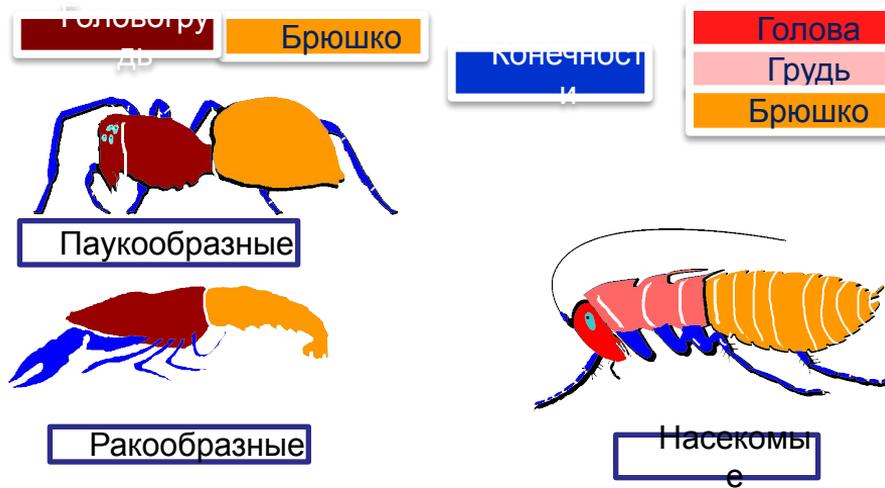
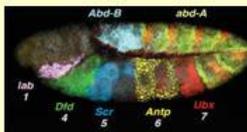
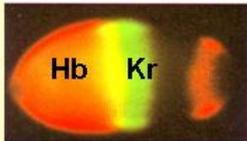
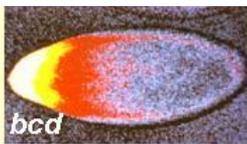
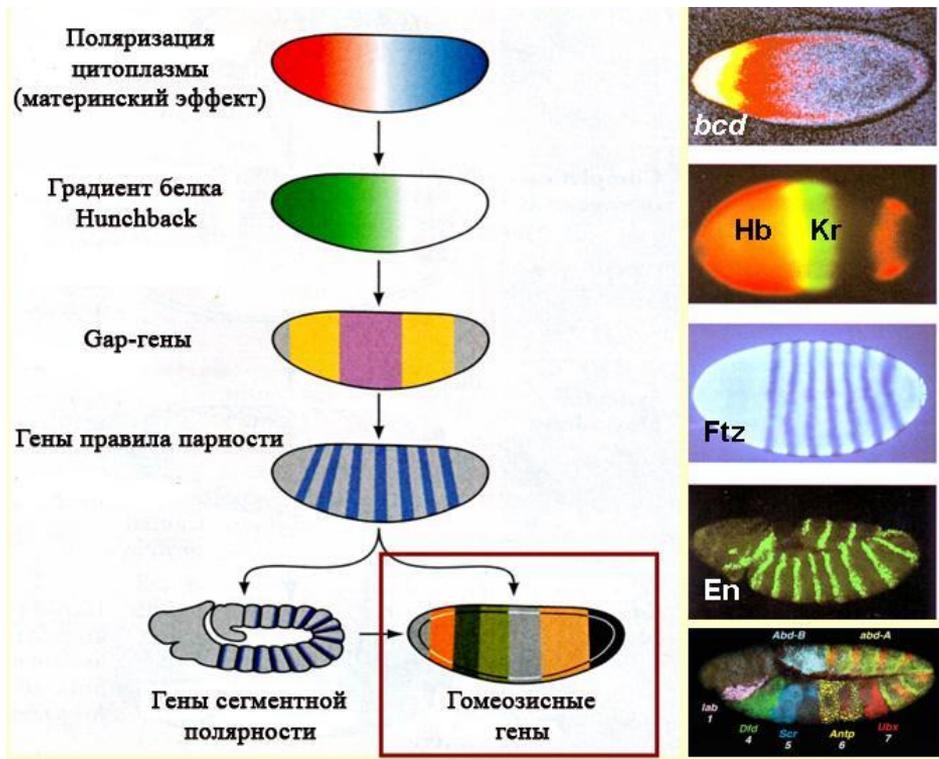


Сегментация первичноротых



Общая модель формирования передне-задних градиентов

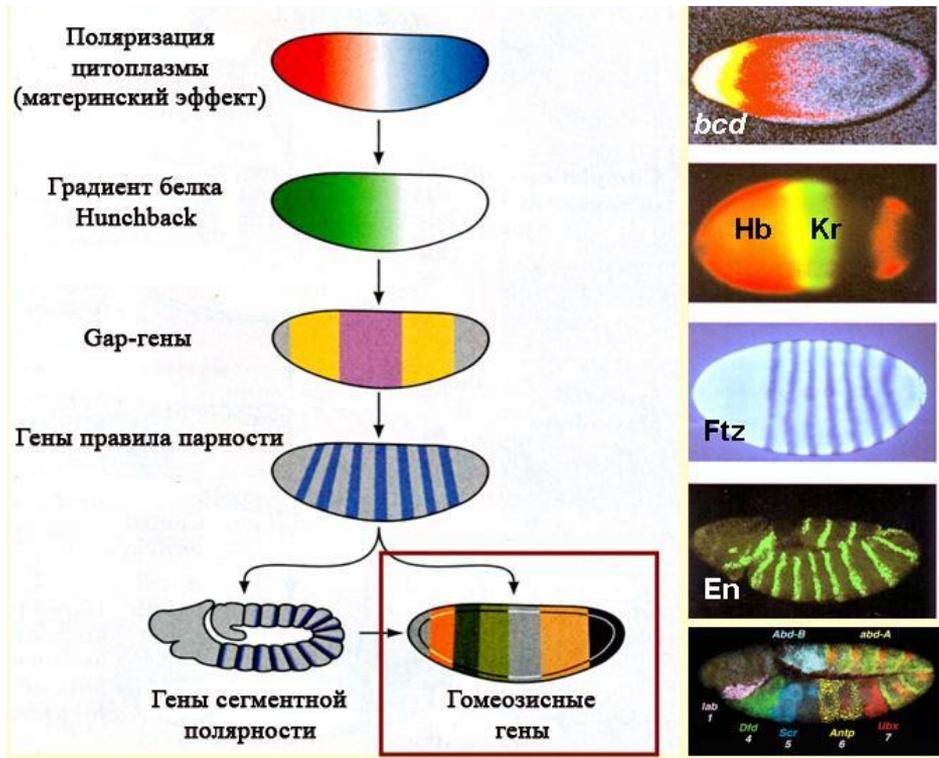


Можно выделить *три системы генов*, особенно важных для формирования градиентов.

- Первая система генов обеспечивает формирование **анимально-вегетативного** (головно-хвостового) градиента.
- Вторая — **дорзо-вентрального** (спино-брюшного) градиента.
- Третья — синтез продуктов, необходимых для формирования специфических **головных и хвостовых** структур.

Гены, осуществляющие процесс последовательного разделения тела эмбриона дрозофилы на сегменты.

Общая модель формирования передне-задних градиентов

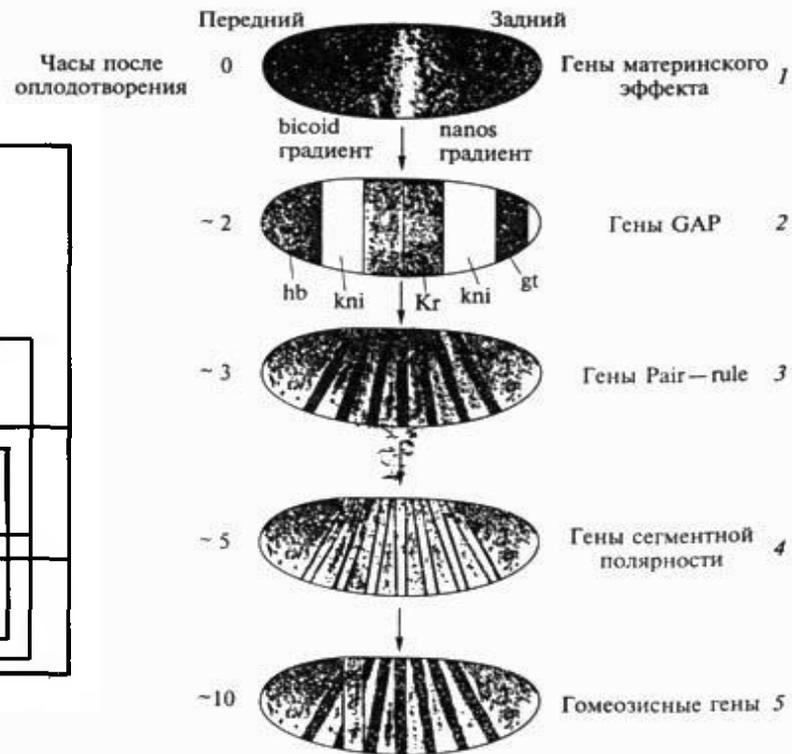
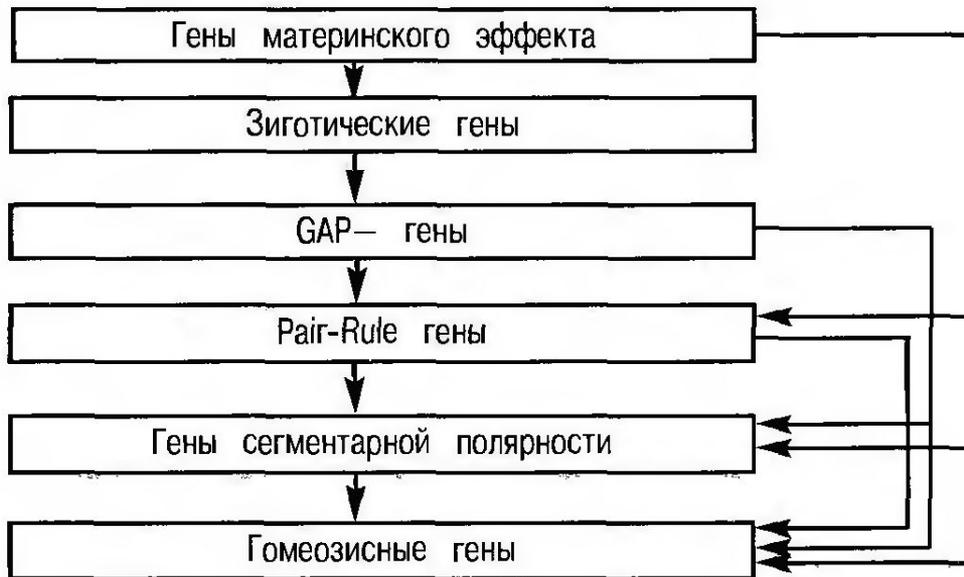


Последовательное проявление генов сегментации. Различным образом заштрихованные полосы отражают последовательную гетерогенизацию развивающегося эмбриона дрозофилы:

1. Градиент **bicoid** и **nanos**
Установление передне-заднего градиента
2. Градиент **hunchback**
Определяются 4 широких области.
3. Градиент **Gap-генов**.
Формируется 7 полос=пар сегментов.
4. Градиент **pair-rule**
Формируется 14 полос=пар сегментов.

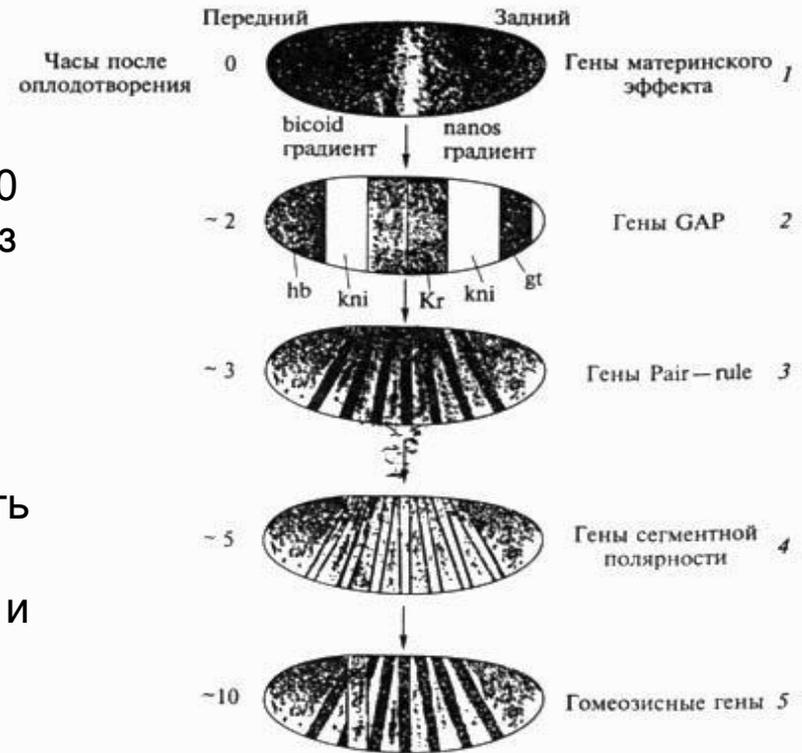
Передне-задний градиент

Схема взаимодействия генов сегментации у дрозофилы



Передне-задний градиент

- Среди них главным является ген *bicoid*, содержащий так называемый **гомеобокс**, специфическую, консервативную последовательность ДНК из 180 нуклеотидных пар. Эта РНК транспортируется из питающих клеток в передний полюс развивающегося ооцита.
- В случае его мутации нарушается развитие головного конца дрозифилы. У эмбрионов — носителей мутации по этому гену — задняя часть развивается нормально, но нарушено развитие передних брюшных сегментов, а вместо головы и груди развиваются структуры, свойственные заднему концу.



Градиент *nanos* и *hunchback*

- С другой стороны, питающие клетки, окружающие *задний* полюс яйцеклетки, «поставляют» в нее РНК, синтезированную геном *nanos*. У мутантов *nanos* нарушается развитие заднего конца зародыша. Если *nanos* РНК инъецировать в передний конец эмбриона, она может индуцировать формирование в головном конце различных структур, свойственных заднему полюсу. Белок *nanos* синтезируется в области заднего полюса и затем транспортируется в область брюшных сегментов.
- Hunchback*** активируется белком *bicoid*, а потому его продукт накапливается, как и *bicoid*, в передней половине зародыша и подавляет гены, активные в брюшных сегментах, так что в зоне его распределения формируются головные и грудные структуры.

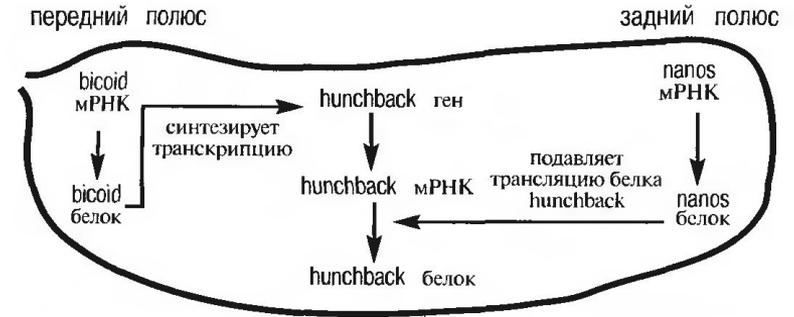


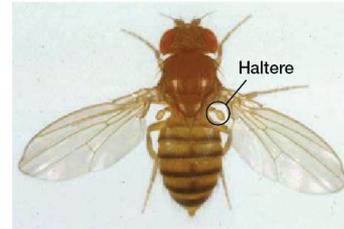
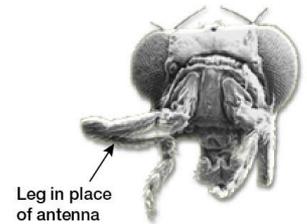
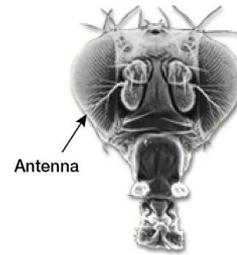
Схема взаимодействия генов, отвечающих за формирование передне-заднего градиента яйца.

НОХ (гомеобоксные) гены

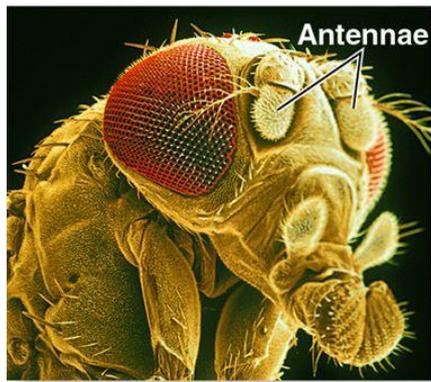
- Термина «*гомеозис*» ввел в 1894 г. один из классиков генетики **Уильям Бэтсон**. Под гомеозисом он понимал превращение одной части тела в другую. Гены, которые управляют этим процессом называются гомеозисными.

- Гены домашнего хозяйства (*housekeeping genes*) регулируют морфогенез.
- Располагаются сериями, напр, *Ноха*, *Нохаb* и т.д. В каждой серии может быть до 10 генов. Гены в серии очень похожи, напр. *Ноха1*, *Ноха2*, *Ноха3* ..., каждый из них также имеет свое собственное название

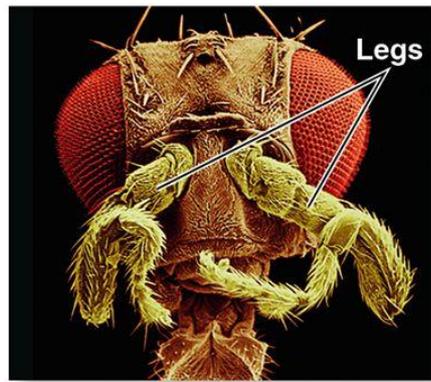
Ultrabithorax; T2+ Antennapedia



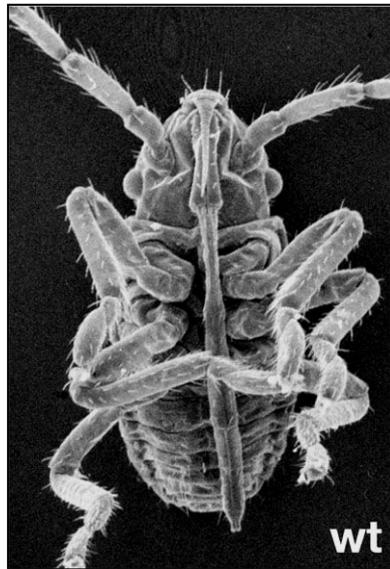
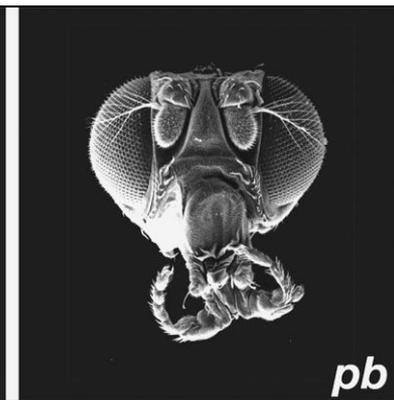
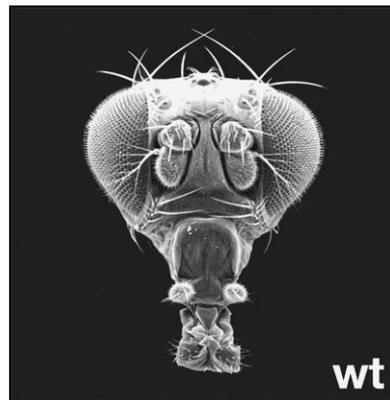
Пример гомеозисных мутаций: выключение гена *proboscipedia* у дрозофилы и клопа

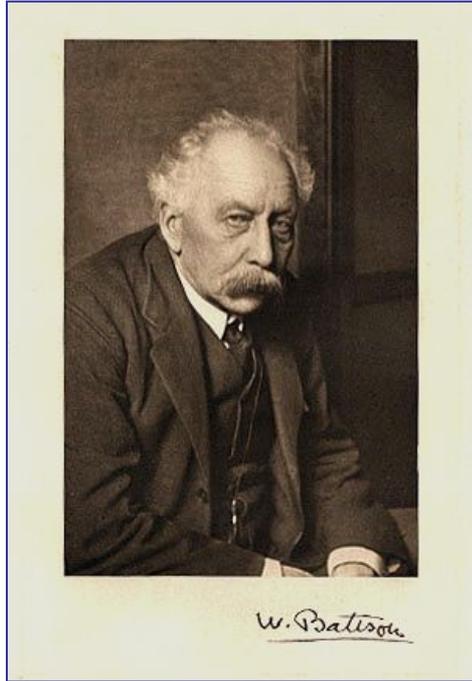


(a) Normal fly



(b) Mutant fly





Уильям Бэтсон
William Bateson
(1861-1926)

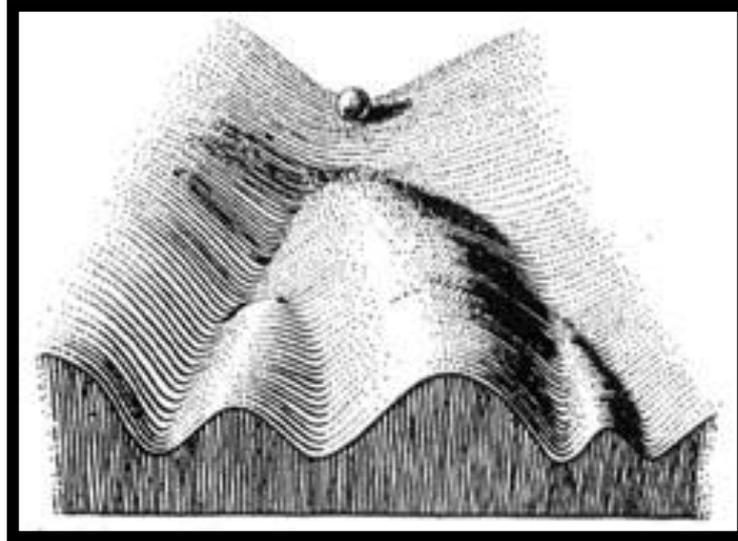
«Превращение антенны насекомого в ногу, глаза ракообразного - в антенну, лепестка – в тычинку и тому подобное – всё это примеры одного рода. Желательно и даже необходимо, чтобы такие изменения, состоящие в том, что один из членов ряда меристических структур принимает форму или приобретает признаки, свойственные другим членам ряда, были **выделены в особую группу явлений**... Поэтому я предлагаю... термин **гомеозис**..., поскольку главное здесь не в том, что произошло некое изменение, а в том, что **одно, изменившись приобрело сходство с чем-то другим**».

Уильям Бэтсон
«Материалы к изучению изменчивости»,
1894 г.



Конрад Уоддингтон
Conrad Hal Waddington
(1905 - 1975)

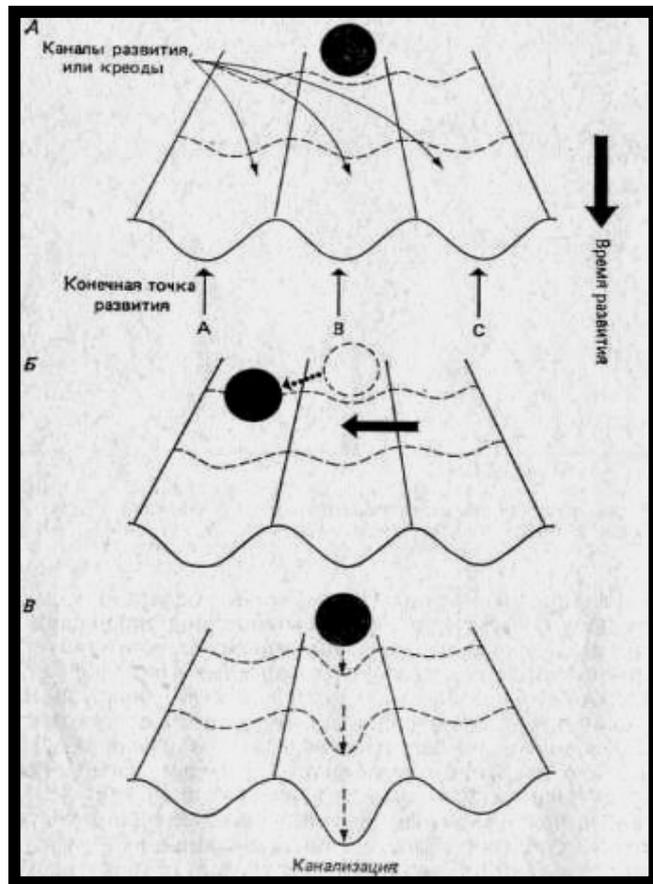
Теория эпигенетического ландшафта (теория канализации)



В конце 1930-х годов построил формальные модели того, **как продукты регуляторных генов могут влиять на пути эмбрионального развития**, и продемонстрировал это на примере крыльев мушки-дрозофилы.

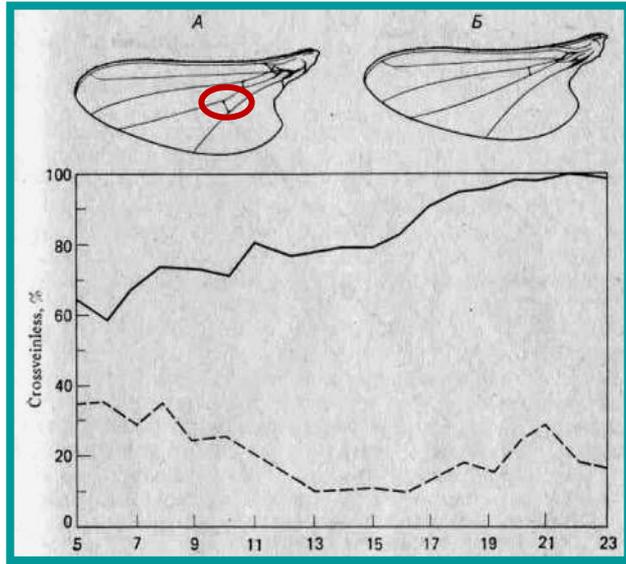
Модель развития, предложенная Уоддингтоном

как регуляторные продукты генов могут влиять на пути эмбрионального развития



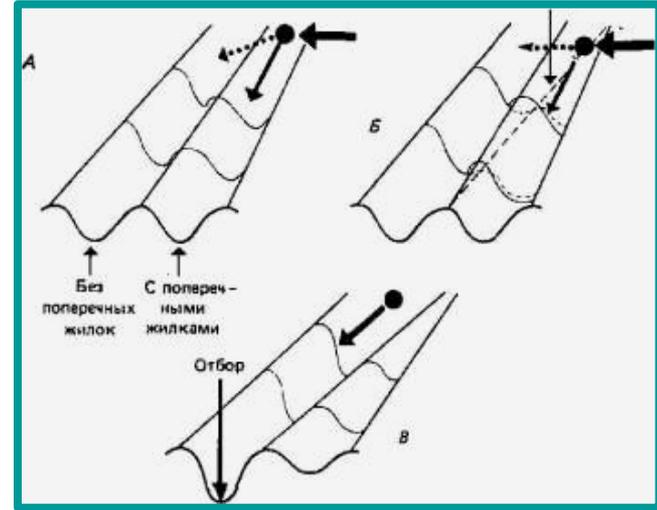
- А. Мяч перемещается по каналу, или креоду, к некой конечной точке.
- Б. Возникающие в среде возмущения (черная горизонтальная стрелка) могут отклонить развитие, направив его к какой-то другой конечной точке.
- В. Отбор может углубить каналы и обеспечить преимущество одной конечной точки.

ЭКСПЕРИМЕНТ УОДДИНГТОНА



А. Нормальное крыло.

Б. Крыло *crossveinless*; в такое крыло может превратиться нормальное в результате отбора среди мух с этим признаком после теплового шока (сплошная линия); штрихованная линия – это результаты отбора среди мух, которые не реагировали на тепловой шок.



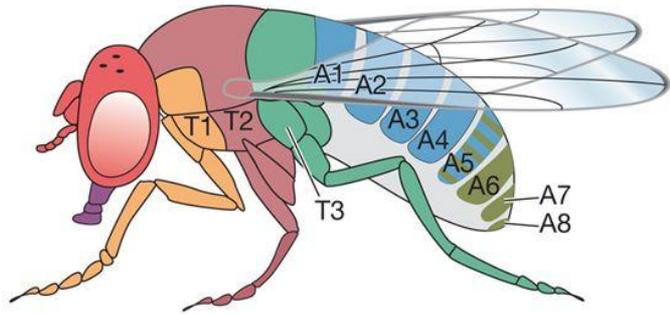
А. Тепловой шок (горизонтальная стрелка) отклоняет мячик, направляя его на траекторию *crossveinless*.

Б. Отбор понижает высоту «хребта» между траекториями, облегчая отклонение.

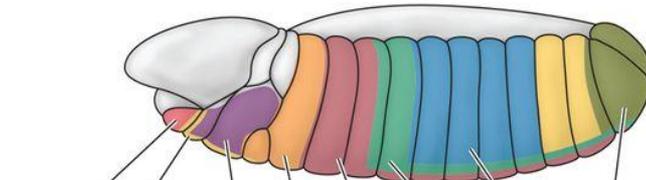
В. Состояние *crossveinless* становится нормальным, а действие отбора углубляет (канализирует) эту траекторию.

Свойства гомеобоксных генов

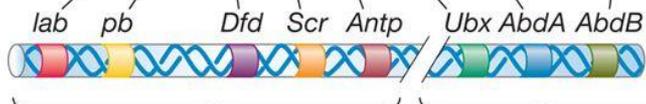
- **Коллинеарность.** Порядок расположения этих Нох-генов одной серии на одной хромосоме соответствует порядку расположения на туловище эмбриона мест экспрессии (вдоль передне-задней оси).
- **Кластерность:** Внутри серии гены расположены кластерами. Гены кластера контролируют сегмента. Инактивация каждого такого гена вызывает превращение соответствующего сегмента в «двойника» впереди лежащего сегмента.



Head Thorax (T1-T3) Abdomen (A1-A8)



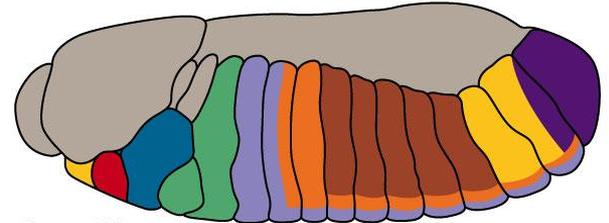
Drosophila embryo (10 hours)



Antennapedia cluster Bithorax cluster

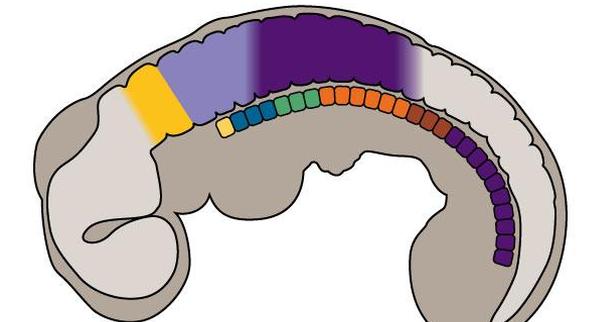
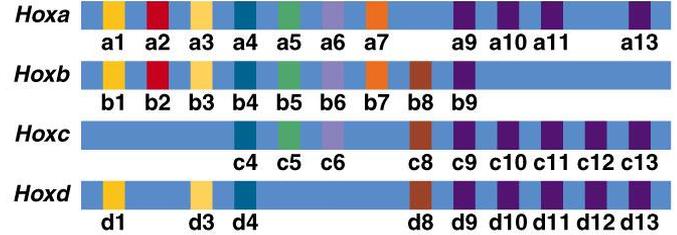
Хромосома 3

Drosophila chromosome



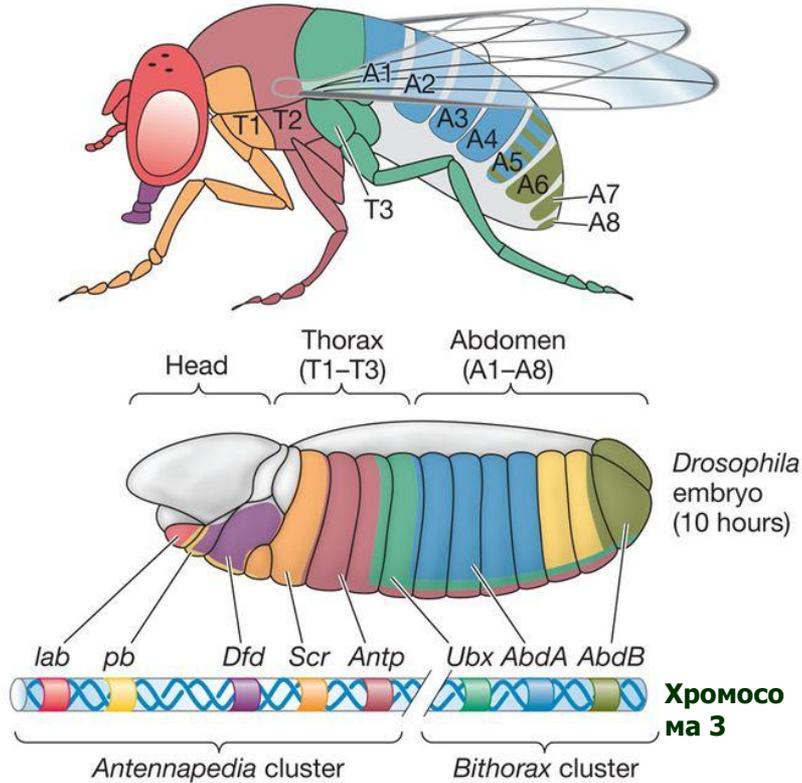
Drosophila embryo

Mouse chromosomes



Mouse embryo

Региональная специфичность экспрессии гомеозисных генов *Antp-C* и *BX-C* – коллинеарность.



Комплекс *Antennapedia*

(5 генов у дрозофилы)

- определяет развитие головы и 2-х перых торакальных сегментов

1. *labial*
2. *Proboscipedia*
3. *Deformed*
4. *Sex comb reduced*
5. *Antennapedia*

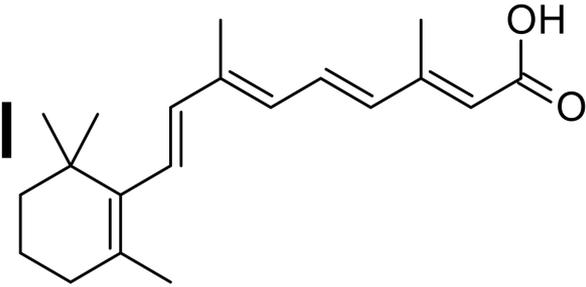
Комплекс *Bithorax*

(3 гена)

контролирует развитие заднего торакального и брюшных сегментов

1. *Ultrabithorax*
2. *abdominal A*
3. *Abdominal B*

НОХ (гомеобоксные) гены

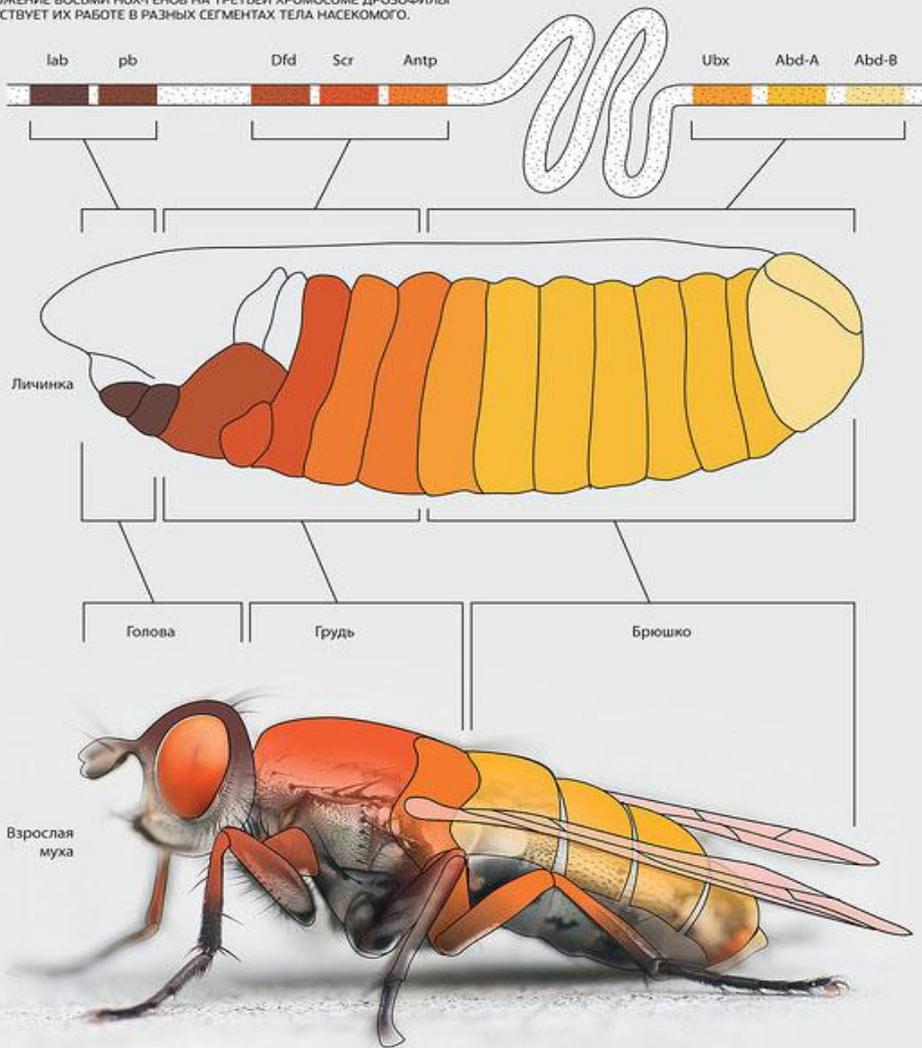


- Они активны на постгастрюляционной стадии.
- Граница зоны экспрессии резкая со стороны переднего конца и медленно снижается в сторону хвостового конца.
- Первые экспрессируются раньше, последние позже.
- Хокс-гены обеспечивают синтез белка, который, соединяясь с стереохимическими комплементарными ему участками ДНК генома, включает группы генов, ответственных за развитие соответствующих сегментов.
- Активирует Хокс-гены «сигнальное» вещество, например, ретиноевая кислота, выделяемая гензеновским узелком.

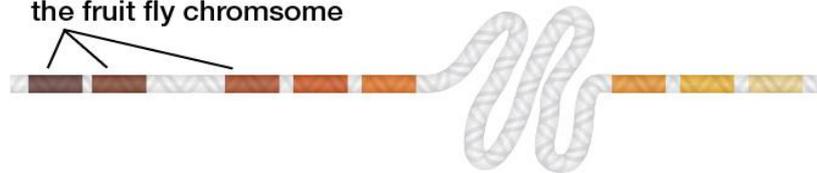
НОХ (гомеобоксные) гены

- Транскрипция Хокс генов происходит в зачатках нескольких тканей (нервной трубке, осевой мезодерме, поверхностной мезодерме, нервном гребне), но в одном и том же сегменте тела зародыша.
- Если Хокс гены будут потеряны, то соответствующий сегмент не разовьется.
- У дрозофилы имеется только 1 серия Хокс генов, у человека 4 серия (Ноха, *b*, *c*, *d*).

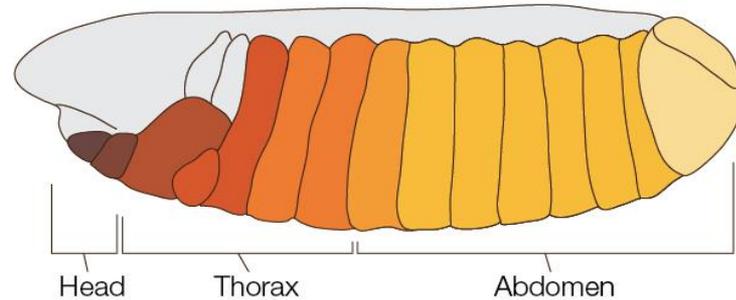
РАСПОЛОЖЕНИЕ ВОСЬМИ HOX-ГЕНОВ НА ТРЕТЬЕЙ ХРОМОСОМЕ ДРОЗФИЛЫ
 СООТВЕТСТВУЕТ ИХ РАБОТЕ В РАЗНЫХ СЕГМЕНТАХ ТЕЛА НАСЕКОМОГО.



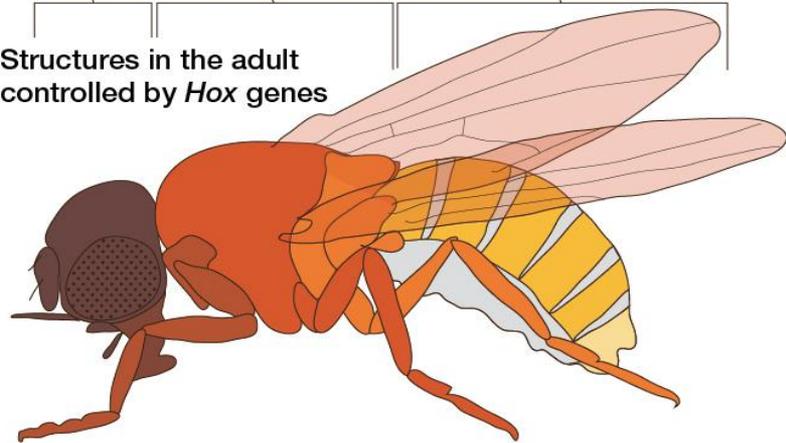
Hox genes arranged along
 the fruit fly chromosome



Zones of *Hox* gene activity in the embryo

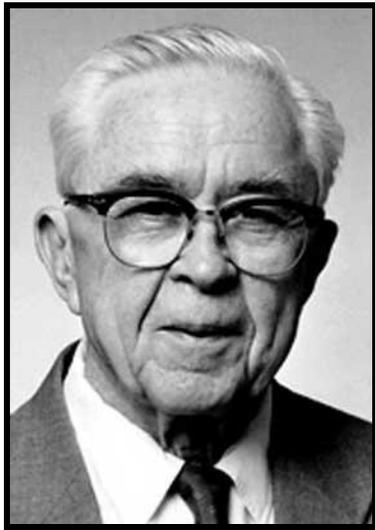


Structures in the adult
 controlled by *Hox* genes



Итого: свойства гомеозисных генов:

1. КЛАСТЕРНОЕ РАСПОЛОЖЕНИЕ
2. КОЛЛИНЕАРНОСТЬ – ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ РАСПОЛОЖЕНИЯ ГЕНОВ В ХРОМОСОМЕ СООТВЕТСТВУЕТ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ИХ ЭКСПРЕССИИ В СЕГМЕНТАХ
3. ОБРАЗУЮТ ПАРАЛОГИЧЕСКИЕ ГРУППЫ (ДЛЯ ХОРДОВЫХ) И ТАНДЕМНЫЕ ПОВТОРЫ (ДЛЯ НАСЕКОМЫХ)



Эдвард Льюис
Edward B. Lewis
(1918 – 2004)

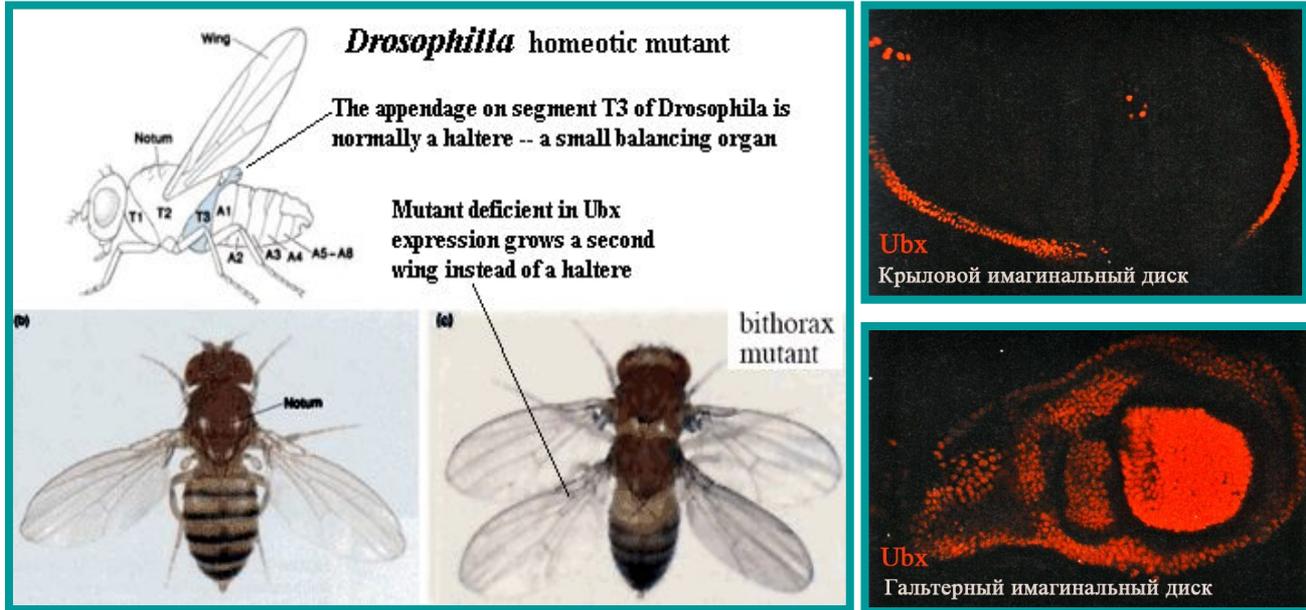
- Изучал гомеозисные гены, которые управляли развитием сегментов личинки в органы имаго.
- Льюис обнаружил коллинеарность во времени и пространстве между порядком генов в комплексе ***bithorax*** и структурой органов в сегментах.
- Исследователь получил Нобелевскую премию по медицине в 1995 г.



Томас Кауфман
Thomas C. Kaufman
(1944)

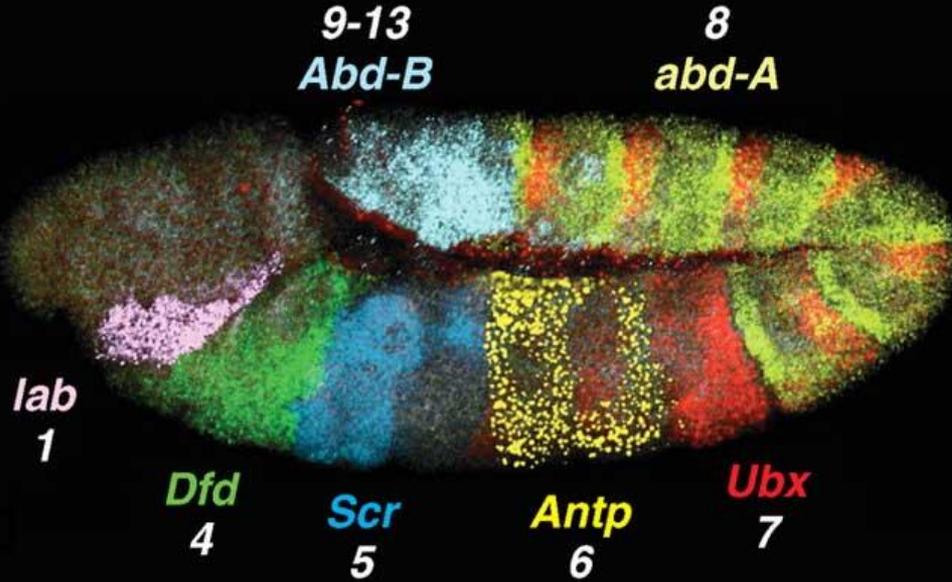
«Molecular and Genetic Organization of The **Antennapedia Gene Complex** of *Drosophila melanogaster*» Kaufman TC, Seeger MA, Olsen G.
Adv Genet. 1990;27:309-62.

Фенотипическое проявление мутаций в локусе *Ubx* у *Drosophila*



Постериорно функционирующие гомеозисные гены действуют через свои белковые продукты как **репрессоры** гомеозисных генов, активирующихся в более антериорных парасегментах.

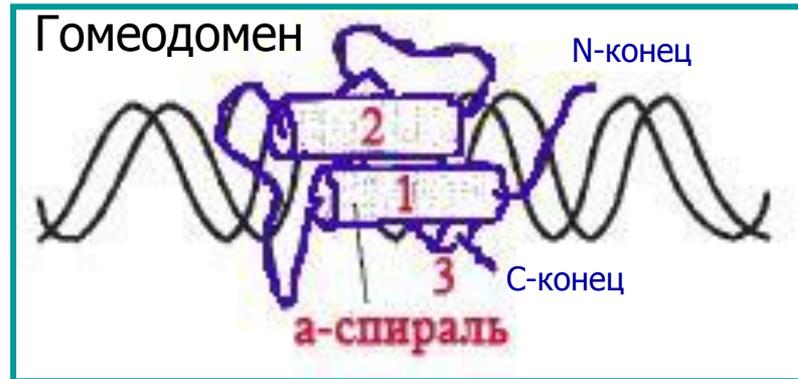
Hox gene activity, Drosophila embryo



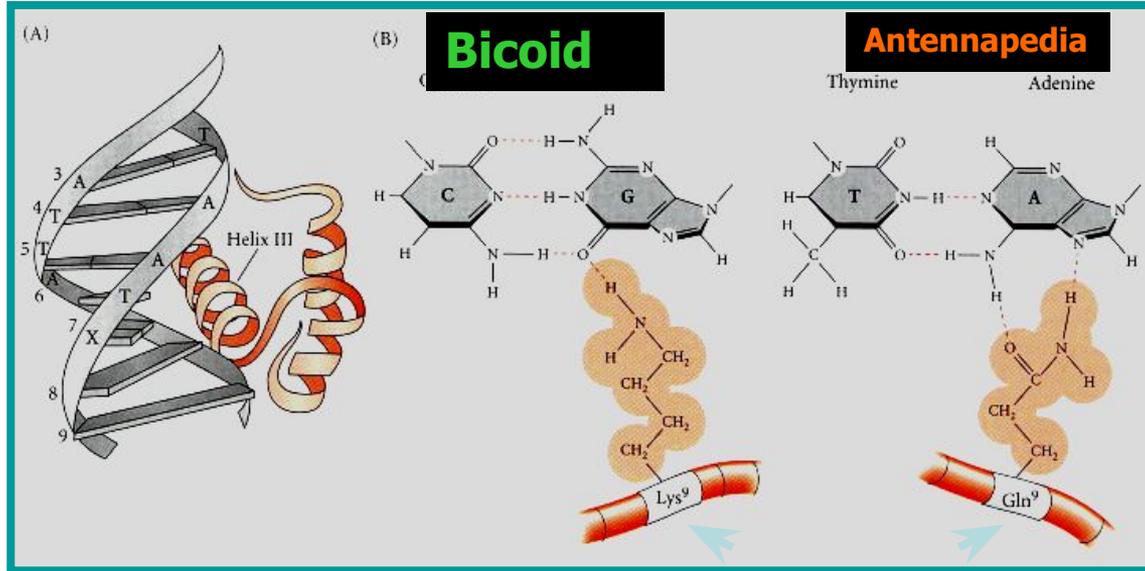
Hox homology groups

Гомеобокс и гомеодомен

- Гомеобокс-содержащие гены определяются по наличию характерной последовательности ДНК длиной **183 п.н.** - **гомеобокса**, кодирующей относительно консервативный участок белка длиной **61 а.о.** - **гомеодомен**.
- Анализ **третичной** структуры гомеодоменов показал, что они образуют структуру типа "**спираль-поворот-спираль**" (helix-turn-helix), в которой за альфа-спиральным участком следует бета-структура с последующим еще одним альфа-спиральным участком.
- Гомеодомен-содержащие белки обнаружены у всех изученных эукариот, от дрожжей до человека.

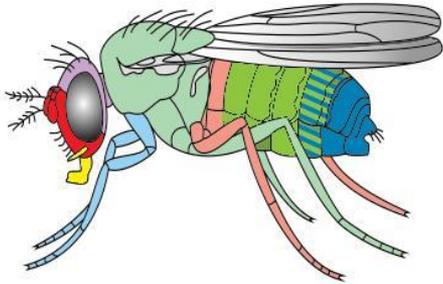


Взаимодействия между ДНК и гомеодоменом

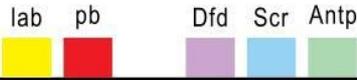


- (A) Последовательность гомеодомена располагается внутри большого желоба ДНК;
- (B) Предполагаемый контакт **лизина**, принадлежащего **гомеодомену** белка **Bicoid**, и пары оснований **CG**, входящей в состав его сайта узнавания, и контакт **глутамина**, принадлежащего **гомеодомену** белка **Antennapedia**, и пары оснований **TA**, входящей в состав его сайта узнавания. В обоих случаях **девятая** амк спирали гомеодомена связывается с парой оснований, следующей за последовательностью **ТААТ**.

Параллогические группы (кластеры) генов беспозвоночных и позвоночных



ANTENNAPEDIA



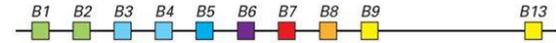
Lab: Labial
Pb: Proboscipedia
Dfd: Deformedo
Scr: Comba sexual reducida
Antp: Antennapedia

BITHORAX



Ubx: Ultrabithorax
Abd-A: Abdominal A
Abd-B: Abdominal B

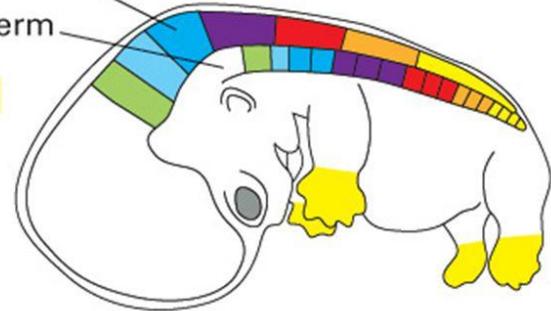
Temporal and spatial colinearity: order of Hox genes in DNA follows the antero-posterior body axis.



hindbrain and spinal cord
mesoderm

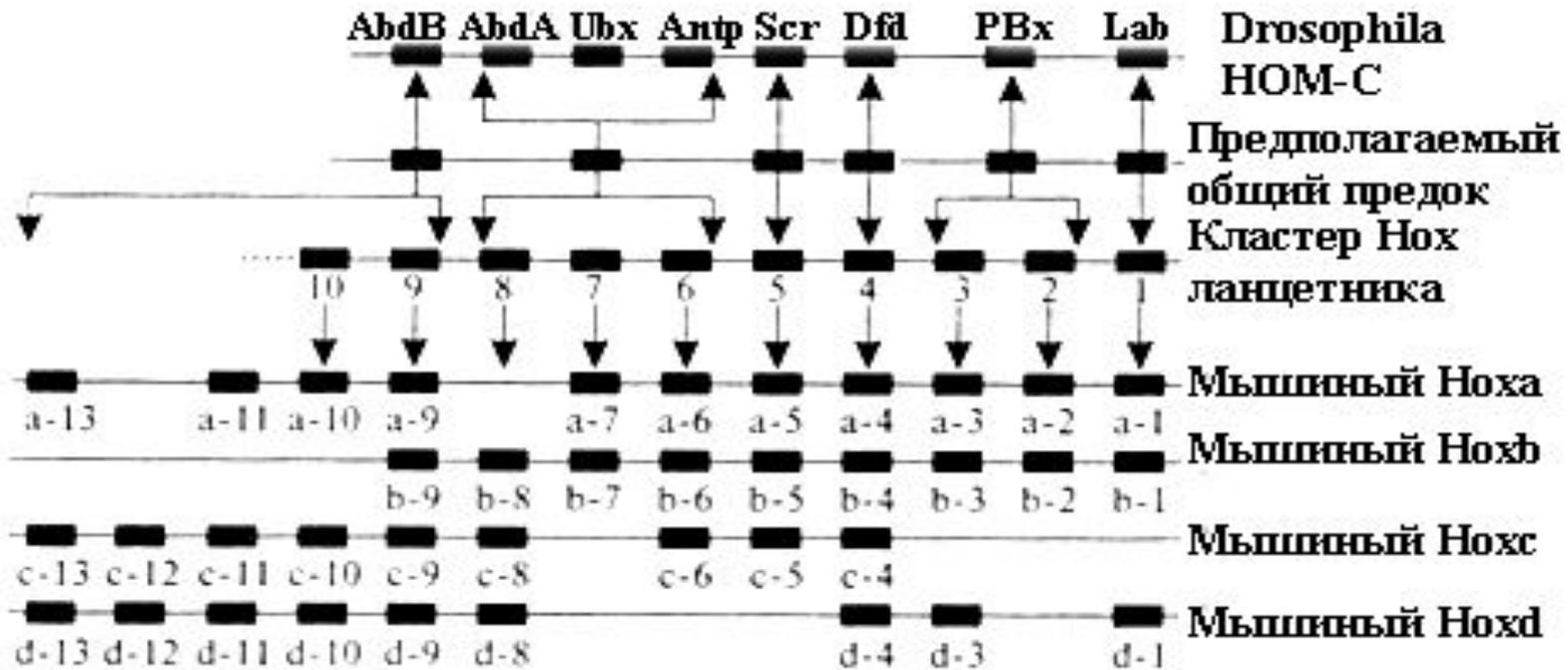
anterior

posterior

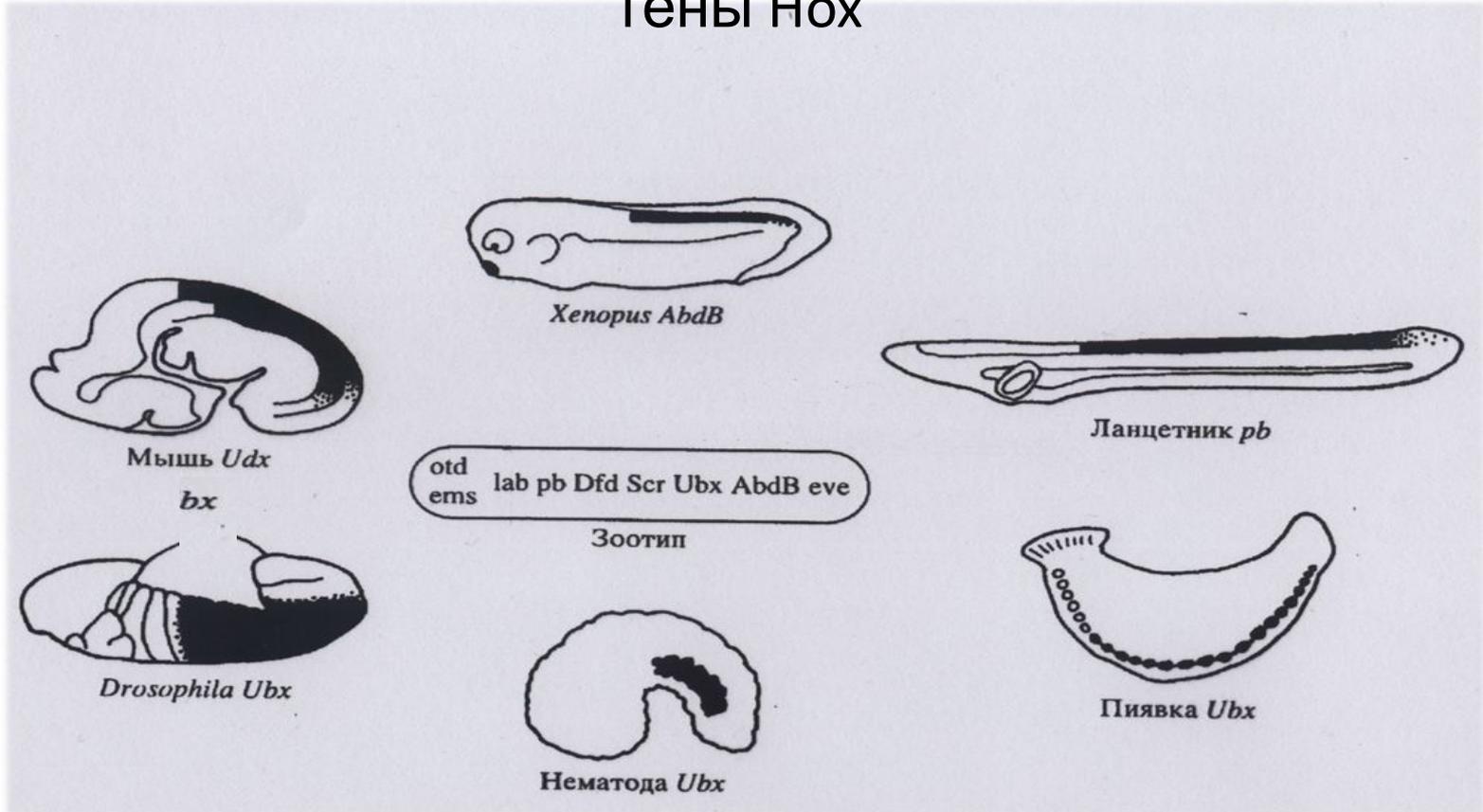


Why have Hox genes stayed together in a complex?

ПАРАЛОГИЧЕСКИЕ ГРУППЫ ГЕНОВ ПОЗВОНОЧНЫХ ЖИВОТНЫХ



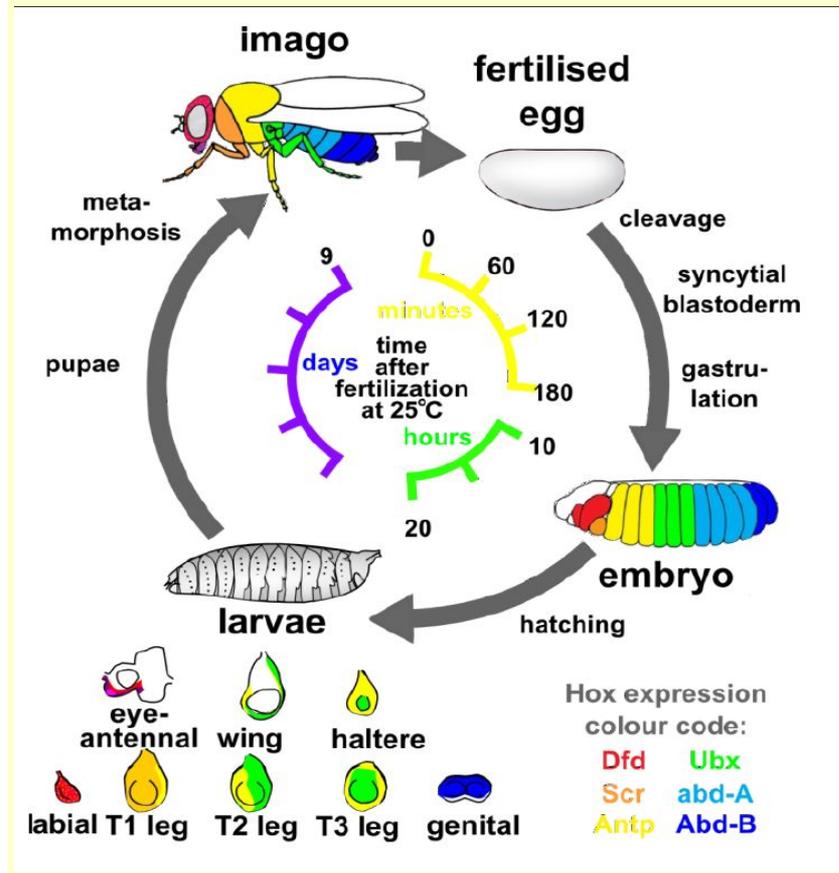
Животные из широко дивергировавших таксонов имеют гены Hox



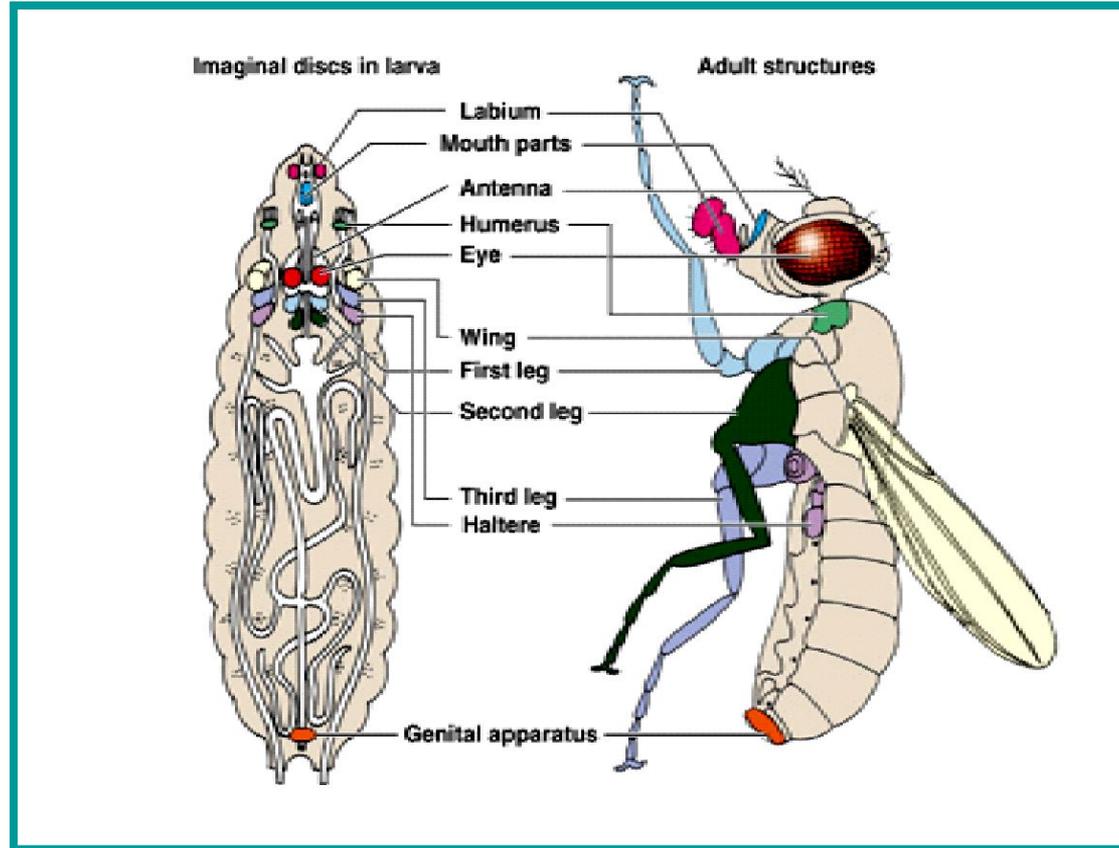
Гены-реализаторы

Как формируются закладки ножных и крыловых структур (*имагинальных дисков*) в эмбриогенезе *Drosophila*?

Жизненный цикл и экспрессия гомеозисных генов дрозофилы

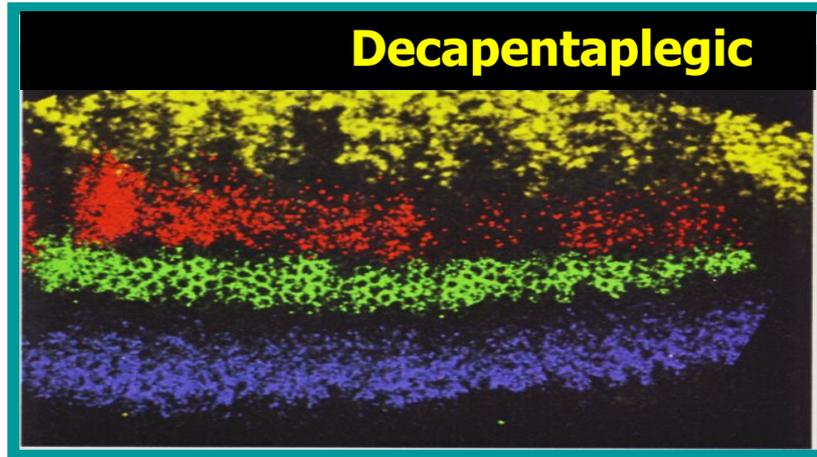
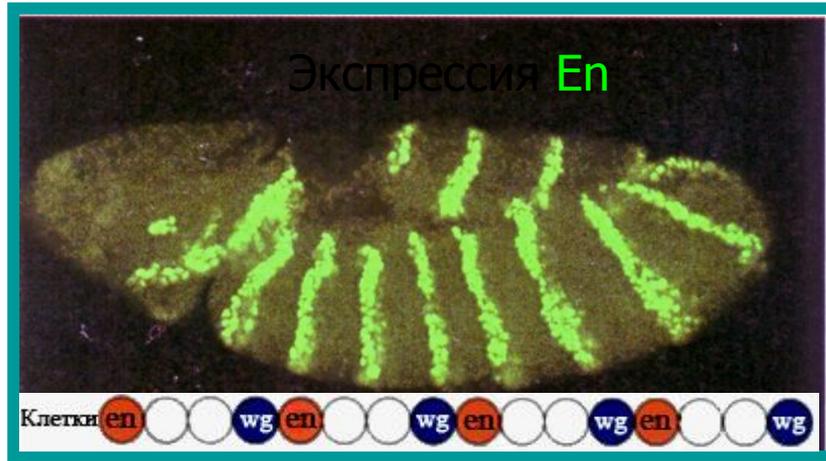


Имагинальные диски позиционированы в отношении сегментов личинки, что объясняет корреляцию позиций сегментов личинки и взрослой мухи



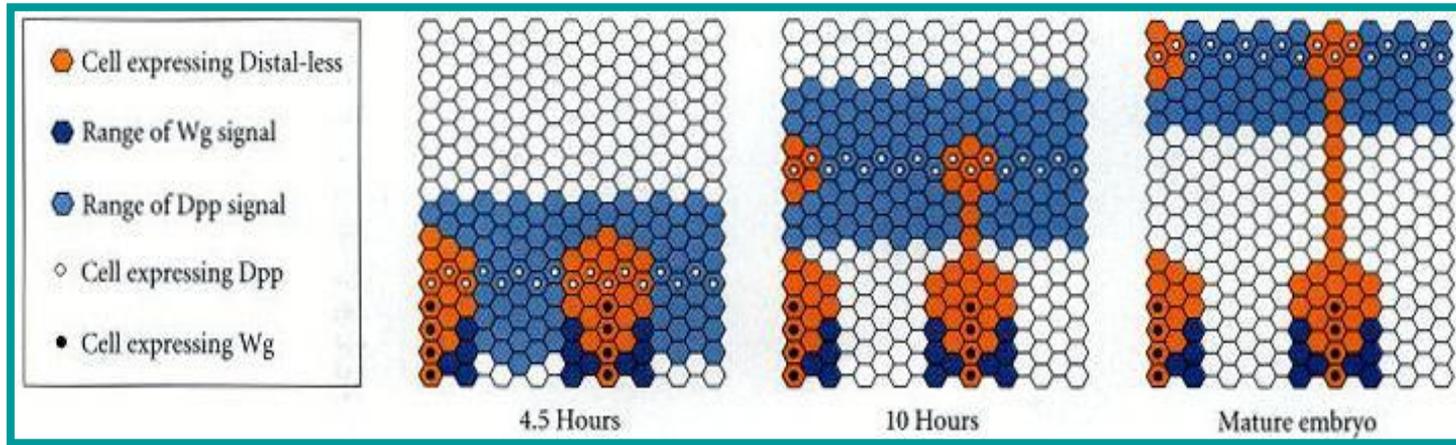
Для формирования закладок крыловых и ножных имагинальных дисков необходима экспрессия двух сигнальных молекул:

- 1) гена сегментной полярности **wingless**, (Wnt-путь)
- 2) гена **decapentaplegic (dpp)**, кодирующего гомолог трансформирующег



Модель закладки ножных и крыловых структур в эмбриогенезе *Drosophila* по:

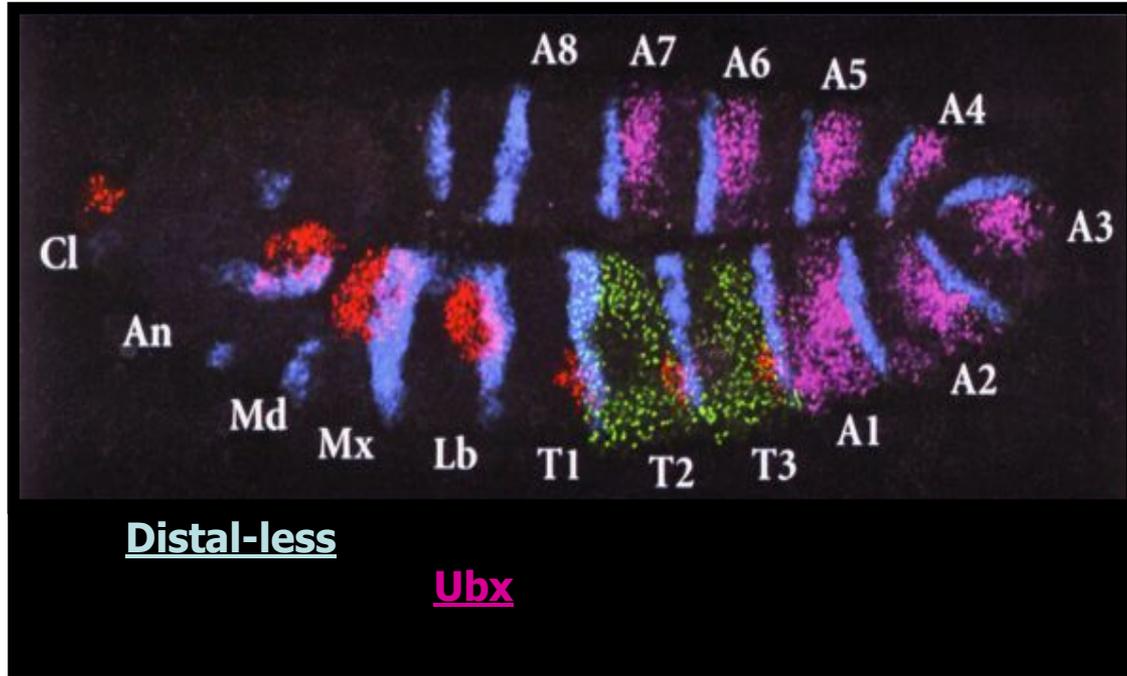
Cohen B, Simcox A A, Cohen S M. Allocation of the thoracic imaginal primordia in the *Drosophila* embryo. Development. 1993;117:597–608.



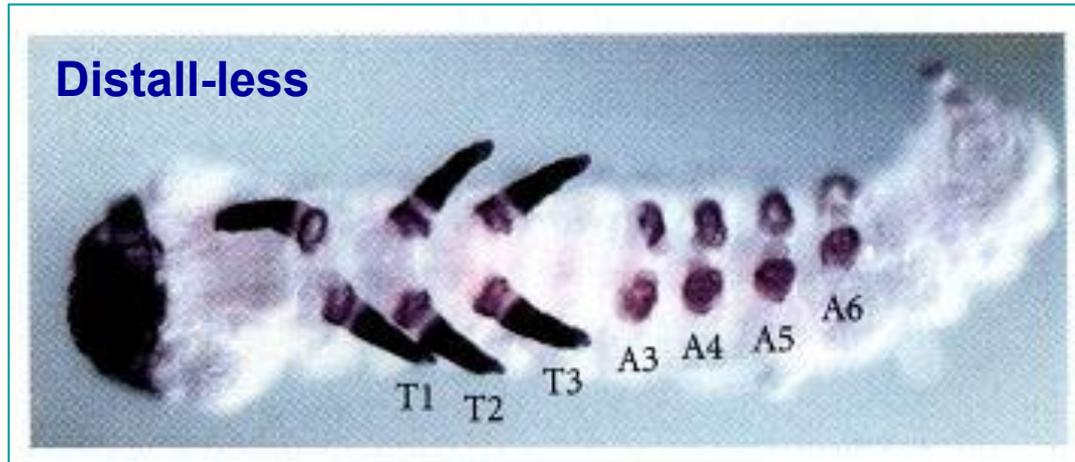
Steve Cohen
(1956 г.)

Steve Cohen с коллегами в **1993** году показал, что ноги и крылья происходят из одних и тех же клеток – предшественников имагинальных дисков, которые специфицируются на перекрёстке секреторных доменов белка **Wingless (Wg)** и белка **Decapentaplegic (Dpp)**. Именно эти клетки и только они экспрессируют белок **Distal-less**. **Dpp-секретирующие клетки** мигрируют дорсально, захватив с собой часть клеток будущих имагинальных дисков. Дорсальные клетки диска формируют крыловой, а оставшиеся внизу – ножной диск.

Гибридизация *in situ* мРНК генов *engrailed*,
Antenapedia, *Ultrabitorax*, *Distal-less*

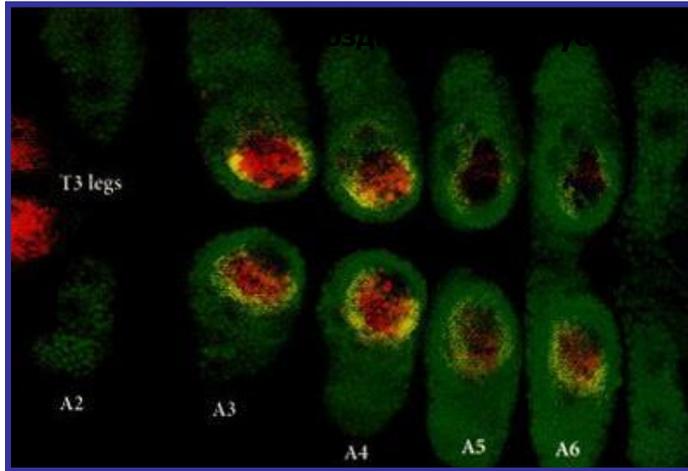
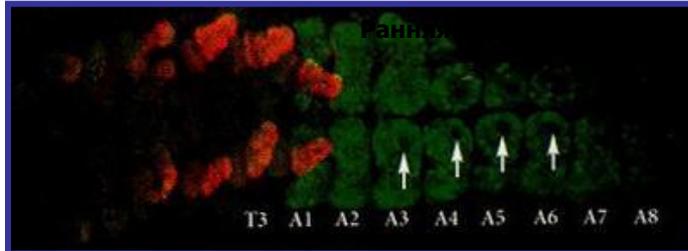


Экспрессия не гомеозисного консервативного гена *Distal-less* важна для образования конечностей у насекомых, в том числе и для образования **ложных ног** у личинки бабочки павлиний глаз



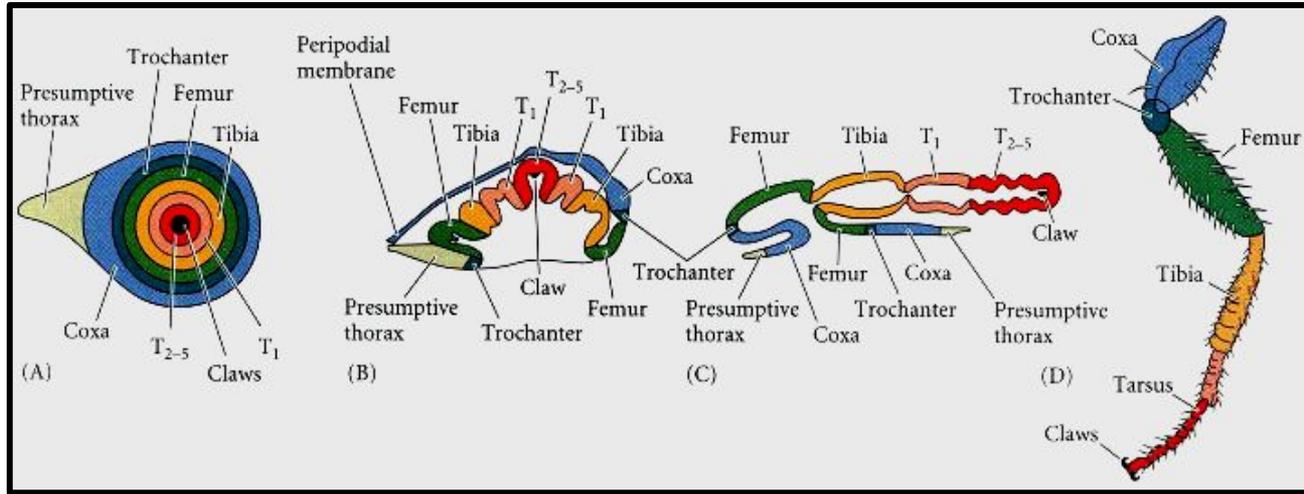
Grace Panganiban, Lisa Nagy and Sean B Carroll. The role of the *Distal-less* gene in the development and evolution of insect limbs // *Current Biology*, Volume 4, Issue 8, 671-675, 1 August **1994**

Экспрессия *abdA*, *Ubx* и *Distal-less* – генов в грудных и брюшных сегментах гусеницы бабочки

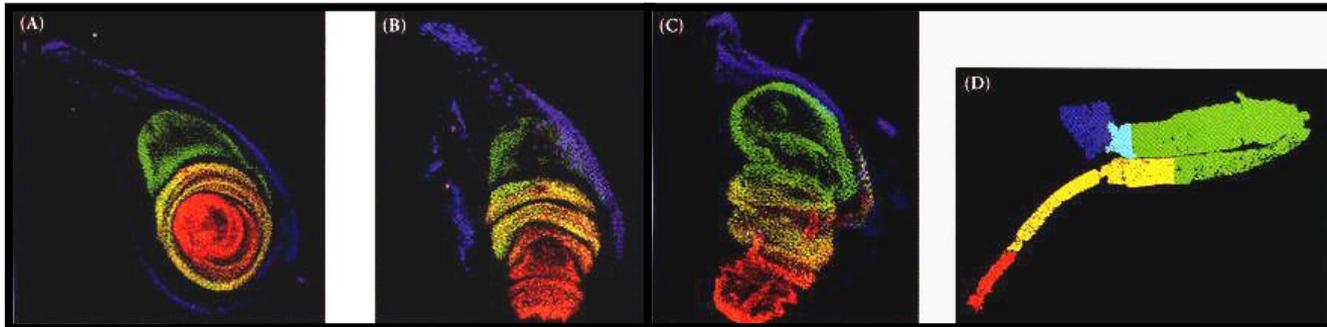


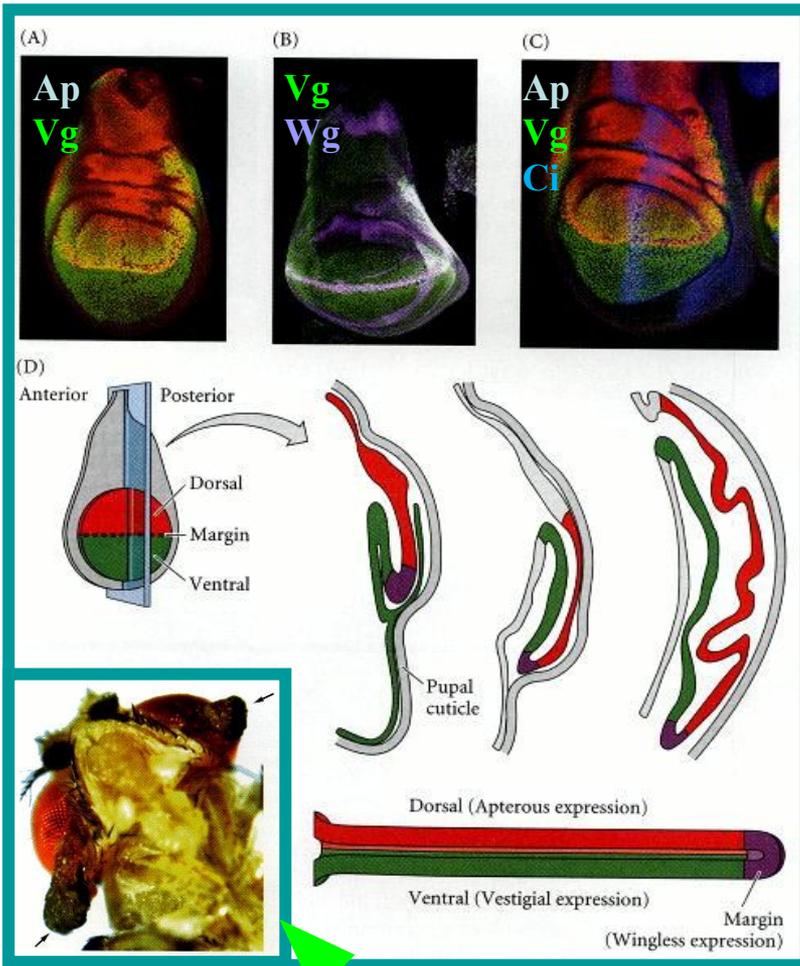
- Отсутствие экспрессии гомеозисных генов *abdA* и *Ubx* позволяет гену *Distal-less* экспрессироваться в брюшных сегментах личинки бабочки и способствовать формированию ложных ног.
- Подавление экспрессии *AbdA* и *Ubx* в ряде мест на брюшных сегментах критично для эволюции личиночных форм высших насекомых.

Последовательность элонгации ножного имагинального диска *Drosophila*



Региональная экспрессия *homothorax*, *dachshund* и *Distal-less* в ножном диске





Морфогены, определяющие развитие крыла: *Vestigial*, *Apterous*, *Wingless*, *Cubitus interruptus*

(A) Будущая вентральная поверхность крыла окрашена антителами к белку **Vestigial** (зелёный), а будущая дорсальная поверхность окрашена антителами к **Apterous** (красный). В жёлтой области они стыкуются и перекрываются.

(B) Белок **Wingless** (пурпурный) синтезируется на этом стыке, определяя край крыла.

(C) Белок **Apterous** (красный), белок **Vestigial** (зелёный) и белок **Cubitus interruptus** (синий) (индуцируется Dpp) разделяет передний и задний компартменты.

(D) Дорсальный и вентральный компартменты крылового диска складываются, формируя двухслойную крыловую пластинку.

Мисэкспрессия

vestigial

Крыловые мутанты

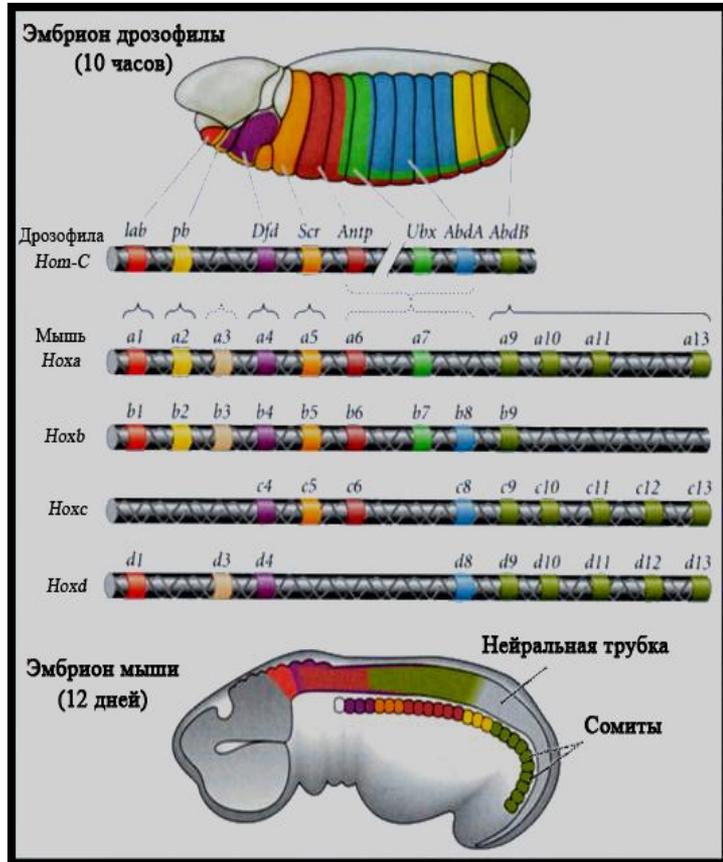


Эволюционный консерватизм гомеозисных селекторных генов

- После того, как были открыты и изучены гомеогены дрозофилы, сходные гены были найдены у всех других животных от нематоды до человека.
- Они были названы **Нох генами (гомеобокс-содержащими генами)**. Кодировать белки, регулирующие транскрипцию и определяющие структуры тела и их положение в передне-заднем направлении.
- У беспозвоночных и ланцетника один кластер гомеобокс-содержащих генов, у миноги три кластера, у тетрапод, включая млекопитающих, четыре кластера.

Эволюционный консерватизм организации и специфичности

транскрипции комплексов гомеозисных генов



Позвоночные имеют **четыре** набора паралогов генов: **Ноха, Нохb, Нохс, и Нохd**. Кластеры паралогов образовались в результате двух **дупликаций**. Первая дупликация произошла к моменту возникновения билатеральных **Cnidaria** — **Bilateria**, вторая — во время эволюции рыб. Полоски одного цвета представляют собой гены, которые произошли от одного предкового гена первичноротых **Ecdysozoa** (линяющие).



Многоножка

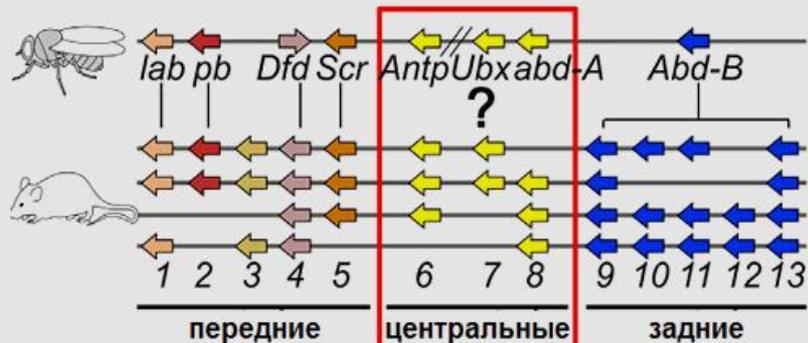
Эволюционная судьба центральной группы Нох-генов

Лаборатория прикладной биоинформатики биологического факультета Констанцкого университета, Германия.

Hueber et al. *Dev. Biol.* 2013



Dr. Stefanie Diana Hueber
Стефани Хьюбер
(1978 г.)



Предсказание функционального сходства

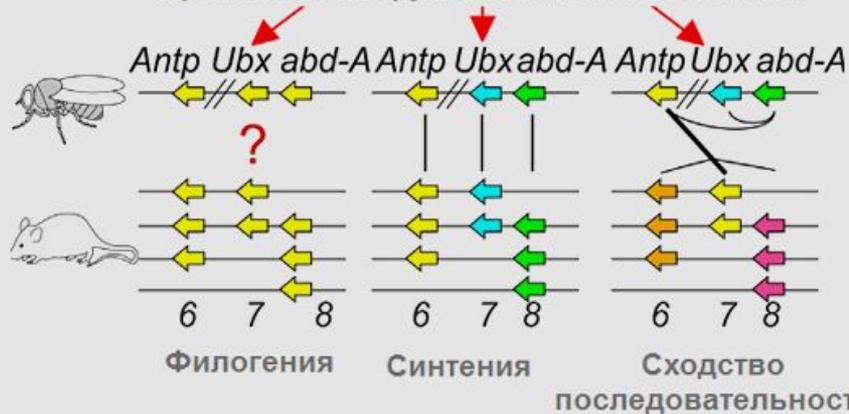
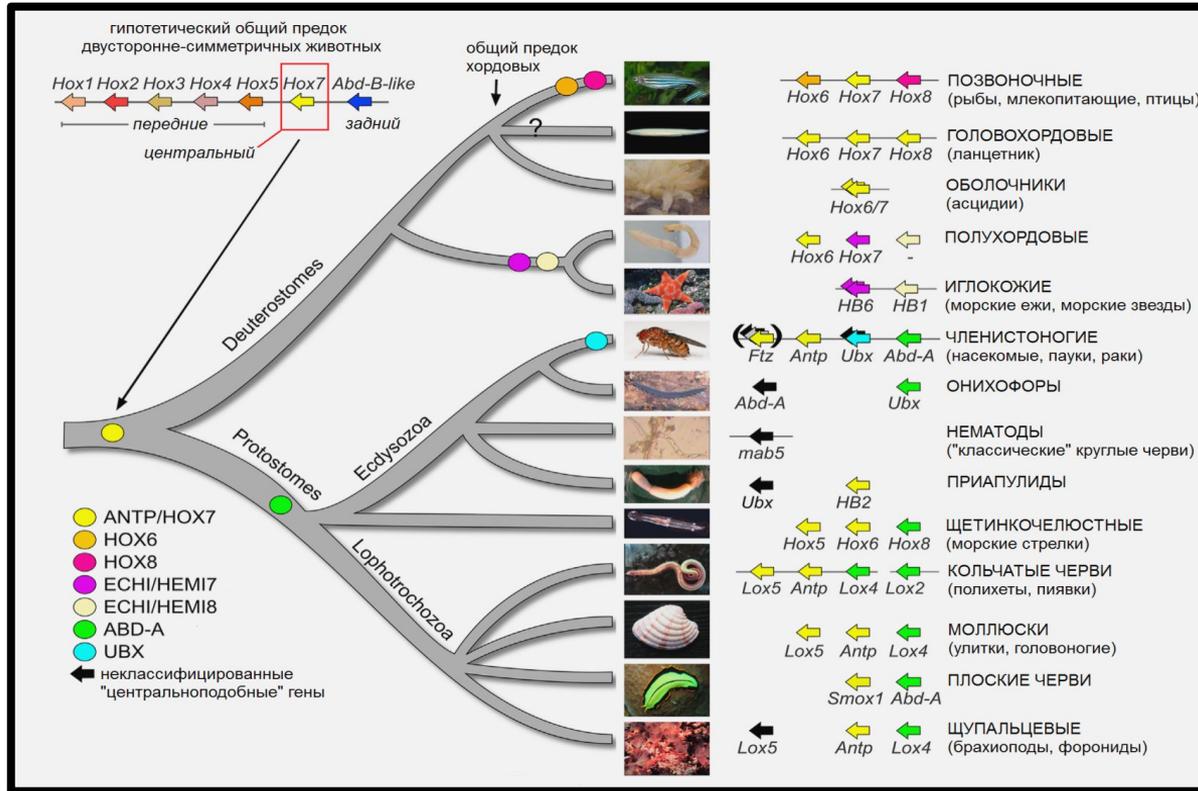
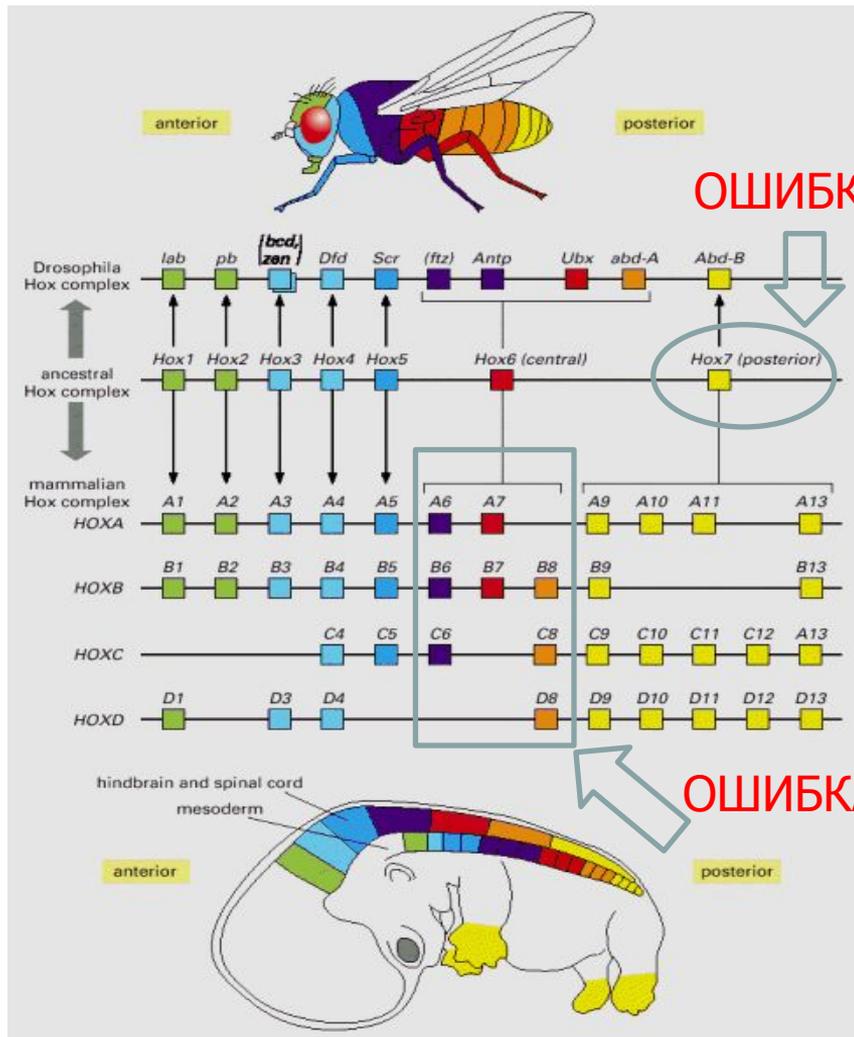


Схема эволюции центральных Нох-генов, наложенная на родословное древо двусторонне-симметричных животных. Hueber et al. Dev. Biol. 2013



Жёлтый — единственный ген, который был у общего предка всех двусторонне-симметричных животных, и его недавние производные. Оранжевый и красный — два гена, которые есть только у позвоночных. Фиолетовый и светло-жёлтый — два гена, которые есть только у полухордовых и иглокожих. Зелёный — ген, который есть только у первичноротых, бирюзовый — только у членистоногих. В скобки заключены гены, происходящие от Нох-генов, но полностью сменившие функцию.



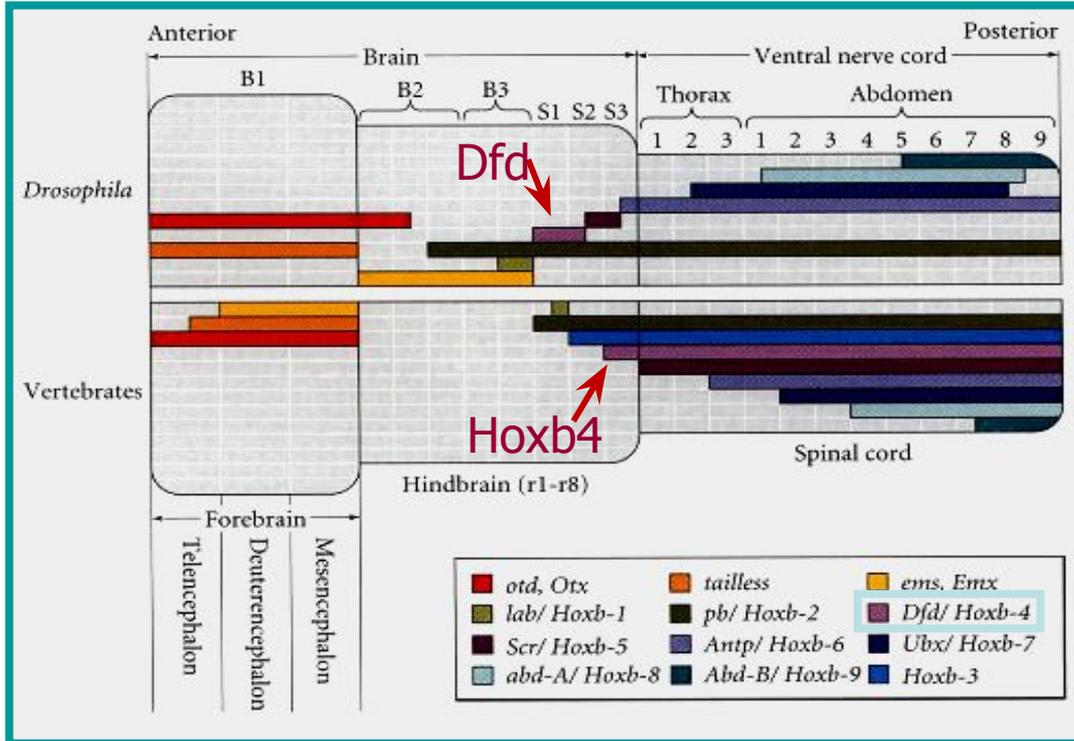
ОШИБКА

Гену Antp гомологичен не Нох6, а Нох7.

Гены Ubx и Abd-A не являются гомологами Нох7 и Нох8, соответственно. Т.е. их эволюция шла независимо.

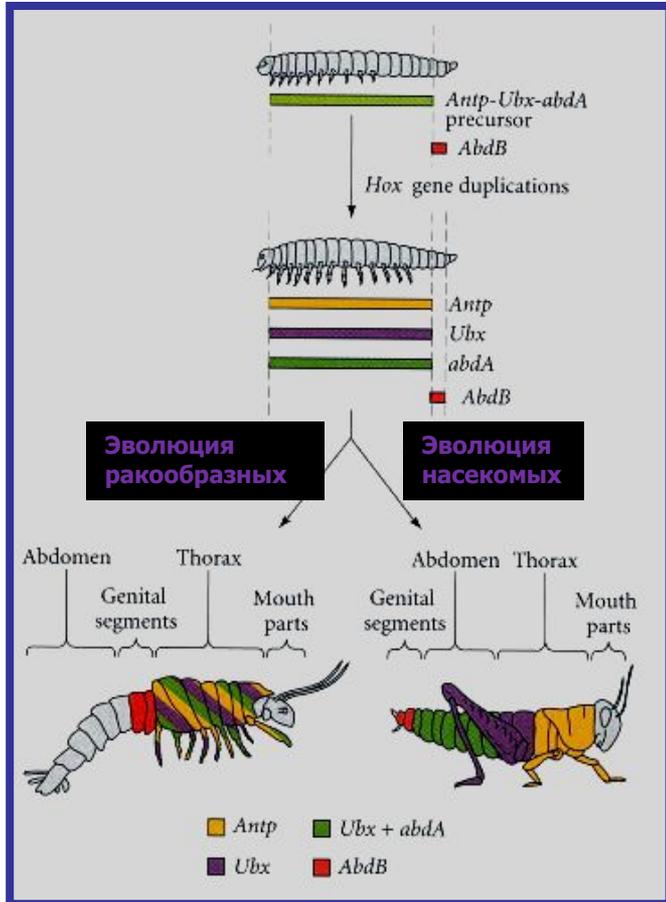
ОШИБКА

Экспрессия гомеозисных генов в нервной системе вдоль передне-задней оси у *Drosophila* и vertebrate



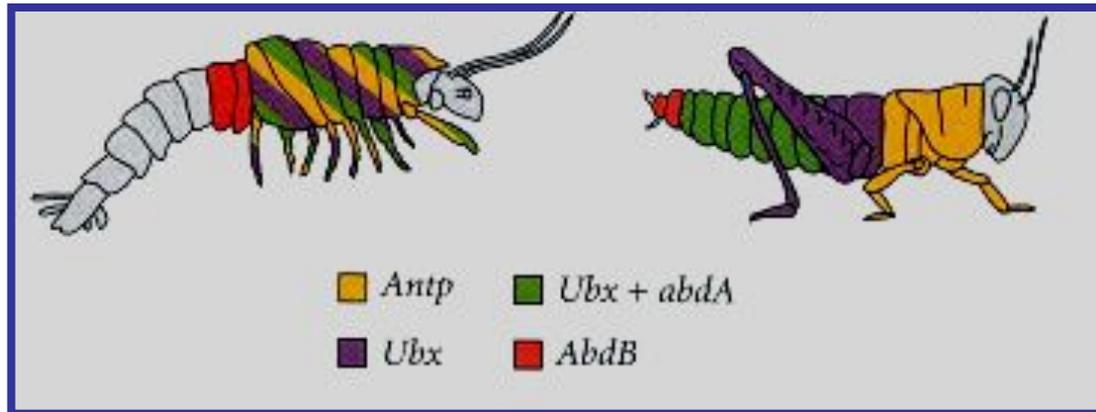
Ген человека **HOXB4** функционально родственен гомологичному гену дрозофилы **Deformed**, т.к. способен восстанавливать его утраченную функцию у эмбрионов, мутантных по **Dfd**.

Паттерн экспрессии гомеозисных генов обеспечивает разнообразие форм у членистоногих

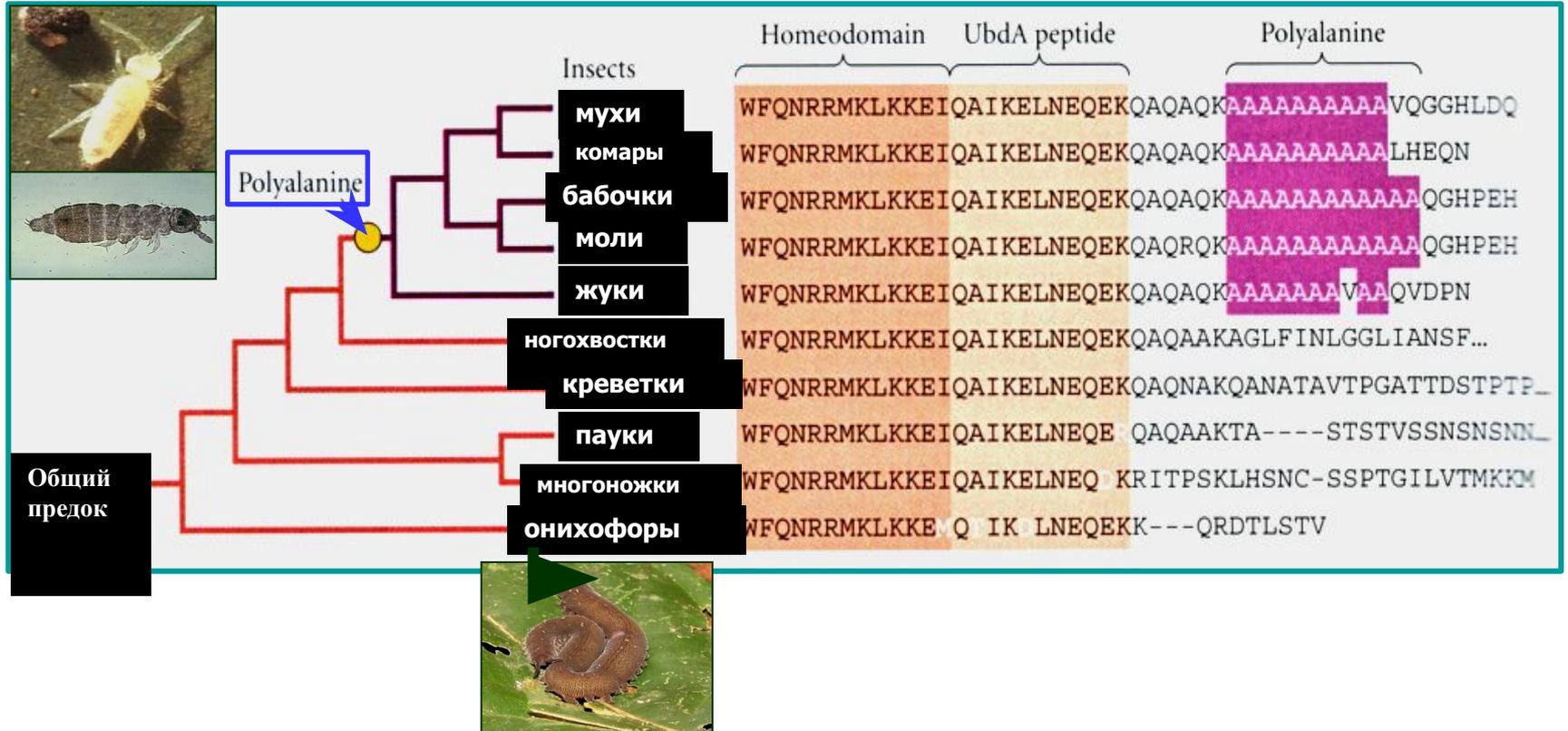


Если у насекомых доменная экспрессия Нох-генов разделяет тело на торакс и abdomen, то у ракообразных экспрессия этих доменов совпадает, формируя торакс. Показана гипотетическая модель дивергенции насекомых и ракообразных из общего предка. Гены *Antennapedia*, *Ultrabithorax* и *abdominal A* у предка были одинаковы и произошли в результате дупликации одного гена дальнего предка членистоногих. По палеонтологическим данным древние членистоногие из среднего кембрия имели идентичные торакальные сегменты, схожие с современными ракообразными.

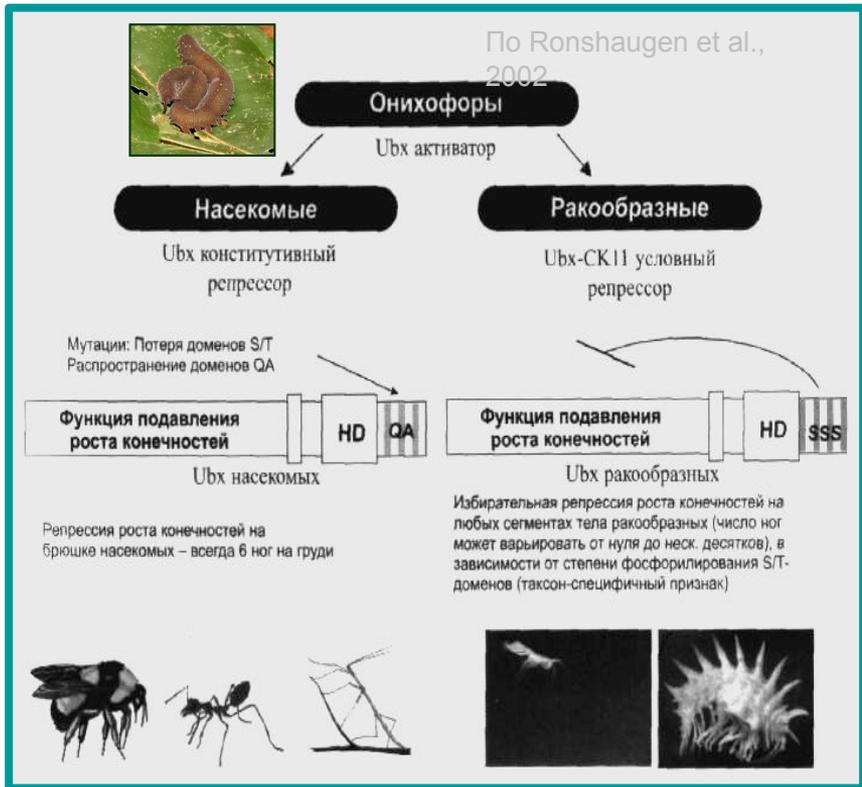
Почему *Ubx* насекомых
супрессирует *Dll* и
формирование ног, а у
ракообразных нет?



Полиаланиновый участок белка **UBX** ингибирует транскрипцию *Distal-less*-гена в абдоминальных сегментах насекомых



У **мономорфно** сегментированных **онихофор**, организация которых близка к предкам членистоногих, ген **Ubx** **активирует** развитие конечностей. У **гетероморфно** сегментированных **насекомых** — наоборот, **подавляет**, а у **ракообразных** — **модулирует**.



В ходе дивергенции артропод, у предков **насекомых** началась эволюция **регуляторных доменов-корегуляторов**, заставлявших **центральный регулятор** тотально **подавлять развитие конечностей (QA)**, тогда как у предков **ракообразных** преимущественное развитие получили **домены богатые серином и треонином (ST) с активными сайтами** (в данном случае — **фосфорилирования**), позволяющими **модулировать активность** белка. Фосфорилирование этих амк **киназой CKII** меняет репрессорную активность **Ubx** по отношению к формированию конечностей.

Вариации внутри класса ракообразных

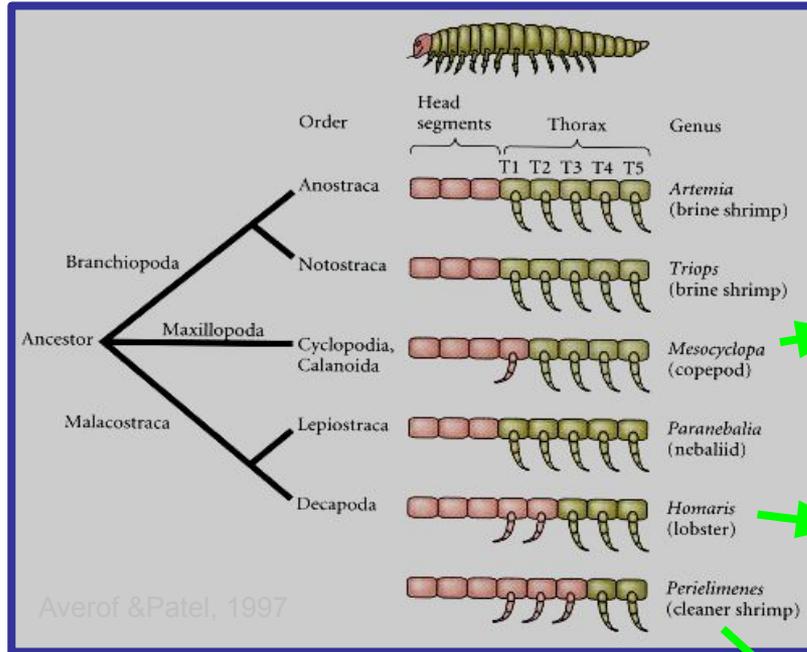


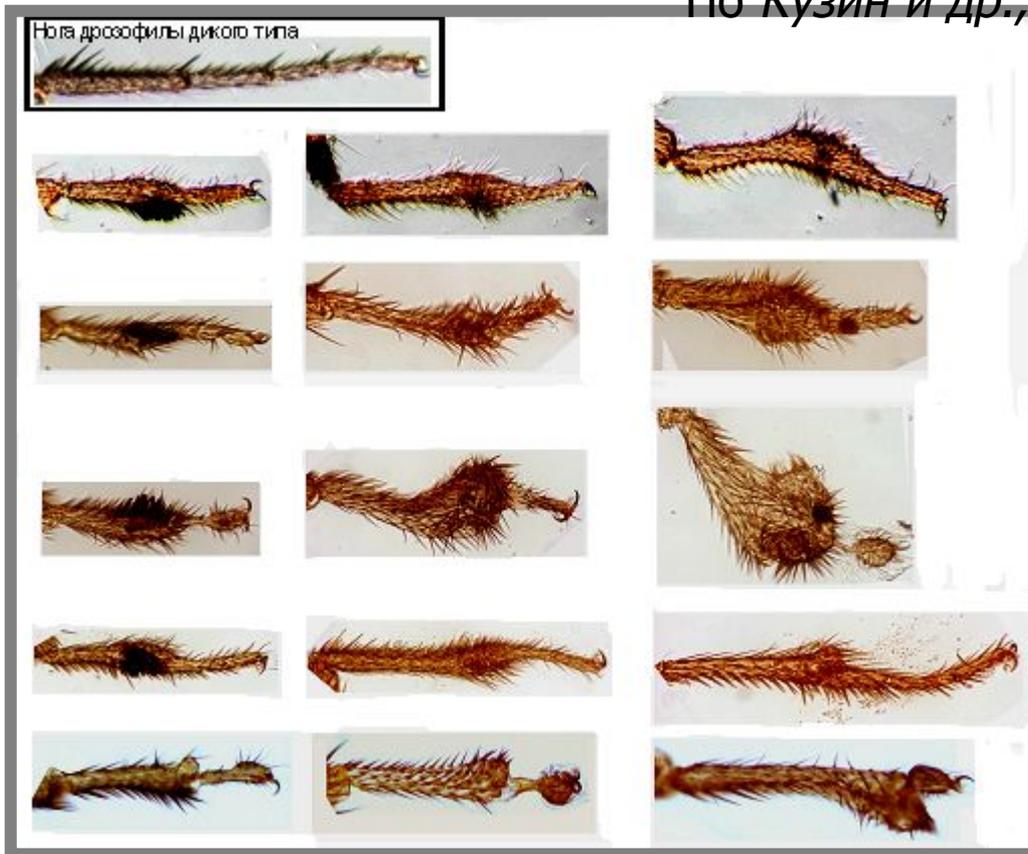
Схема экспрессии *Ubx* и *abdA* в грудных сегментах различных видов ракообразных. Формирование **максиллоподий (ногочелюстей)** в грудных сегментах, которые не экспрессируют ни один из этих белков.

Вариации форм сегментов конечностей внутри класса насекомых



Модуляция экспрессии гена *spineless* – мишень белка *Distal-less*
– приводит к разнообразию форм конечностей у дрозофилы

По Кузин и др., ОНТОГЕНЕЗ, 2010



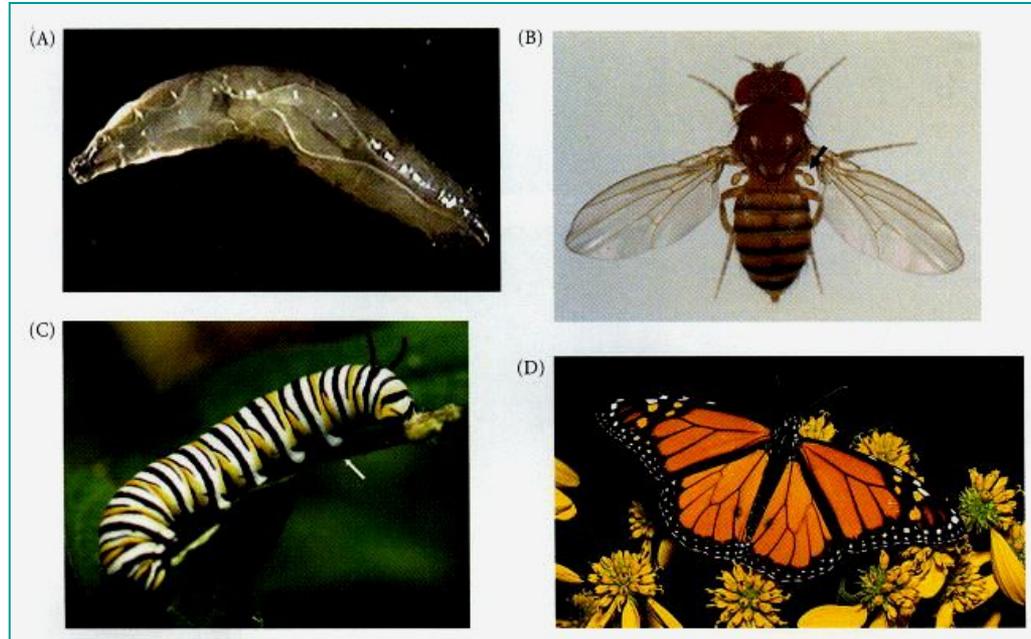
Пухоед



Чешуйница

Предполагаемая макроэволюционная роль гомейозисных мутаций

Мутация одного или группы генов *Hom-C* может привести к образованию
(утрате) пары крыльев или проног

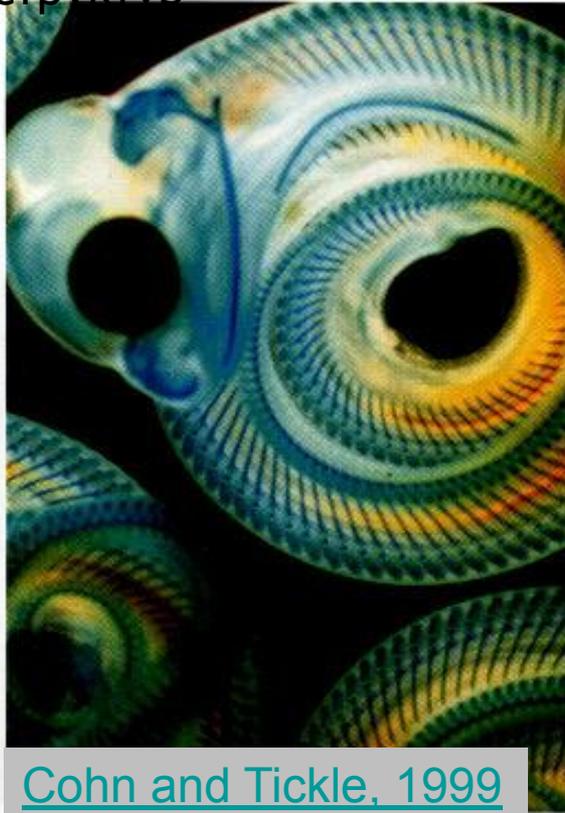


Различия в морфологии личинок и имаго дрозофилы и бабочки
определяется различиями в экспрессии гомеозисных генов и
наличием их генов-мишеней

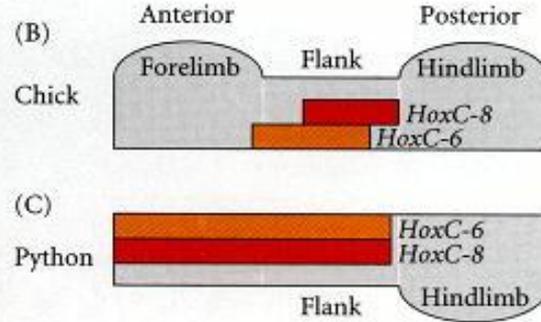
Почему у змей нет ног?

Экспрессии Нох генов определяет тип позвоночных

(A) СТРУКТУРА



[Cohn and Tickle, 1999](#)

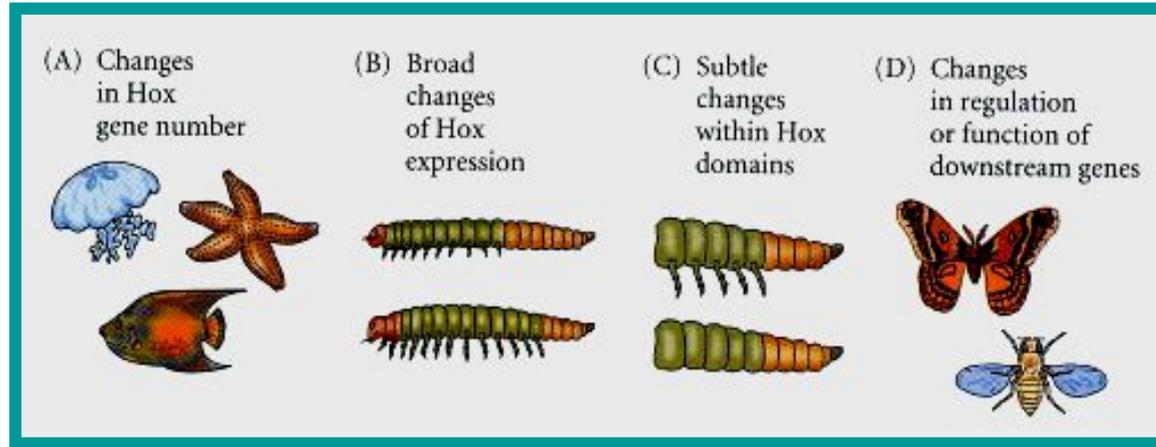


Скелет змеи, окрашенный алциановым синим (A).

Экспрессия Нох у цыплёнка (B) и питона (C).

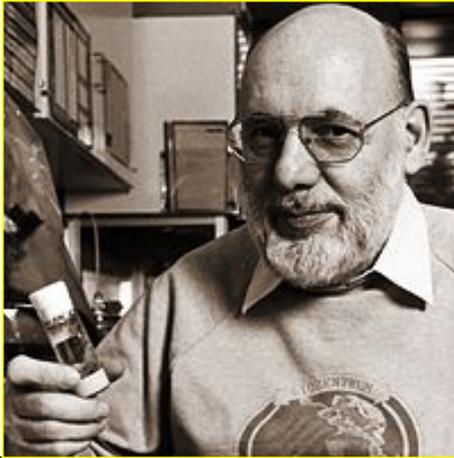
sonic hedgehog нужен в мезенхиме зачатка задних конечностей для поляризации ноги, и для формирования апикального эктодермального гребня. У змей его нет.

Результат изменений гомеозисных генов – эволюция видов



- (A) Изменение **числа генов Hox** коррелирует с развитием эволюционных типов: с увеличением числа генов Hox усложняется морфология.
- (B) Изменение **границ экспрессии Hox-гена** позволяет увеличивать число однородных сегментов тела.
- (C) Более тонкие **изменения экспрессии Hox-гена** в конкретном регионе создают частные различия у разных групп животных, например, проноги у гусениц (личинок чешуекрылых), которых нет у личинок мух (двукрылых).
- (D) Изменения в **регуляции генов-мишеней генами Hox** вызывает формирование различных структур из гомологичного сегмента у разных видов, например, формирование гальтеров у двукрылых вместо задних крыльев у чешуекрылых.

Эксперименты Вальтера Геринга



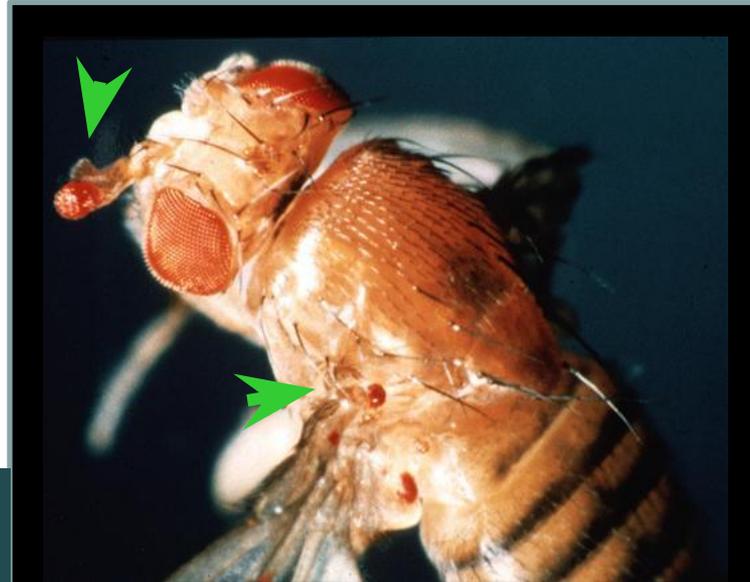
Вальтер Геринг, 1938 г.
(Walter Jakob Gehring)

Профессор биологии развития и генетики
Базельского университета.

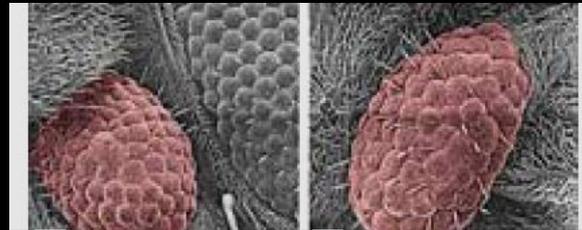
"There's a genetic eye program, a leg program, a wing program, and the homeotic genes are the master switches which turn on these various programs"

Известен своими выдающимися достижениями в области генетики развития Дрозофилы, изучения генов теплового шока, транспозонов и гомеозисных генов.

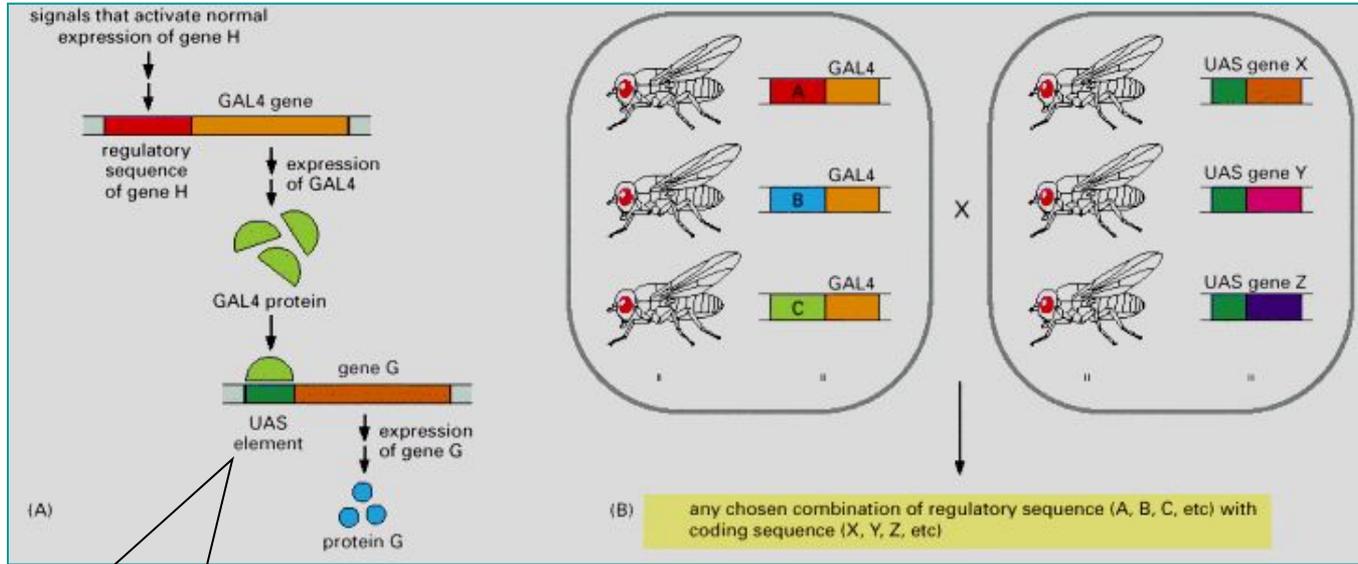
Его группе принадлежит открытие гомеобокса.



Развитие эктопических глаз
в районе крыла, антенны



GAL4/UAS техника позволяющая специфично контролировать экспрессию гена



Upstream Activated Sequences (UAS)
 дрожжевой промотор, который активируется GAL4-белком



Pax-6

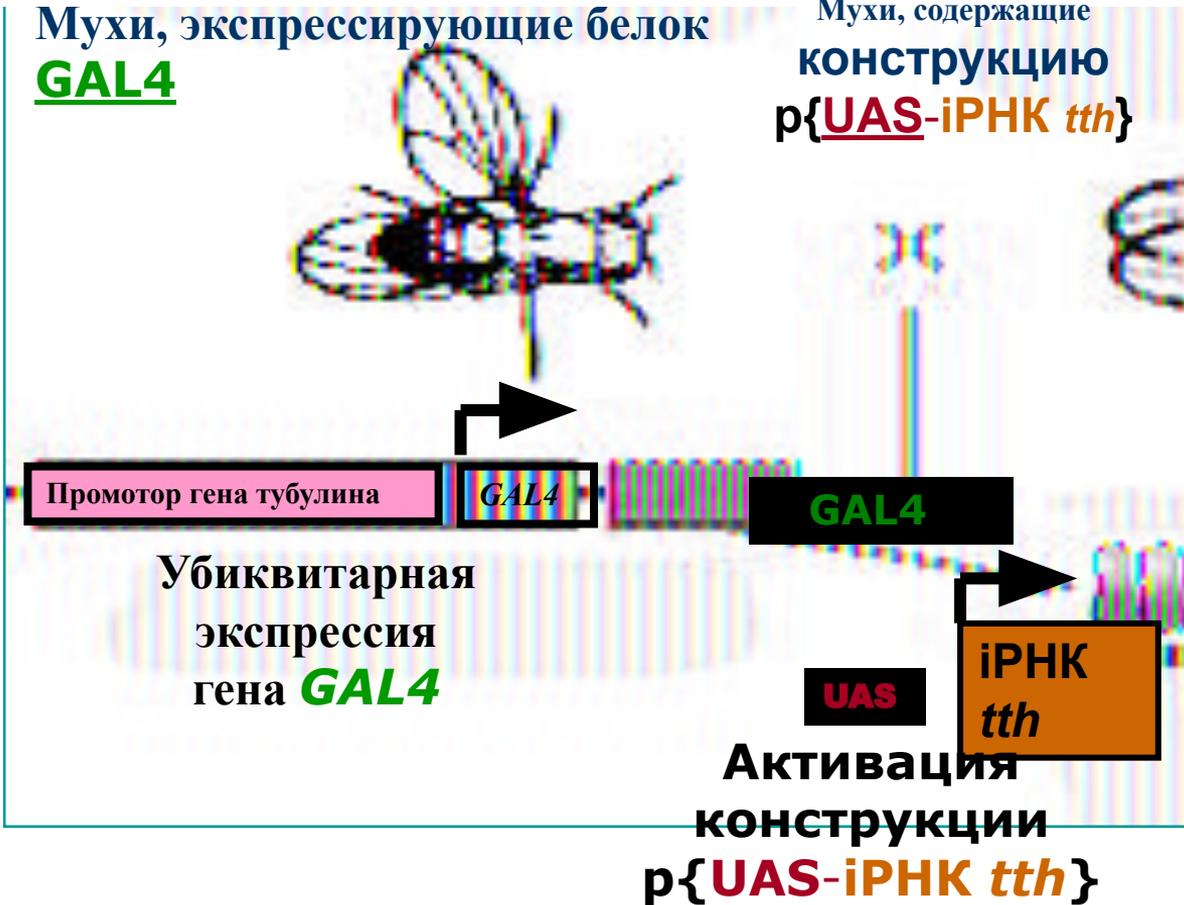
eyeless

Активация конструкции с помощью системы *UAS/GAL4*

Схема эксперимента

Муши, экспрессирующие белок **GAL4**

Муши, содержащие конструкцию **p{UAS-iPHK *tth*}**



Паракринные факторы (ПФ)

- Действует на небольшом расстоянии (в несколько диаметров клеток) внутри одной ткани/закладки.
- Могут быть индукторами различных зачатков. Включаются на разных стадиях. Чувствительность к ПФ сохраняется у коммитированных клеток взрослого организма;
- Эволюционно консервативны: идентичные по строению ПФ действуют в гомологичных частях эмбриона, побуждая их к нормальному развитию, у значительно отдаленных видов.
- ПФ близки по первичному строению, но отличаются своими энхансерами. Поэтому близкие гены экспрессируются не в одних и тех же зачатках зародыша.

Семейства ПФ

- FGF – фактор роста фибробластов;
- Hedgehog (дикообраз).
- Wnt (это комбинация Wg ([англ. wingless](#)) и Int)
- Надсемейство Tgf- β – фактор роста опухоли.
 - Собственно Tgf- β
 - BMP (Костные морфогенетические белки);
 - Активин
 - Vg

FGF или ростовые факторы

- Есть также факторы роста печени, нейронов, эпителия и т.д. Некоторым приписана мажоритарная функция и они имеют именное названия, например,
- FGF7 – фактор роста кератиноцитов;
- Особый путь распознавания: два рецептора образуют димер, один связывается непосредственно с FGF (в цитоплазме, а второй с АТФ. Вместе они фосфорилируют (активируют белок).
- Рецепторы FGF имеют свойства тирозинкиназы.

Hedgehog (дикообраз).

- Ihh (Indian) – индукция роста кишечника и постнатального роста костей;
- Dhh (desert) – индуцируется сперматогенез;
- Shh (sonic) – участвует в регуляции закладки хорды, индуцирует склеротом, мотонейронов, лево-правой асимметрии, кранио-каудальной оси.

Wnt

- Wnt 1 – индуцирует миотом сомитов;
- Wnt 4 – принимает участие в индукции нефронов почки и развития гонад по женскому типу, т.е. яичников.
- Индуцирует развитие среднего мозга.

Надсемейство Tgf- β

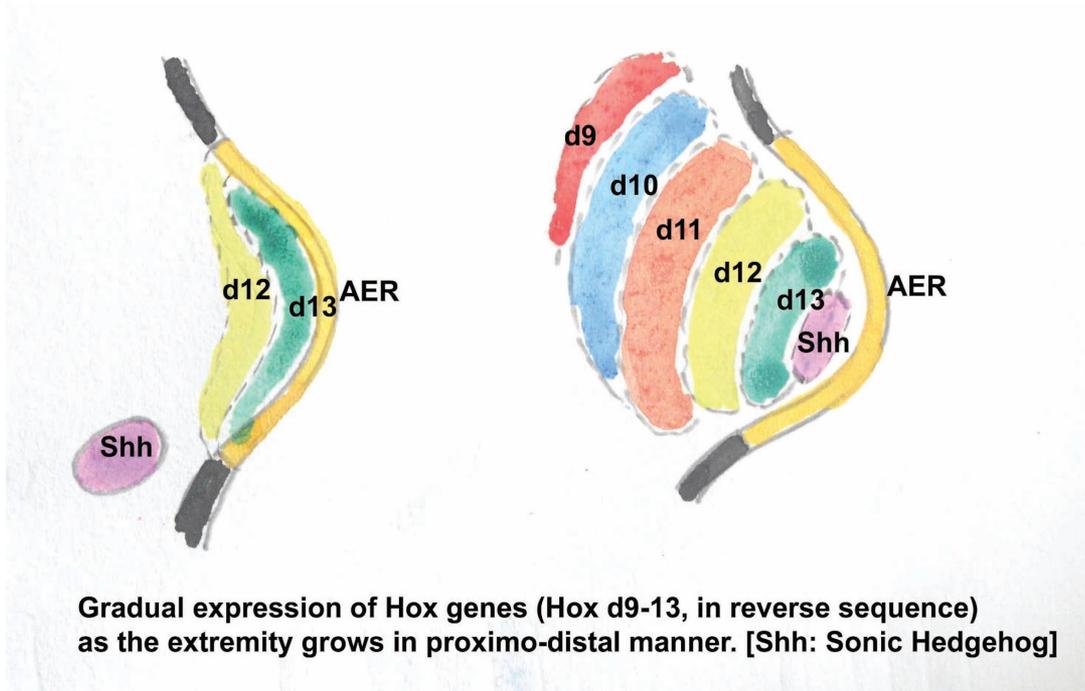
- Собственно Tgf- β – индуцирует выделение межклеточных белков; индуцирует деление клеток;
- BMP (Костные морфогенетические белки); - индукторы остеогенеза, сперматогенеза, индукция дорзо-вентральной оси вместе с Vg1 и передне-задней и лево-правой вместе с Nodal (переход бластула-гаструла до Shh)
- Активин – активирует развитие зубов и поджелудочной железы.

ЧЕТЫРЕХКРЫЛАЯ ДРОЗОФИЛА, ПОЛУЧЕННАЯ ПУТЕМ СОЧЕТАНИЯ МУТАЦИЙ *bithorax* и *postbithorax*

Гены гомеобокса (Hox)
дрозофилы – один кластер
+ Ubx.

Carroll S. B. et al. From DNA to
Diversity (2001) Blackwell Science.

НОХ гены при формировании конечности



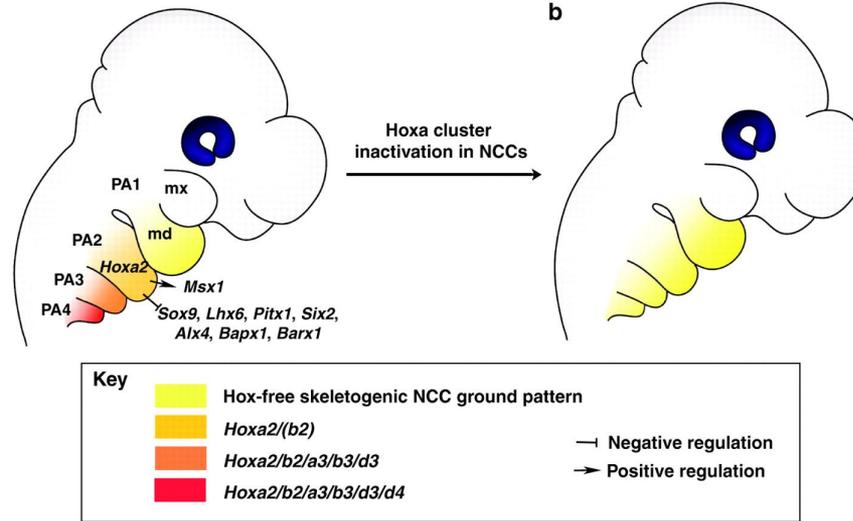
- Хокс гены оказывают свое действие через Sox9.

ГЕТЕРОНОМНАЯ МЕТАМЕРИЯ

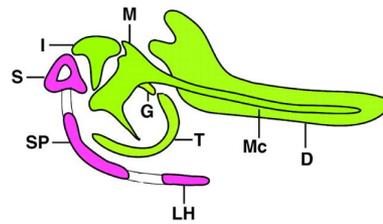
Одновременная закладка 3-х первых пар сегментов ларвальных (беспозвоночные) или головных (позвоночные).

Туловищные сегменты у беспозвоночных и позвоночных закладываются последовательно в кранио-каудальном направлении.

A a

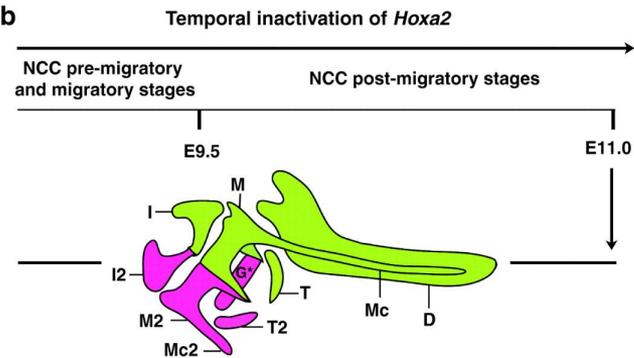


B a



E18.5 wild type

b

E18.5 *Hoxa2*^{-/-} mutant phenotype
Homeotic transformation of lower jaw and middle ear structures**Key**

PA1 skeletal derivatives



PA2 skeletal derivatives

TABLE 9.2 Major genes affecting segmentation pattern in *Drosophila*

Category	Gene name
Gap genes	<i>Krüppel (Kr)</i> <i>knirps (kni)</i> <i>hunchback (hb)</i> <i>giant (gt)</i> <i>tailless (tll)</i> <i>huckebein (hkb)</i> <i>buttonhead (btd)</i> <i>empty spiracles (ems)</i> <i>orthodenticle (otd)</i>
Pair-rule genes Primary	<i>hairy (h)</i> <i>even-skipped (eve)</i> <i>runt (run)</i>
Pair-rule genes Secondary	<i>fushi tarazu (ftz)</i> <i>odd-paired (opa)</i> <i>odd-skipped (odd)</i> <i>sloppy-paired (slp)</i> <i>paired (prd)</i>
Segment polarity genes	<i>engrailed (en)</i> <i>wingless (wg)</i> <i>cubitus interruptusD (ciD)</i> <i>hedgehog (hh)</i> <i>fused (fu)</i> <i>armadillo (arm)</i> <i>patched (ptc)</i> <i>gooseberry (gsb)</i> <i>pangolin (pan)</i>

Цитируемая литература

1. Презентация. Тип членистоногие Жмаева О.П. МОУ **СОШ № 13**
2. <https://studfile.net/preview/6266270/page:37/>
3. <https://present5.com/stroenie-i-evolyuciya-genomov-genotip-sovokupnost/>

