

ЗАНЯТИЕ № 9-10

Тема: ГЕНЕТИКА ОНТОГЕНЕЗА.

Цель занятия: изучить механизмы дифференциальной активности генов в ходе онтогенеза, рассмотреть факторы, определяющие становление признаков в онтогенезе и влияющие на активность генов в раннем эмбриогенезе и морфогенезе.

Вопросы, рассматриваемые на занятии:

1. Тотипотентность генома. Стабильность генома в ходе индивидуального развития.
2. Эмбриональная программа развития: детерминация, дифференциация, межклеточные взаимодействия.
3. Материнские и зиготические гены индивидуального развития.
4. Гомеозисные гены. Гомеозисные мутации.
5. Уровни регуляции экспрессии генов индивидуального развития. Тканеспецифическая активность генов. Роль метилирования ДНК.

Формируемые понятия: онтогенез, детерминация, дифференцировка, межклеточные взаимодействия, гены материнского эффекта, зиготические гены, гомеозисные гены, тканеспецифическая активность.

Ученые, работавшие (работающие) в данном направлении: Б.П. Астауров, Г.В. Лопашев, Дж. Гердон, Gould, S.J. , В.М. Глазер, В.А. Гвоздев, И.Ф. Жимулев.

Некоторые аспекты темы:

Генетическая основа развития – дифференциальная экспрессия генов. Геном сохраняется полностью у большинства организмов (за исключением, например, нематоды, для которой описана диминуция –потери в ходе развития «ненужного» генетического материала), т.е. все гены остаются сохранными и теоретически могут экспрессироваться. Такую возможность генов продемонстрировали в своих опытах Лопашев Г.В. (1945) и Дж. Гердон (1962): при трансплантации ядер эпителиальных клеток кишечника головастиков шпорцевой лягушки *Xenopus laevis* в неоплодотворенное яйцо того же вида с удаленным из него ядром – в 1% случаев развивались нормальные лягушки (!), т.е. даже в высокоспециализированных клетках (например, плоского эпителия кишечника) геном сохранен и полноценен, хотя и не полностью транскрибирован. Т.е. по мере развития организма экспрессия генов меняется во времени в одной и той же ткани и различается в разных тканях на одной и той же стадии развития. Другими словами, в одном и том же организме белки мышечной клетки и клетки нервной ткани различны за счет различной экспрессии генов. Таким образом, для поддержания структур взрослого организма и по мере развития этого организма необходима дифференциальная экспрессия генов. Эмбриональную программу индивидуального развития (онтогенез) регулируют такие процессы, как детерминация, дифференциация и межклеточные взаимодействия.

Детерминация - _установление пути развития клеток бластодермы. В цитоплазме яйцеклетки перед оплодотворением накапливаются определенные белки, продуцируемые генами матери (так называемый «материнский эффект цитоплазмы»), которые являются факторами транскрипции для определенных генов зародыша и

потому «включают» их транскрипцию. Дальнейшее развитие регулируется продуктами ранних генов и межклеточными взаимодействиями.

Генетический анализ эмбрионального развития позволил обнаружить гены материнского эффекта, которые определяют передне-заднюю и дорсо-вентальную оси эмбриона, т.е. делят зародыш на 3 большие части – головной конец, хвостовой конец и среднюю часть. Это становится возможным за счет того, что 4 независимых системы белков, продуцируемые материнскими морфогенами *bicoid*, *hunchback*, *nanos* и *torso*, четко распределяются в клетке под влиянием генов –регуляторов – *exuperantia*, *swallow*, *staufen*. Такие белковые системы обеспечивают клетку позиционной информацией, под влиянием которой включаются зиготические (зародышевые) гены.

Зиготические гены представлены 2-мя наборами: I –гены сегментации (Gap гены, pair-rule гены и гены сегментарной полярности) и II –гомеозисные (селекторные, «переключающие») гены, включающие комплексы ANT-C и VX-C. Гены сегментации последовательно делят зародыш на ряд участков, определяя число *сегментов*, их размер и полярность каждого сегмента. Гомеозисные гены включаются на этапах окончательного формирования каждого сегмента, формируя его уникальные свойства (*структуры частей тела*).

Переключающими гомеозисные гены названы по их мутантным проявлениям – мутации гомеозисных генов приводят к появлению одних морфологических структур на местах других (например, мутации *Antennapedia* приводят к появлению ноги в области второго торакального сегмента).

В целом, такой каскад взаимодействий в ходе эмбриогенеза становится возможным за счет того, что белковые продукты каждой группы генов являются факторами транскрипции для последующего кластера.

Однако гены могут экспрессироваться как в клетках только одного типа (строгая тканеспецифическая экспрессия), так и в клетках немногих тканей или в клетках многих или большинства типов (так называемые гены "домашнего хозяйства"). Уровень экспрессии также может быть различным. Механизмы такой регуляции могут быть различными.

Так, например процесс формирования пола у самцов дрозофилы происходит под влиянием **дозовой компенсации генов** при участии целого комплекса белков и особого вида РНК, которые «разрыхляют» единственную X-хромосому самца и повышают экспрессию ее генов.

Альтернативный сплайсинг гена *Sxl* приводит к появлению различных белковых продуктов, что приводит к формированию либо самцов, либо самок.

У млекопитающих и человека дозовая компенсация генов обеспечивается, наоборот, инактивацией у женщин генов второй X-хромосомы (такой процесс назван **лайонизацией** хромосомы).

В регуляции транскрипции генов у эукариот важная роль отводится процессу **метиляции ДНК**. Оказалось, что гены с метилированными цитозиновыми нуклеотидами промоторных CpG-островков транскрипционно неактивны. Метилирование в разной степени затрагивает гены «домашнего хозяйства» и тканеспецифические гены. **Деметилирование**, как и **фосфорилирование**, наоборот, повышают экспрессию генов.

В ряде случаев гены по-разному метилируются в яйцеклетках и сперматозоидах, в зиготе они сохраняют этот характер метилирования. Таких генов у человека не более 0,1 %, однако некоторые из них, выключаясь за счет метилирования, могут вызвать развитие наследственной патологии. Это явление функциональной инактивации генов (или геномов) получило название **импринтинга**.

Одним из механизмов регуляции активности генов является **амплификация генов**. Так, в овогенезе у многих видов животных наблюдается увеличение числа генов, кодирующих особо важные для развития организма молекулы, например, рибосомную РНК, в десятки и даже тысячи раз. Это связано с увеличением размеров яйцеклетки и необходимостью обеспечения ее большим количеством рибосом для синтеза белков.

В некоторых тканях контроль активности генов осуществляется путем **рекомбинации**. Так, у человека формирование иммунитета связано с синтезом специфических иммуноглобулинов, и огромное количество видов иммуноглобулинов достигается за счет реорганизации генома в лимфоцитах. При этом в единое целое объединяются части генов глобулинов. Подобный механизм — состыковка частей гена — существовал уже у прокариотических организмов - например, при споруляции бацилл ген, кодирующий необходимый для развития споры фактор транскрипции, становится функционально активным благодаря рекомбинации.

Тканеспецифичность обусловлена также влиянием **гормонов и нейромедиаторов**, проникающих в клетку через ее рецепторный аппарат и обеспечивающих определенный уровень экспрессии требуемых данной клетке генов.

Таким образом, онтогенез, в ходе которого достигается узкая специализация клеток и формирование определенных органов и тканей, детерминирован генетически и происходит под влиянием сложной и многогранной системы регуляции работы конкретных генов генома. При этом геном в целом остается сохранным, но экспрессия генов приобретает узкоспецифическую направленность.

ЛИТЕРАТУРА:

- 1. Жимулев И.Ф. Общая и молекулярная генетика. — Новосибирск: Сиб. унив. изд-во, 2003.*
- 2. Инге-Вечтомов С.Г. Генетика с основами селекции. — СПб.: изд-во Н-Л, 2010.*
- 3. Генетика./Под ред. В.И. Иванова. - М.: Академкнига, 2006.*
- 4. У. Клаг, М. Камминс. Основы генетики. М.: Техносфера, 2009. – 894 стр.*
- 5. Б. Льюин. Гены. – М., Мир, 1987. – 544 с.*
- 6. В.М. Глазер. Запрограммированные перестройки генетического материала в онтогенезе /Соросовский образовательный журнал, 1998, №8. – с. 22-29.*