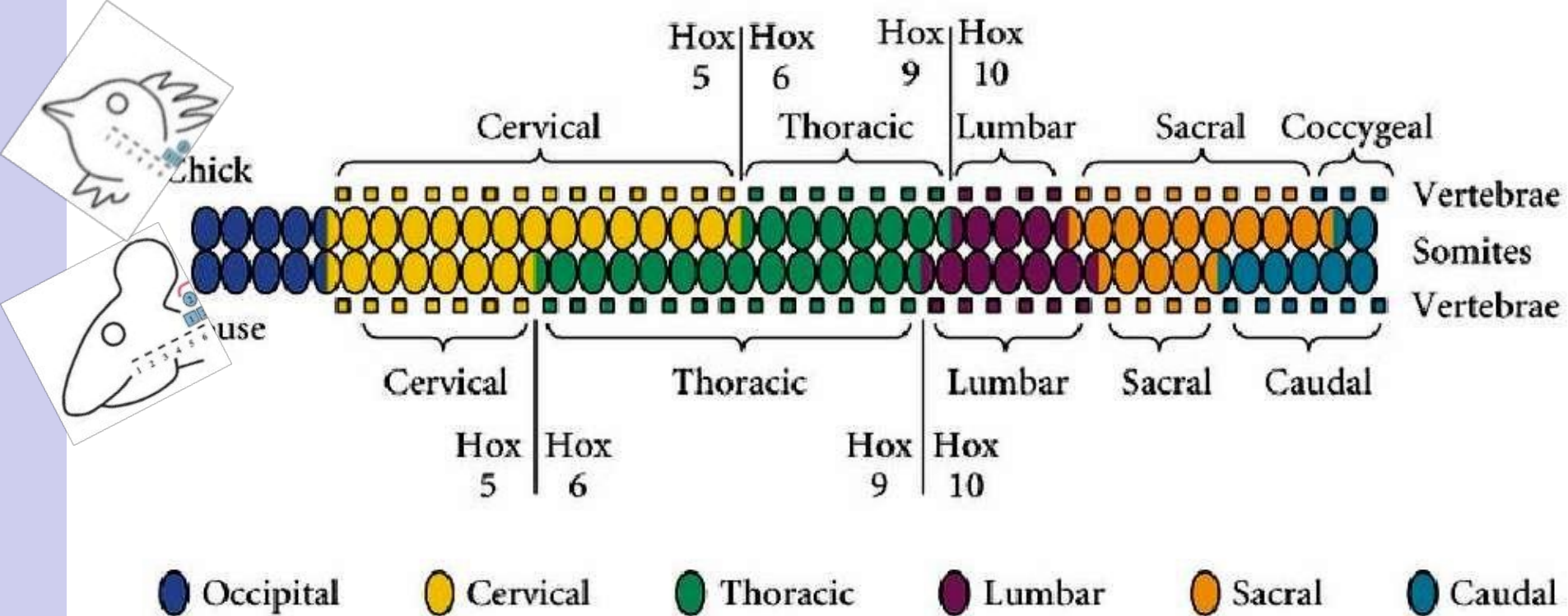


http://www.bio.miami.edu/dana/pix/Hox_drosophila.jpg

Ген Нох с-6 контролирует образование грудного отдела позвоночника



У курицы ген Нохс-6 отвечает за образование 7 грудных позвонков, образующих ребра. У змеи домен его экспрессии начинается от головы и простирается до клоаки → тело змеи = сплошная грудь.



Сравнение экспрессии Hox-генов в курином и мышинном эмбрионе выявляют различия в протяженности (но не порядке!) доменов экспрессии некоторых генов. Так, ген Hox 5 в длинной шейной области курицы экспрессировался в > чем 13 сомитах, а у мыши - в 6-7 сомитах.

Т.е. HOX-гены действительно детерминируют разные отделы тела эмбриона вдоль передне-задней оси!

передне-задней оси!

Гомеобоксные НОХ-гены считаются «краеугольным камнем» процессов развития у животных.

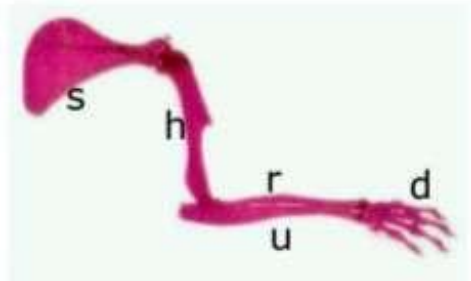
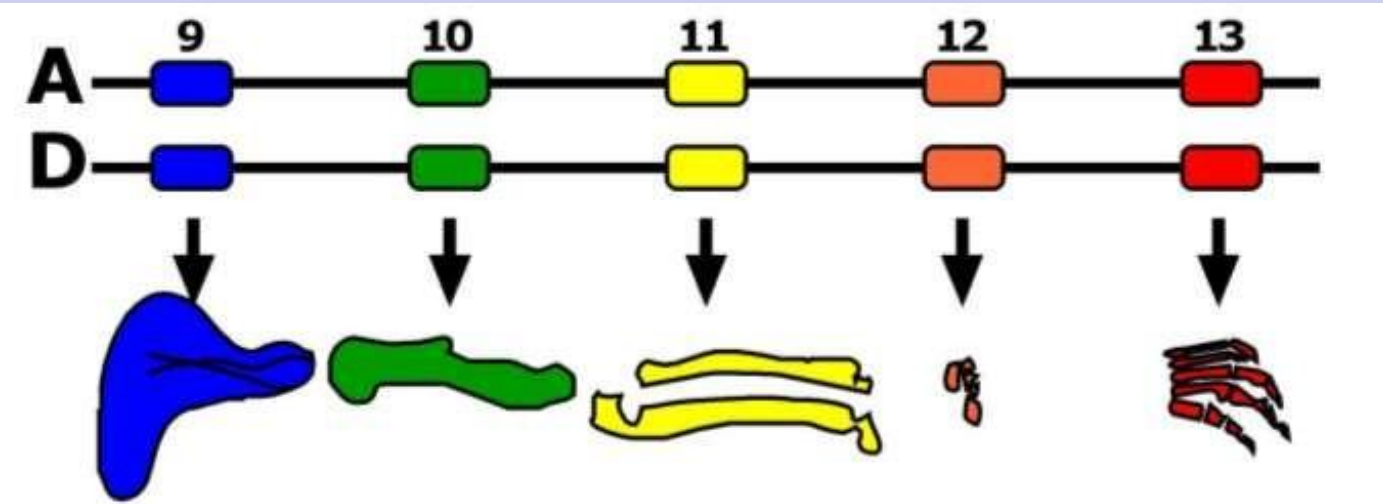


The Nobel Prize in Physiology or
Medicine 1995 г

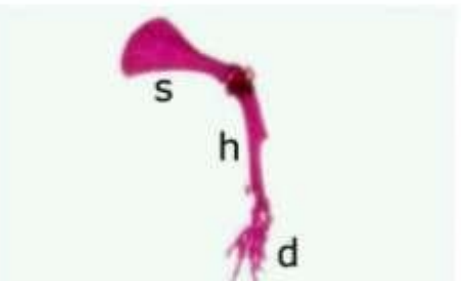
Эдвард Льюис, Кристиа Нюсляйн-Фольхард и Эрик Вишаус за открытия, касающиеся генетического контроля на ранней стадии эмбрионального развития

НОХ-гены включаются в онтогенезе несколько раз. Они не только размечают участки тела вдоль передне-задней оси, но играют важную роль в развитии многих органов

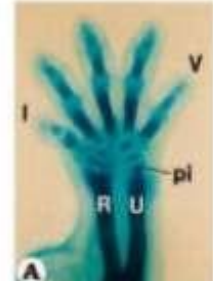
HOX- гены кластеров А и D размечают разные участки конечностей. О их роли в этом процессе свидетельствует фенотип мутантов (дефекты скелета конечностей)



wild type



HoxA11;D11 mutant



wild type



HoxA13;
HoxD13
mutant

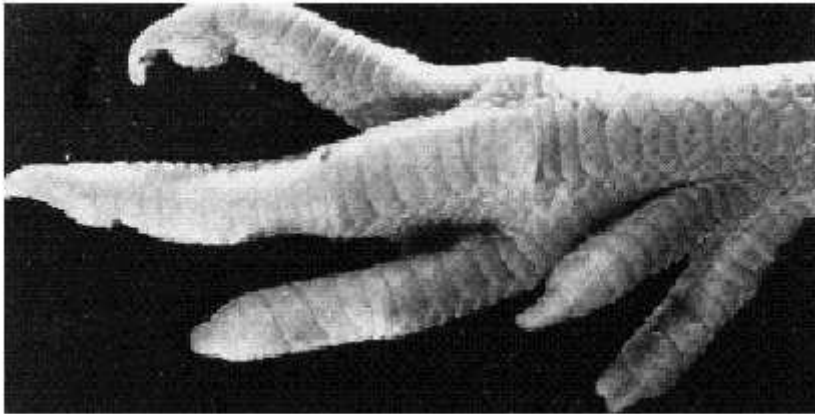
Передняя лапа мыши дикого

типа и двойного мутанта

HOXA11 + HOXD11 (одиночные

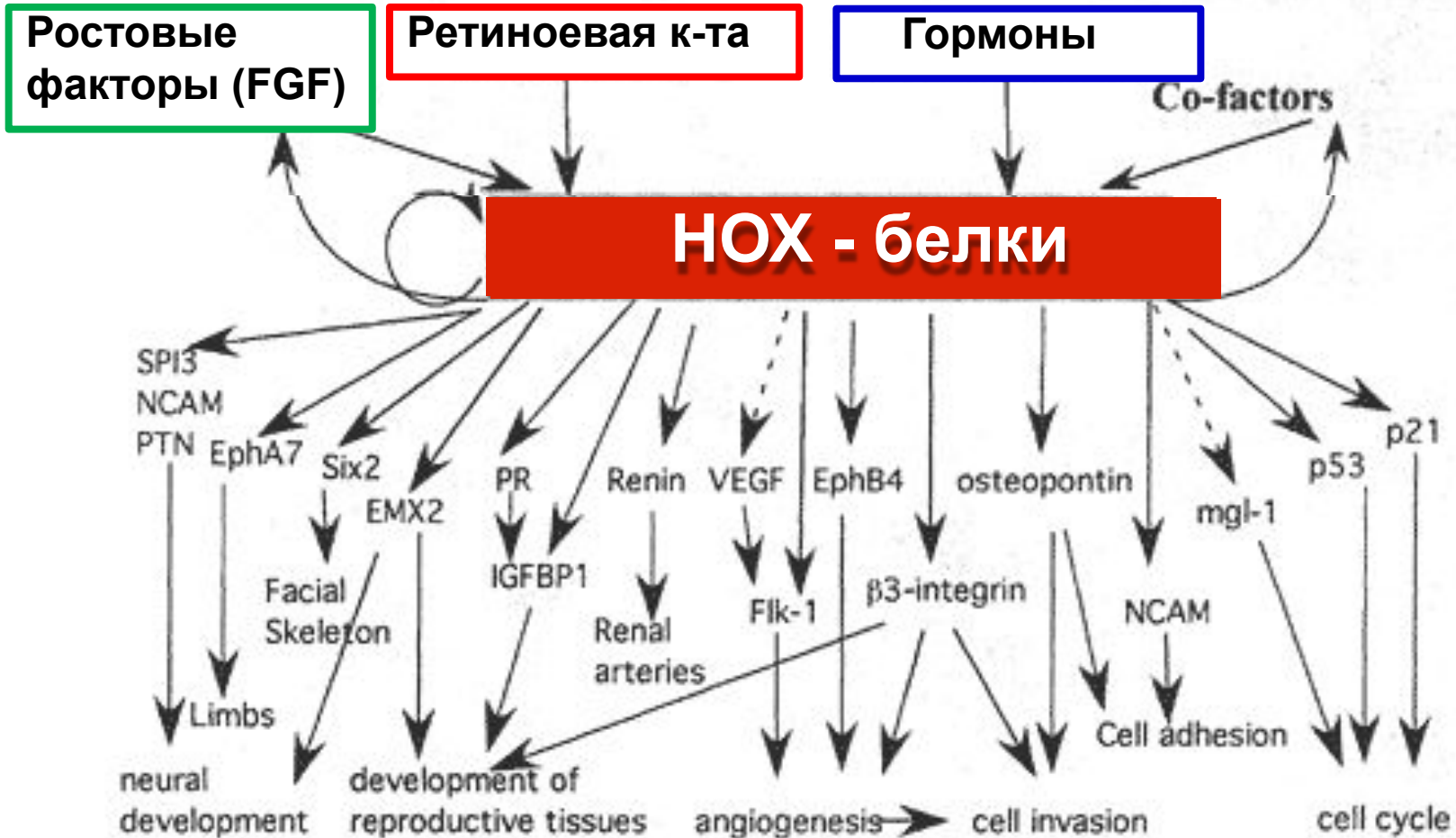
= дикий тип).

Мутации полидактилии выявлены у разных организмов.
Фенотипическое сходство связано с мутациями в
ортологичных **HOX**-генах.



НОХ-гены включают сотни генов - мишеней

Как регулируется работа самих НОХ-генов?

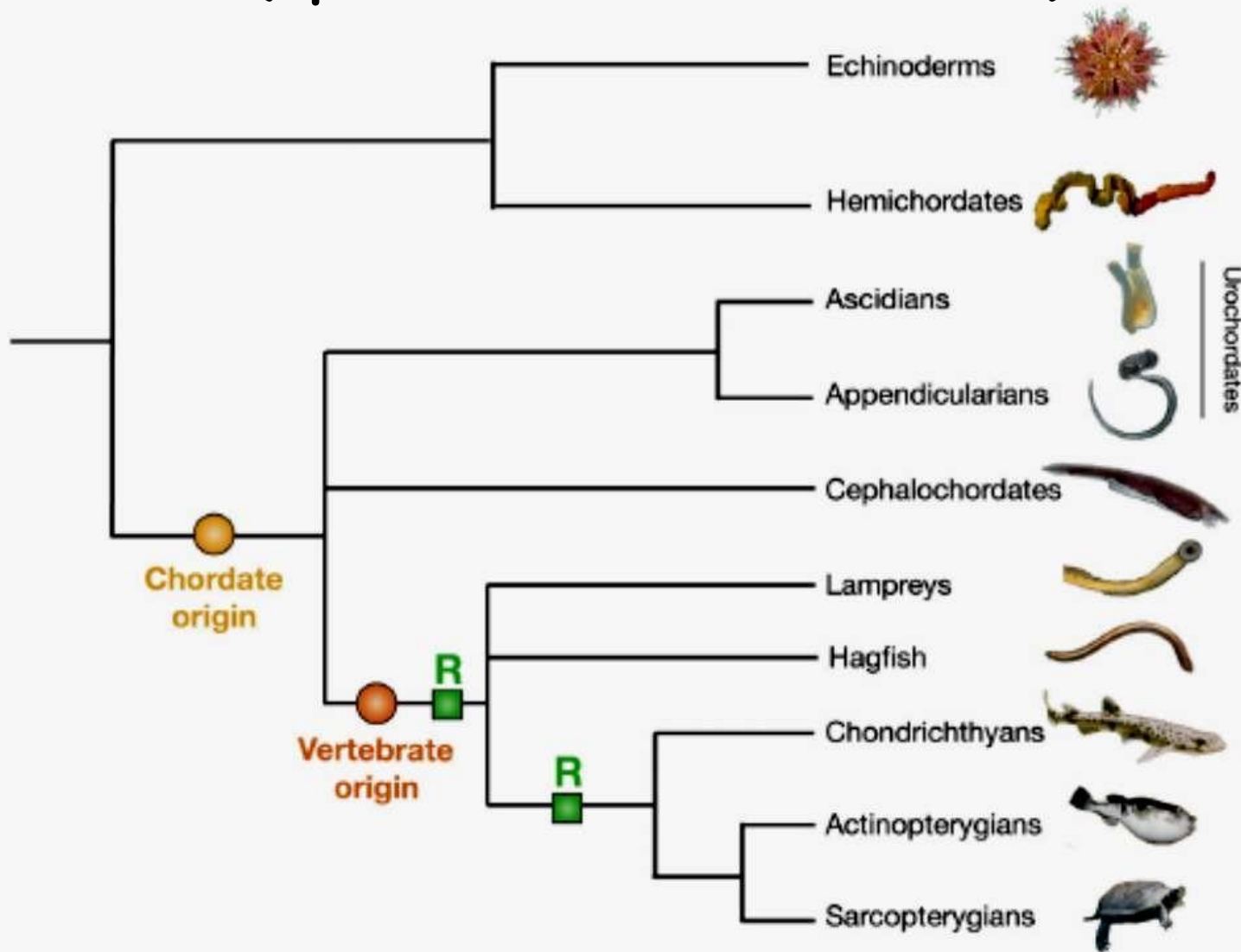


Органогенез/ дифференцировка

миграция/ адгезия кл.

Деления кл.

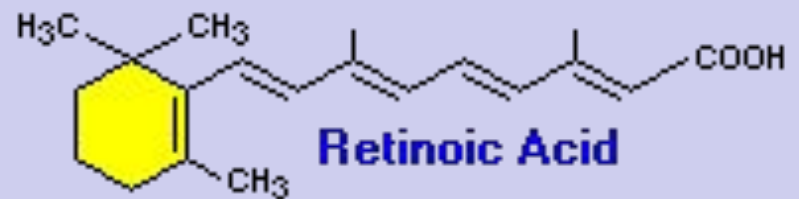
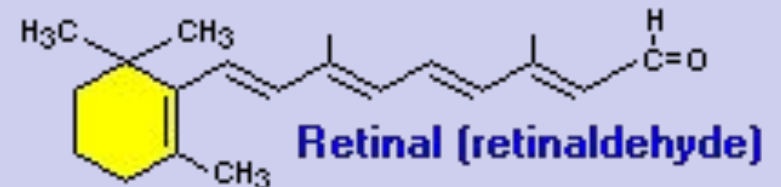
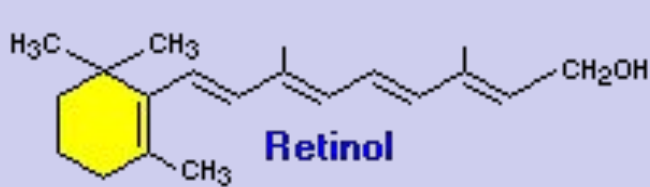
У хордовых и позвоночных в регуляции экспрессии генов важную роль играет ретиноевая кислота (производное от витамина А)



Синтез ретиноевой кислоты (РК)

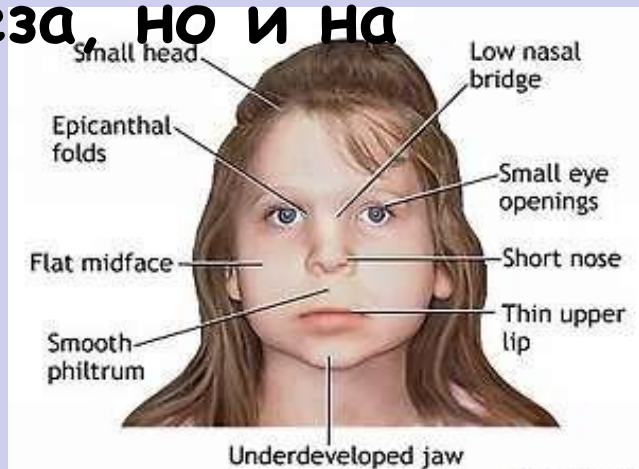
ЭТАНОЛ

АЛКОГОЛЬДЕГИДРОГЕНАЗА



Эти данные объясняют, почему употребление алкоголя во время беременности ведет к выраженным аномалиям у новорожденных, которые получили название **эмбрионального алкогольного синдрома** (Fetal Alcohol Syndrome - FAS).

Алкоголь через РК влияет на экспрессию многих НОХ-генов, которые важны не только на самых ранних этапах эмбриогенеза, но и на стадии гаструляции и органогенеза



Изменения экспрессии регуляторных генов, контролирующих развитие, приводят к нарушению развития (уродства). Однако эти нарушения, как правило, не наследуются, т.к. не связаны с мутациями (**модификации**)

Однако есть и особый тип модификаций, которые могут передаваться через деления клеток и даже сохраняться потомками:

Это **эпигенетические изменения** (эпи - над), т.е.

длительно сохраняющиеся изменения экспрессии генов, не связанные с изменениями последовательностей ДНК и РНК.

Именно эти механизмы используются для того, чтобы вызвать молчание 90% генов в каждом типе специализированных клеток.

Эпигенетические изменения

=

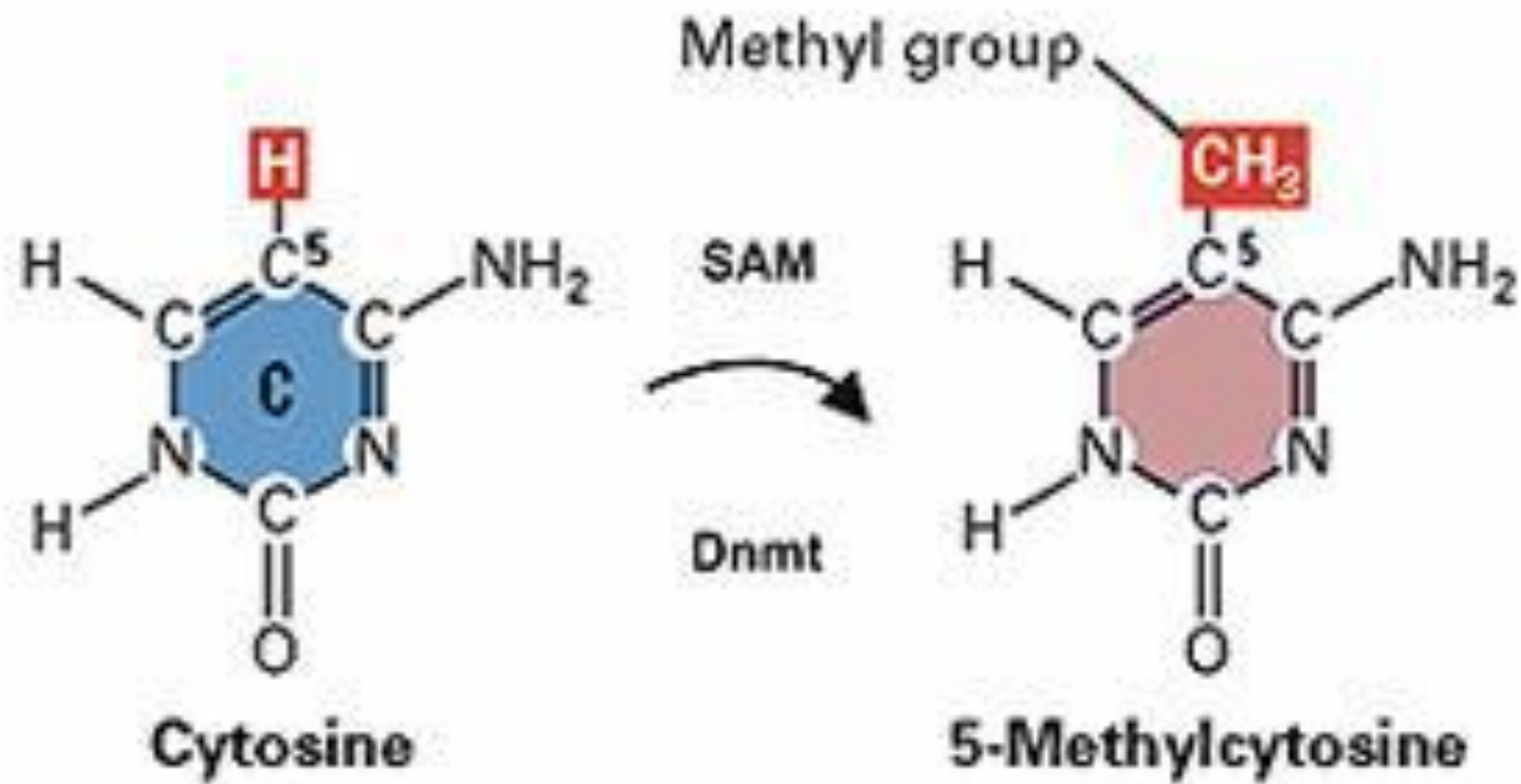
немутационные изменения в геноме (иногда

наследственные). Пример:

метилирование цитозина

с участием *интерферирующей (микроРНК)* для снижения

экспрессии некоторых генов (и



**В среднем, 1% всей ДНК
человека**

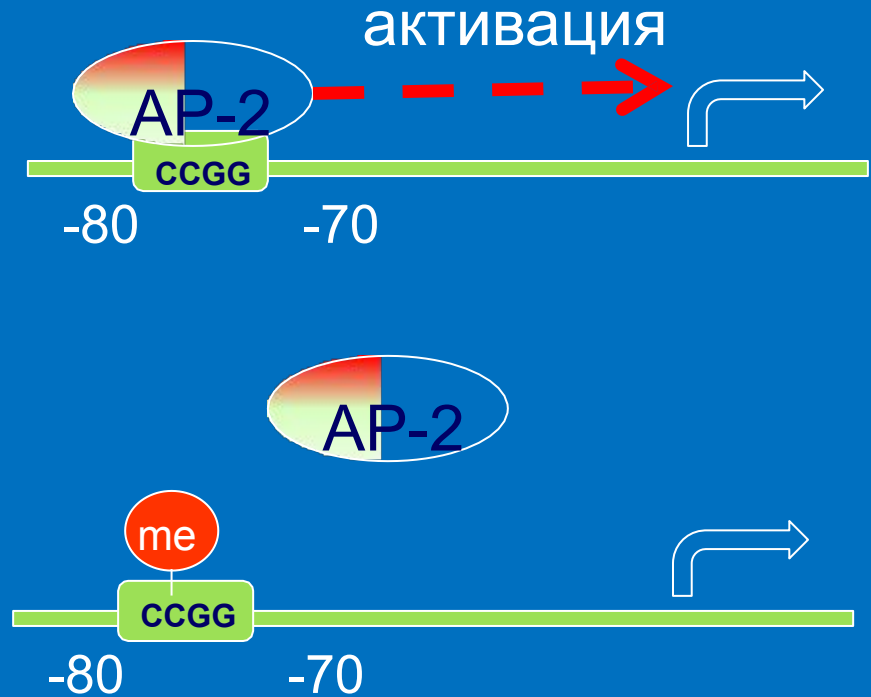
метилован!

Основные функции метилирования ДНК

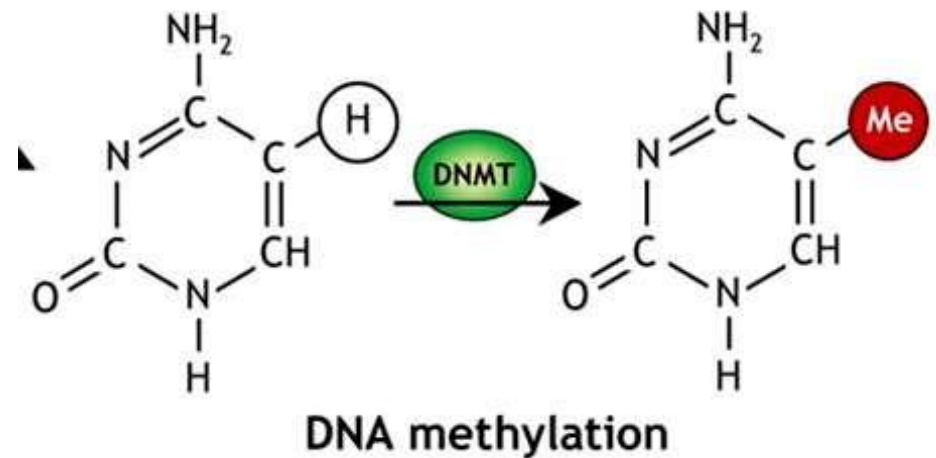
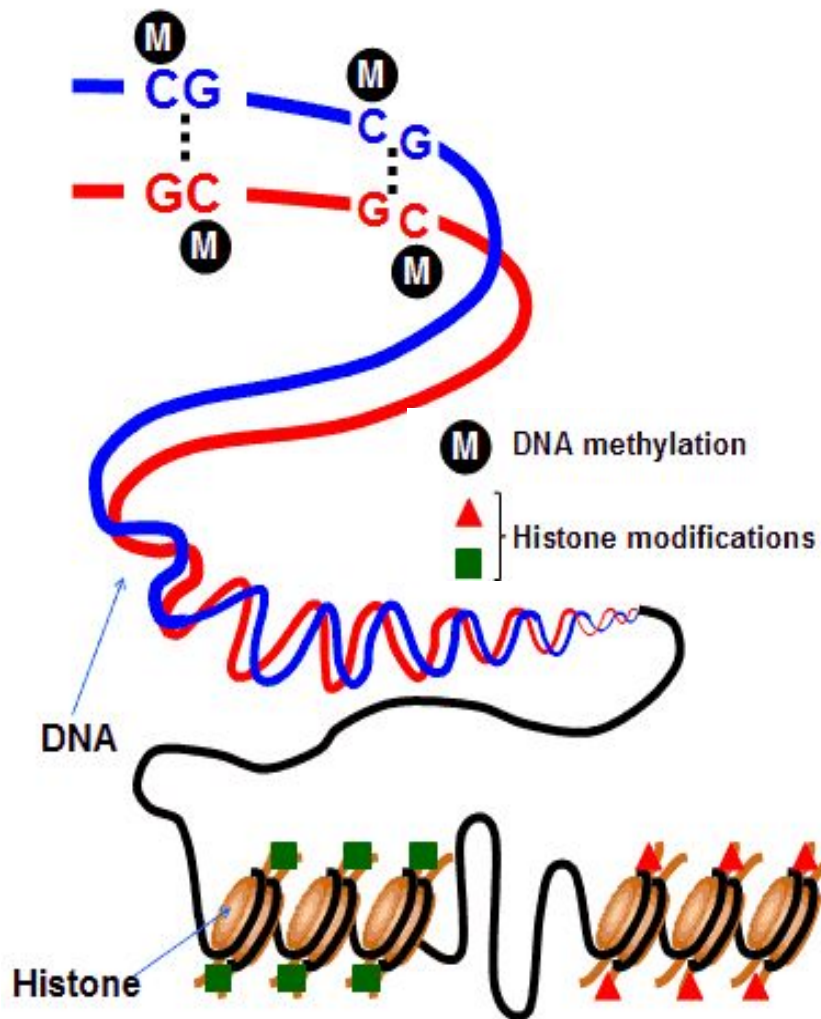
- 1.) Регуляция экспрессии генов на уровне транскрипции ДНК
- 2.) *Распознавание и блокировка транскрипции чужеродной ДНК*
- 3.) Блокировка участков транспозонов и провирусов

Прямое влияние метилирования ДНК на транскрипцию препятствие связыванию факторов транскрипции

**Пример: AP-2
активирует
транскрипцию гена
проэнкефалина
человека**



Эпигенетические изменения связаны главным образом с процессами метилирования ДНК и гистоновых белков, которое осуществляется специальными ферментами



Это взаимосвязанные процессы.

Ферменты работают в составе сложных белковых комплексов

Главное отличие эпигенетических механизмов регуляции работы генов от других механизмов, которые используются в регуляции развития, заключается в долговременности их действия, что создает впечатление закрепления изменений на уровне генетического кода.

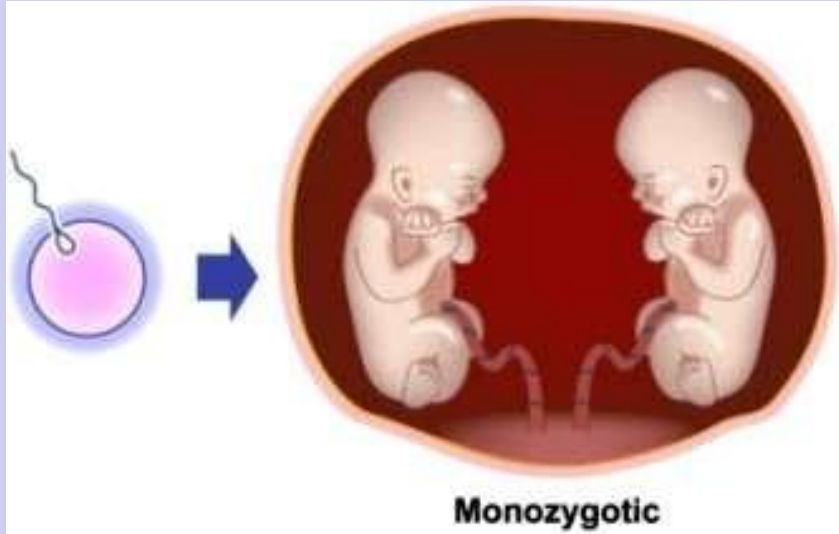
Эпигенетические механизмы объясняют многие удивительные феномены.

**Кастовая структура общественных насекомых также
связана с эпигенетическими механизмами**

**У пчел матка (царица), нянька и сборщица меда
имеют одинаковый генотип, но разный эпигенотип,
что связано с характером кормления**



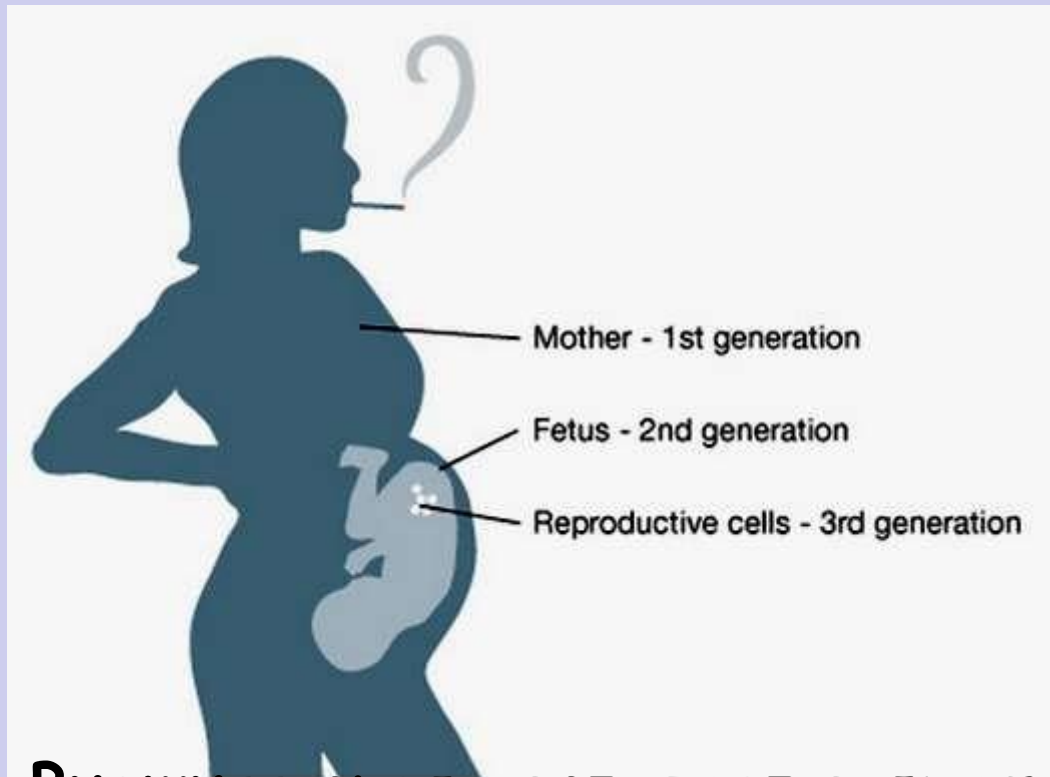
Внешняя среда вступает в диалог с геномом уже во время внутриутробного развития



Монозиготные близнецы имеют одинаковый генотип, но у каждого есть своя пуповина и плацента. Микроусловия разные → различие эпигенетических меток (это механизм адаптации к условиям среды).

Именно эпигенетическими изменениями объясняют те различия между монозиготными близнецами, которые изредка все же встречаются, несмотря на то, что они имеют одинаковый генотип (их эпигенотип может отличаться!).

Вредные привычки и неправильный рацион может влиять на эпигенотип будущих детей и даже внуков



Внешняя среда вступает в диалог с геномом уже во время внутриутробного развития. Поэтому наш образ жизни может помешать реализации генетических программ развития у детей и внуков