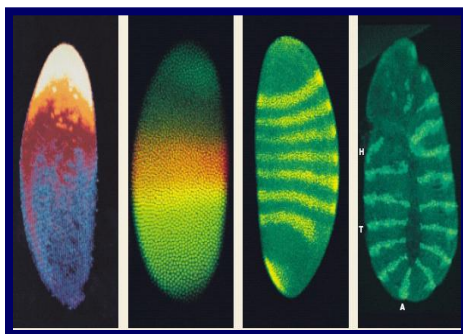




Генетичні механізми процесів розвитку



Етапи процесу розвитку

- **Проембріональний період (гаметогенез+запліднення)**
- **Ембріональний період (від **зиготи** до **народження**):**
 - **дроблення;**
 - **гастреляція;**
 - **гістогенез;**
 - **органогенез**

Класифікація яйцеклітин за вмістом жовтка та за характером розподілу в цитоплазмі

- Оліголецитальні
- Мезолецитальні
- Полілецитальні
- Ізолецитальні
- Телолецитальні
- Центролецитальні

Класифікація яйцеклітин за типом дроблення та типи дроблення

- Голобластичні
- Меробластичні
- Повне рівномірне або нерівномірне
- Часткове дроблення

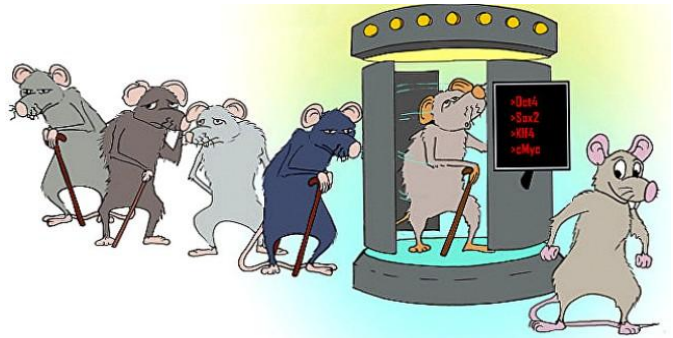
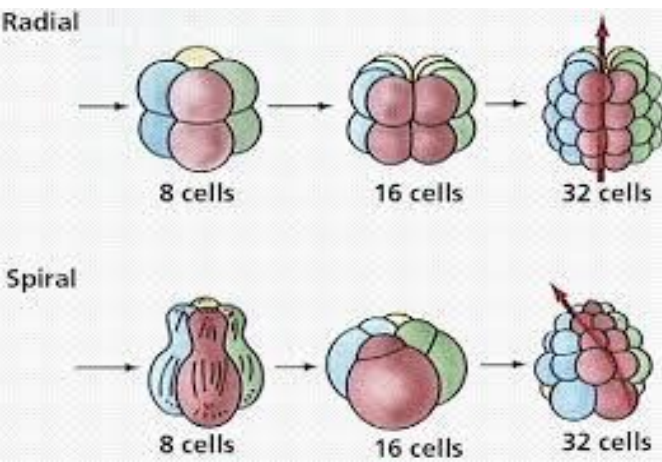
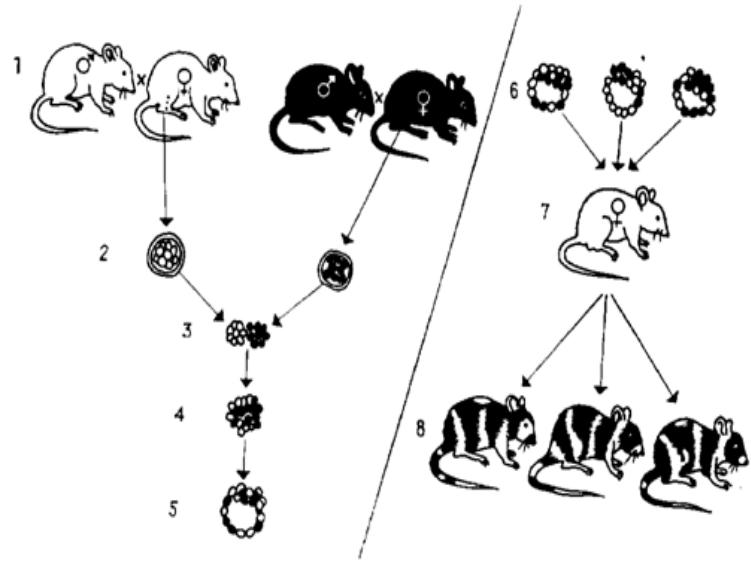
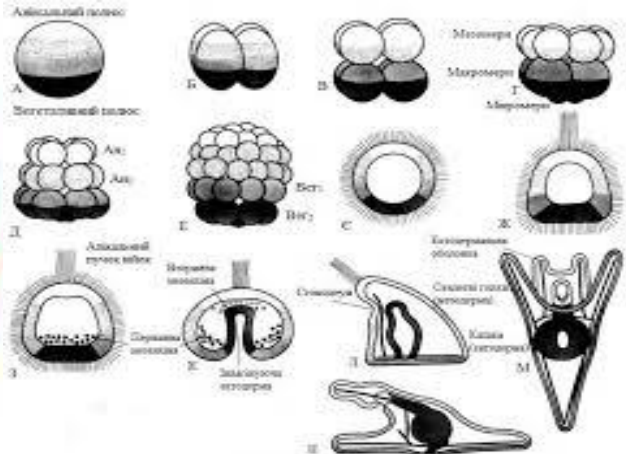
Мозаїчні яйцеклітини

- Мозаїчні яйцеклітини характерні для представників типів Кільчасті черви, Молюски. Яйцеклітини мають так звані презумптивні зони цитоплазми яйцеклітини. Під час процесу дроблення бластомери одержують **різні ділянки цитоплазми. Речовини презумптивних зон можуть впливати на включення генів, які дуже важливі для процесів диференціювання.**
- **Висновок: вже під час процесу дроблення створюються умови для диференціювання бластомерів!!!**

Регуляційні яйцеклітини

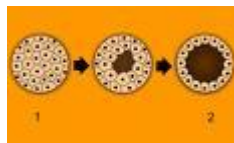
- Регуляційні яйцеклітини властиві ссавцям. Наприклад, у яйцеклітини миші відсутні презумптивні зони і до стадії 8 бластомерів ці клітини зберігають однакові потенційні властивості для розвитку. Це означає, що якщо роз'єднати ці бластомери і створити умови для розвитку кожного, то можна отримати **8 мишенят. Стадія дроблення 16 бластомерів – це початок одержання клітин, які вже мають відмінності і певний ступінь диференціювання.** З клітин, які знаходяться всередині, буде розвиватись **ембріобласт**, з клітин, які знаходяться на периферії буде розвиватись **трофобласт**. З **ембріобласта** буде у подальшому розвиватись **зародок і зародкові оболонки**.

Мозаїчні і регуляційні яйцеклітини

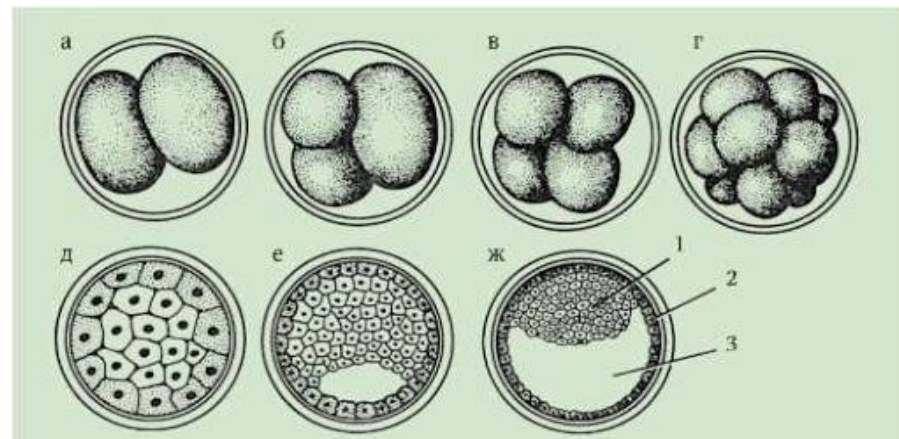


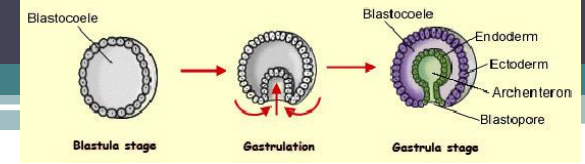
Підперіоди дроблення

- Підперіод **СИНХРОННИХ** **ПОДІЛІВ**



- Підперіод **бластуляції**

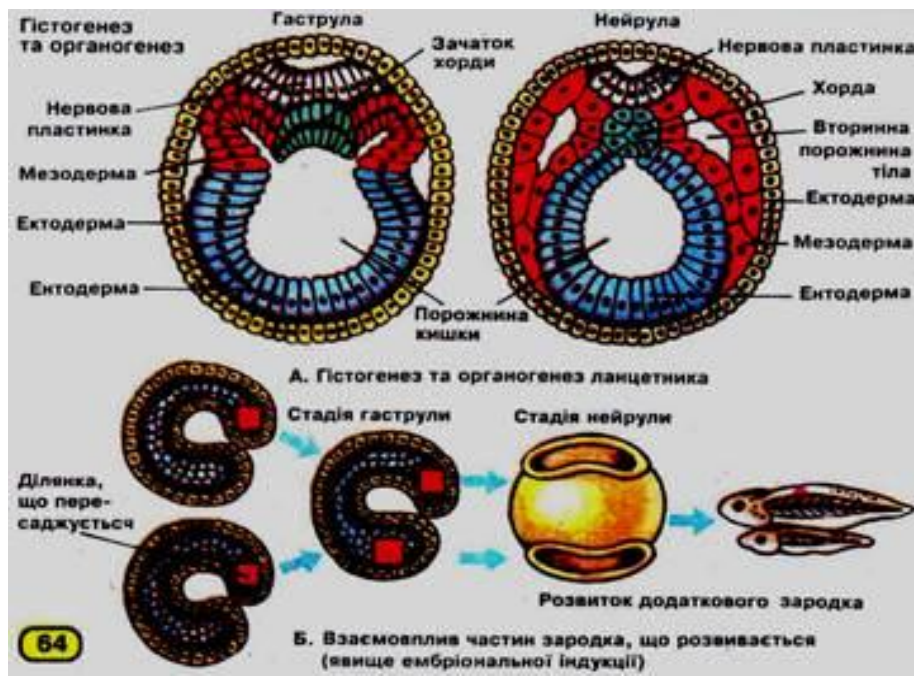
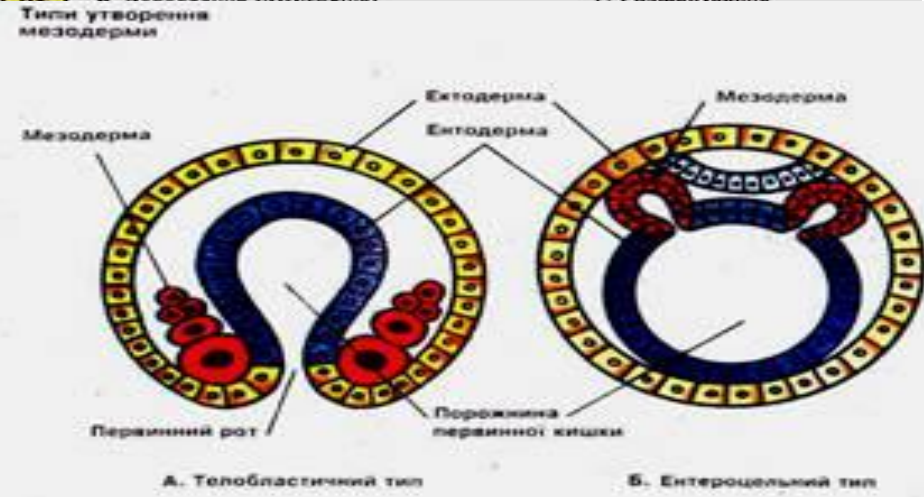
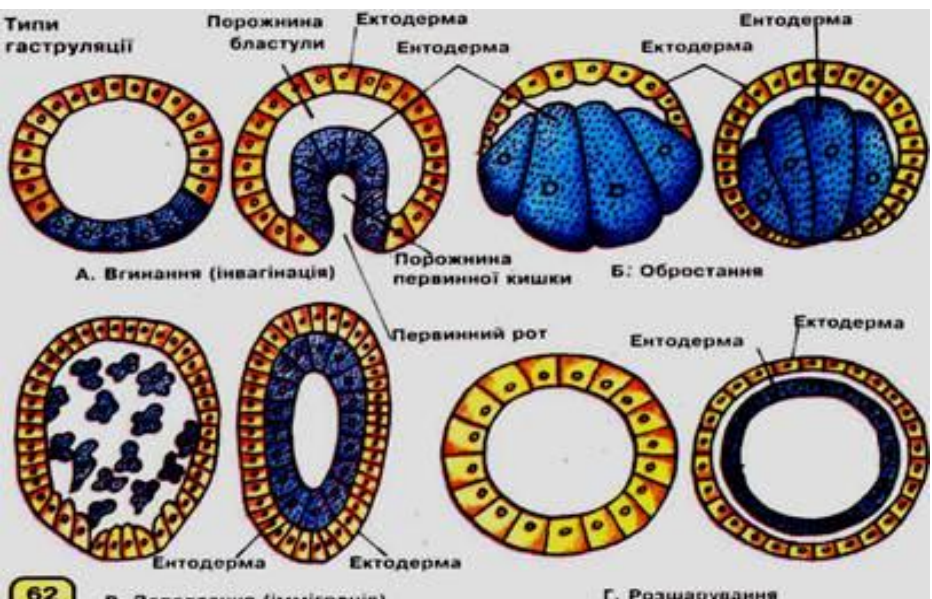




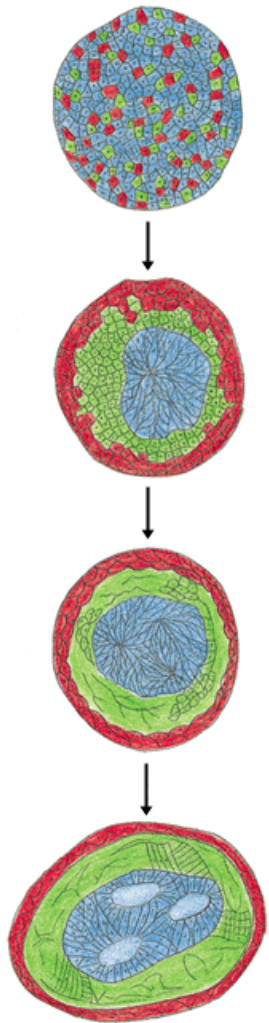
Гаструляція - процес утворення зародкових шарів.

- Гаструляція відбувається, як правило в два етапи:
- Утворення двошарового зародка (ектодерма + ентодерма)
- Розвиток мезодерми
- Морфогенетичні рухи – це переміщення клітин та клітинних шарів в зародку тварин, які призводять до формування зародкових шарів та зачатків органів.

Гастрюляція, гістогенез і органогенез



Клітинний афінитет і гастрюляція



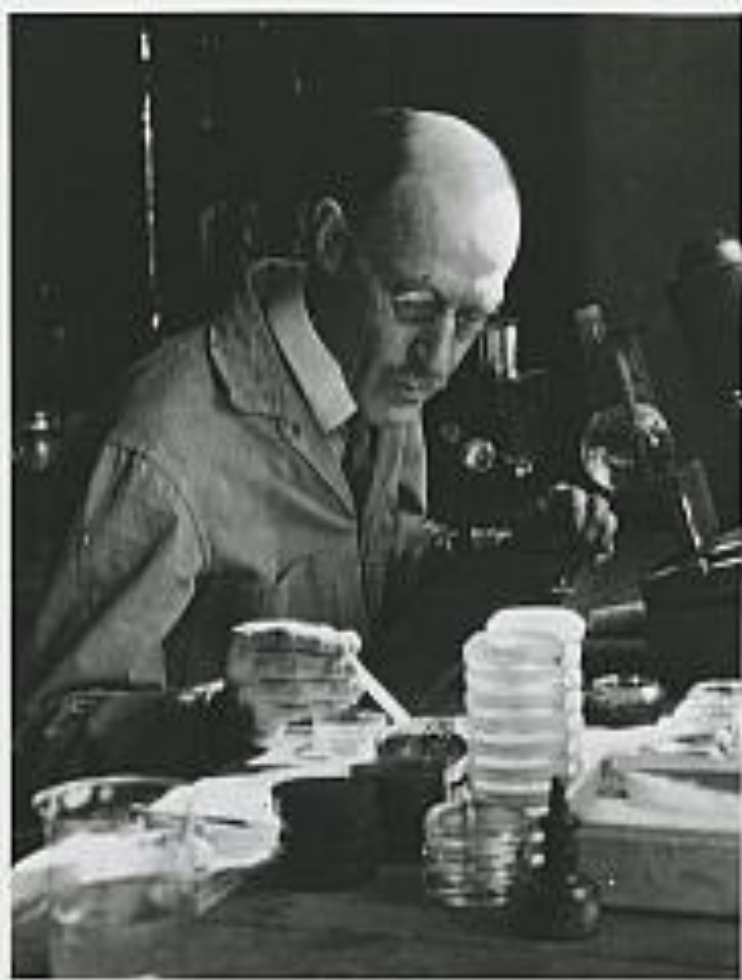
- Клітинне впізнавання дуже важливе під час гастрюляції. Якщо штучно перемішати клітини зародка, то поступово клітини ектодерми (червоний колір) гуртуються разом і займають своє місце в зародку. Клітини ентодерми (синій колір) займають місце всередині зародка, тоді як мезодермальні клітини гуртуються між ектодермою і ентодермою.

Ембріональна індукція та компетенція

Ембріональна індукція – взаємодія між частинами зародка у багатьох безхребетних і всіх хордових тварин в процесі якої одна частина зародка – індуктор, який входить у контакт з іншою частиною системи, що реагує, визначає напрямок розвитку останньої.

Компетенція – здатність клітин зародка тварин і рослин реагувати на вплив інших частин зародка утворенням відповідних структур або диференціюванням.

Р. Гаррісон



- Зробив висновки стосовно ролі мезодерми у визначенні передньо-задньої вісі ембріона. Широкі ділянки мезодерми, потенційно здатні утворювати певні структури – морфогенетичні поля.

Г. Шпеман



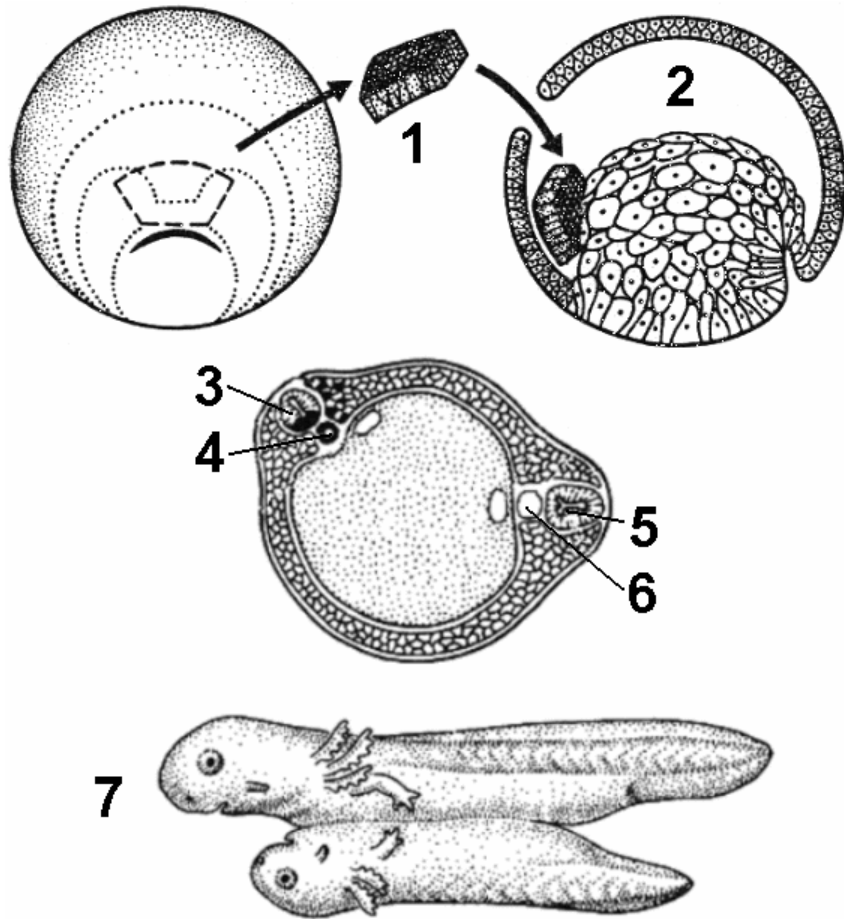
- Німецький ембріолог, лауреат Нобелівської премії в галузі фізіології та медицини 1935 року.
- **За відкриття “організуючих ефектів в ембріональному розвитку”.**

Ембріональна індукція та компетенція

Ембріональна індукція – взаємодія між частинами зародка у багатьох безхребетних і всіх хордових тварин в процесі якої одна частина зародка – індуктор, який входить у контакт з іншою частиною системи, що реагує, визначає напрямок розвитку останньої.

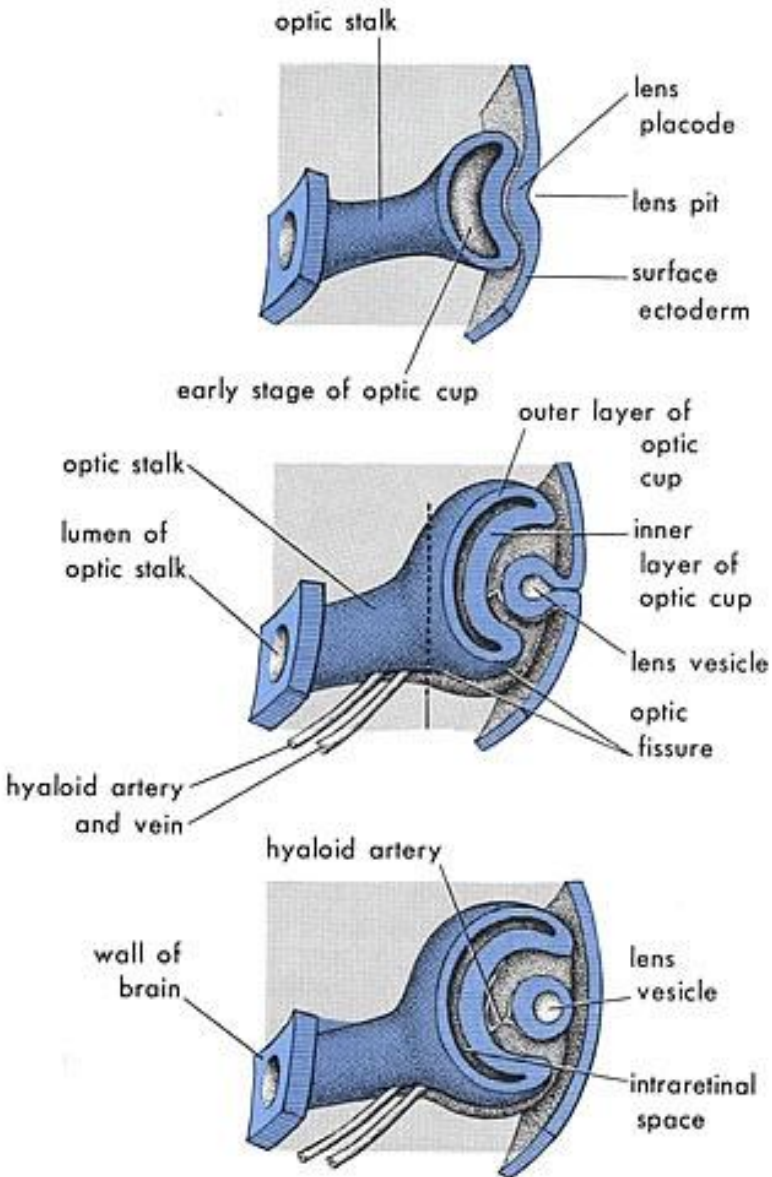
Компетенція – здатність клітин зародка тварин і рослин реагувати на вплив інших частин зародка утворенням відповідних структур або диференціюванням.

Ембріональна індукція



- Пересаджували зачаток ектодерми, який був детермінований на розвиток нервової трубки від одного зародка (звичайного тритона) до зародка пігментованого тритона

Розвиток органу зору



Очний пухирець,
кришталікова
плакода, ектодерма.
Утворення
кришталіка,
зовнішньої та
внутрішньої стінок
очного келиха

Висновок: характеристика впливу індуктора

- Дія індуктора позбавлена видової специфічності.
- Дія індукторів нагадує дію гормонів

Видова специфічність норми реакції

- Система, що реагує на індукційний вплив, розвивається в межах норми реакції, що закодована генотипом

Ієрархія індуктивних впливів

Активна закладка	Порядок індуктора	Власне диференціювання	Система, що реагує	Індукційний вплив
Мезодерма даху первинної кишки	1-й	Хорда, м'язи та ін.	Презумптивна нейральна ектодерма	Нервова пластинка, нервова трубка
Нервова трубка	2-й	Головний та спинний мозок, очний бокал	Презумптивна покривна ектодерма	Нюхова ямка, кришталик, слуховий пухирець
Слуховий пухирець	3-й	Перетинчастий лабіринт	Мезенхіма	Хрящовий лабіринт

Механізми індукційного впливу

- 1. Тканини-індуктори здатні виділяти специфічні сигнальні речовини
- Сигнальні речовини можуть мати білкову природу (фактори транскрипції) , або складати комплекс білок-РНК

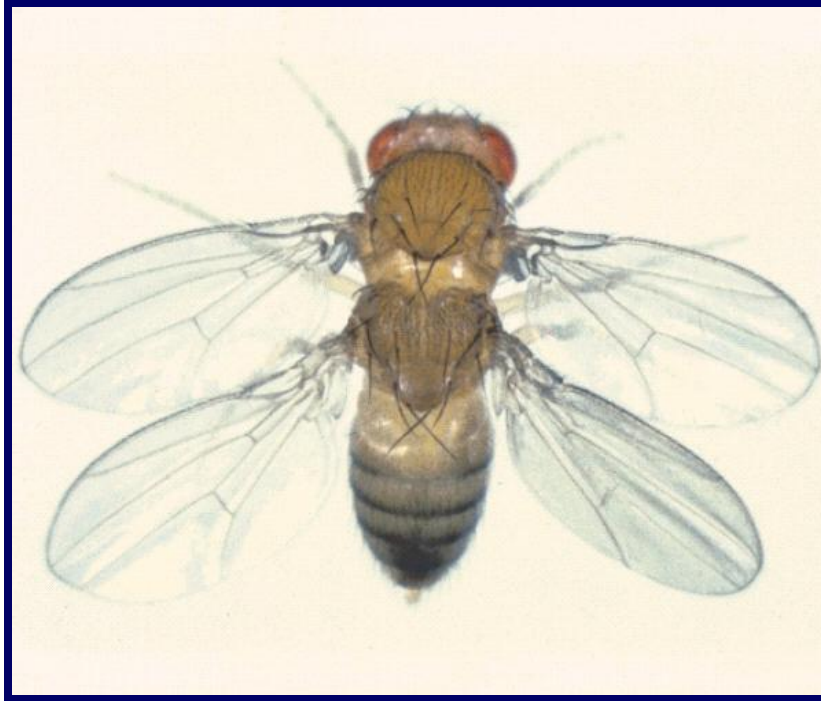
Детермінація і диференціювання

- Детермінованими називають клітини, які обрали програму розвитку (в них відбулась стійка внутрішня зміна)
- Детермінація включає вибір певного шляху розвитку
- **Термін диференціювання використовується для визначення вираженої спеціалізації**

Гомеозис, гомеозисні гени

- Різка зміна будови органа або розвиток нового органу на місці іншого, що обумовлено гомеозисною мутацією (мутацією гена, що впливає на процес розвитку). Термін **“ГОМЕОЗИС”**, запропонований У.Бетсоном у 1894.
- **Гомеозисні гени, або гомеобокс гени (*Homeobox genes*)** – це велика родина генів що кодують активатори (фактори транскрипції) специфічних генів-мішеней під час ембріонального розвитку. Дія **Нох-генів** призводить до формування плану будови тіла зародка.

Мутації гомеозисних генів



Мутант *bithorax*



Мутант *antennapedia*

Етапи вивчення гомеозисних генів

1948 р. Е.Льюїс почав аналіз гомеозисних мутацій у дрософіли

80-роки 20 ст. Д.Хогнес і У.Бендер вперше виділили гени з комплексу *Vithorax*.

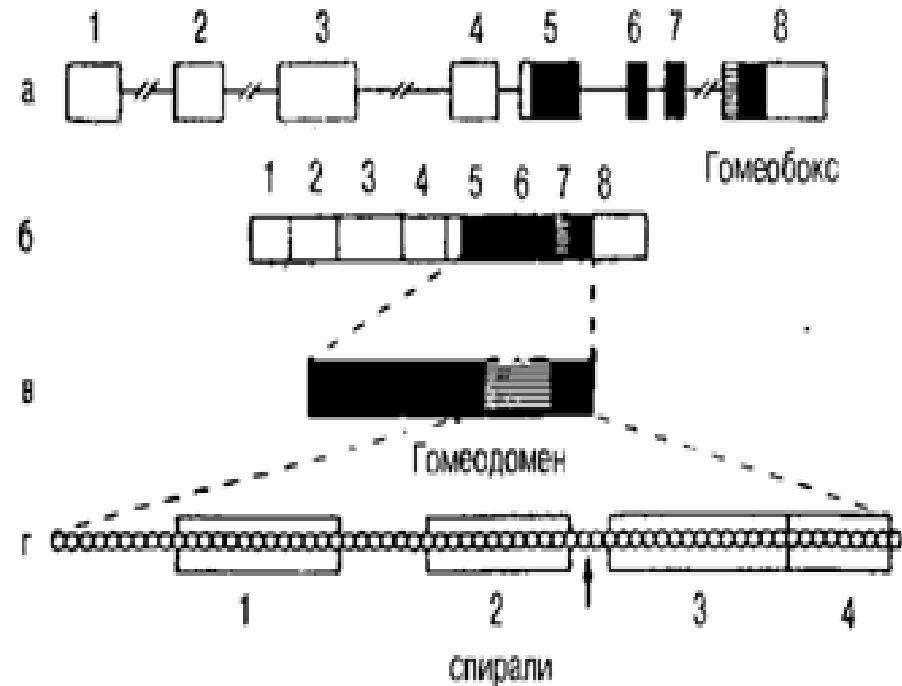
В.Герінг і М.Скот та Т. Кауфман виділили Гени з комплексу *Antennapedia*

1983 р. Герінг та Макгінніс виявили у складі гена гомеобокс

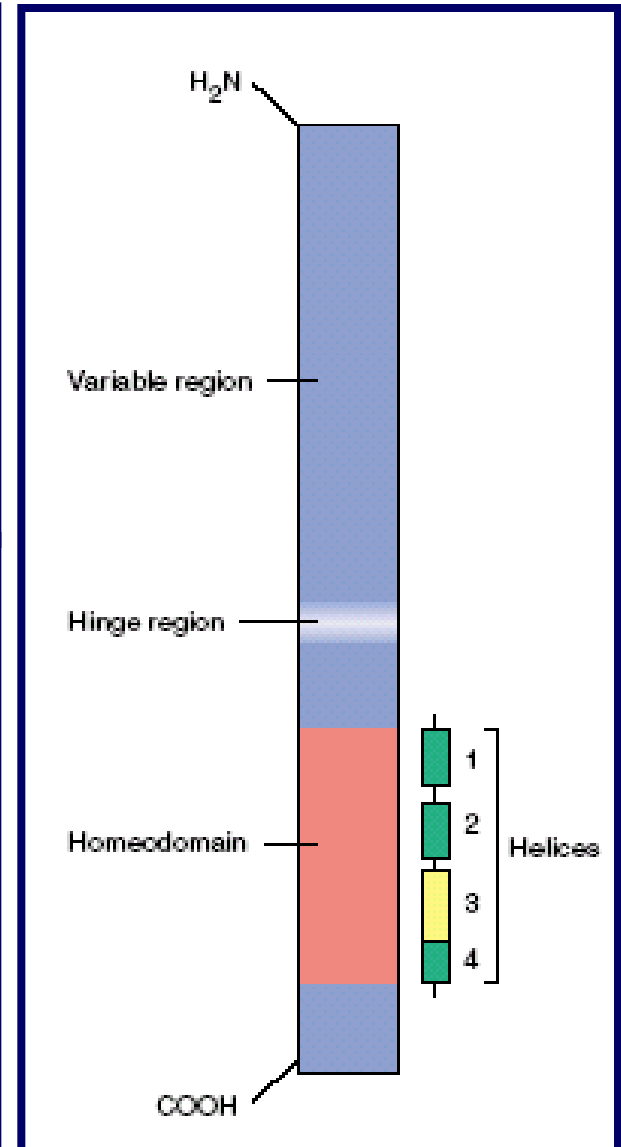
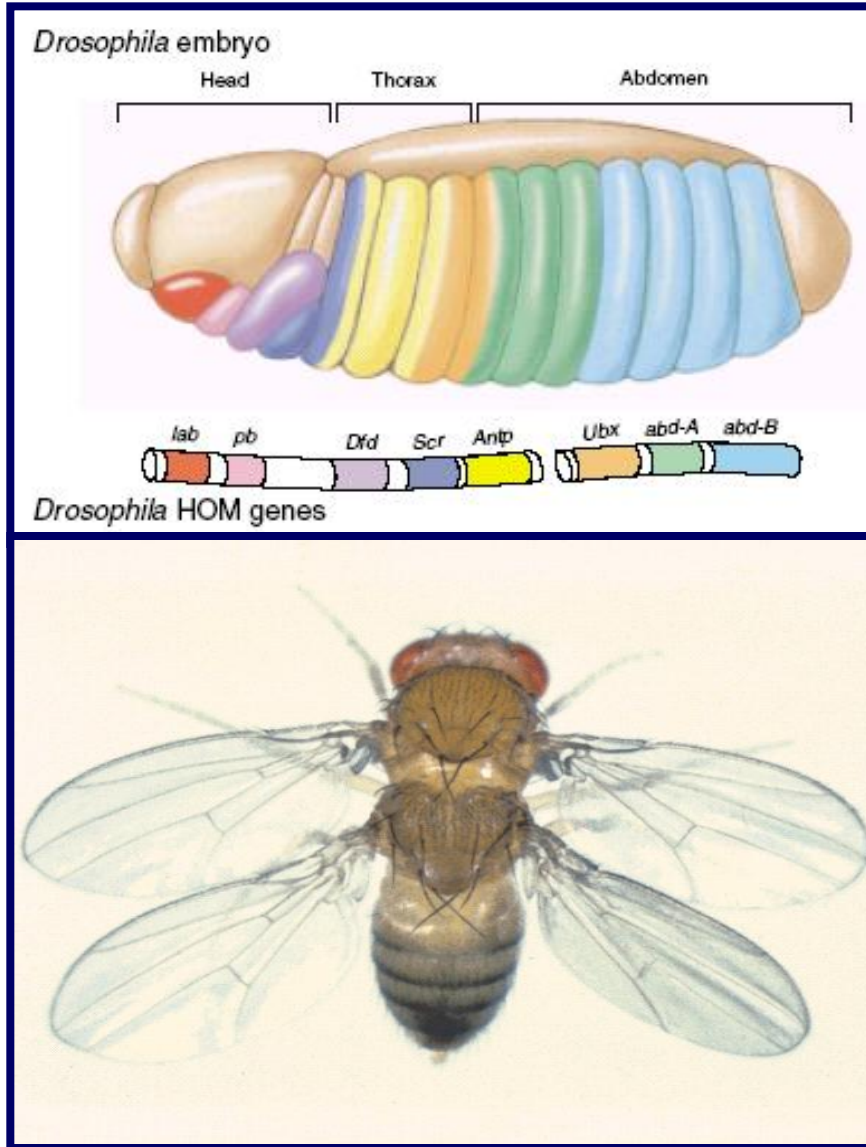
Протягом наступних 6 років проаналізовано гени хребетних і зокрема ссавців і людини.

Гомеобокс і гомеодомен

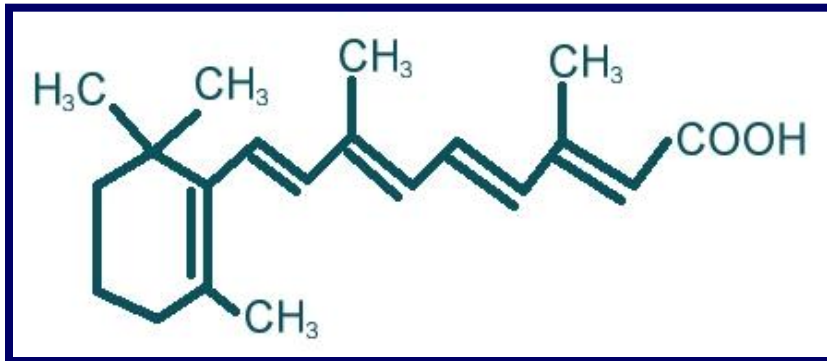
- **Гомеобокс** – консервативна ділянка гомеозисного гена, яка кодує **гомеодомен**.
- **Гомеодомен** – ділянка білка, який може виступати як **транскрипційний фактор**



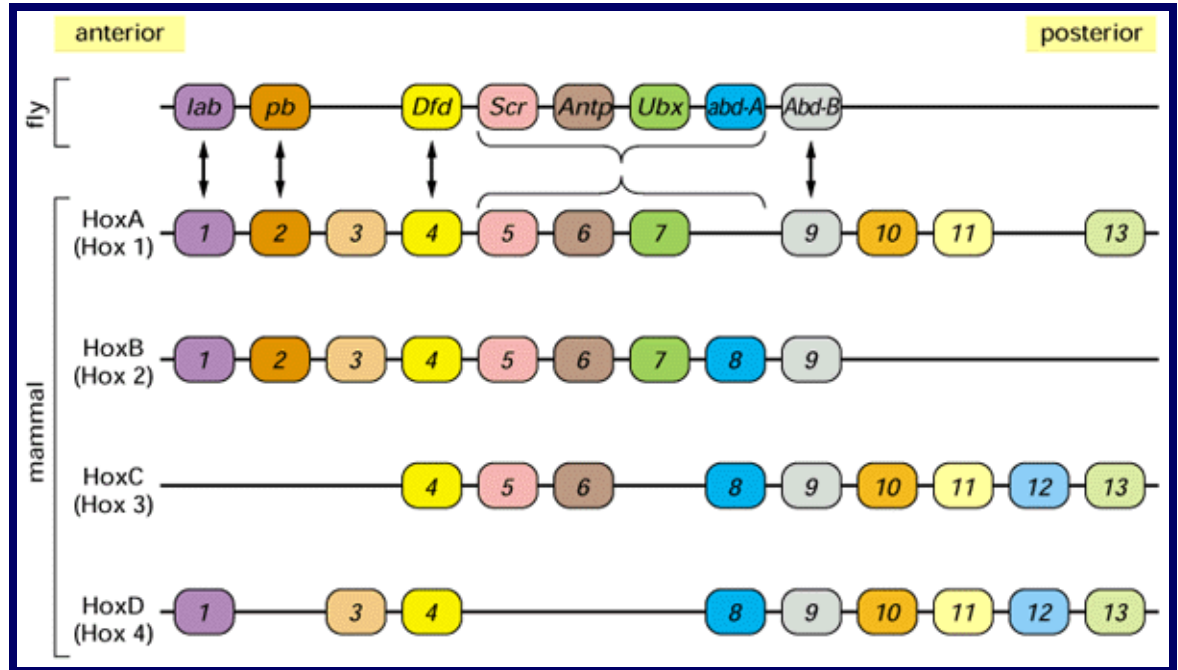
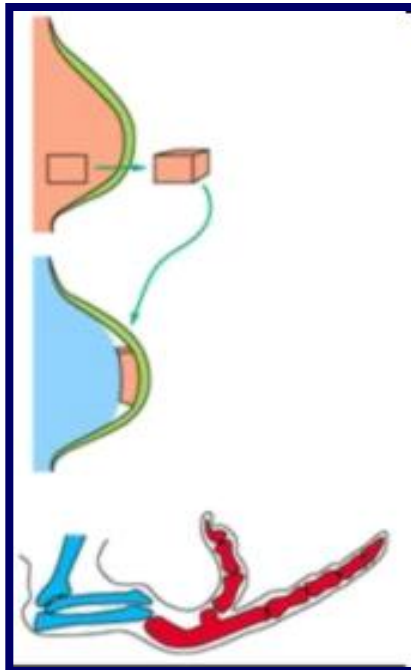
Гомеозисні гени, гомеобокси, гомеодомени



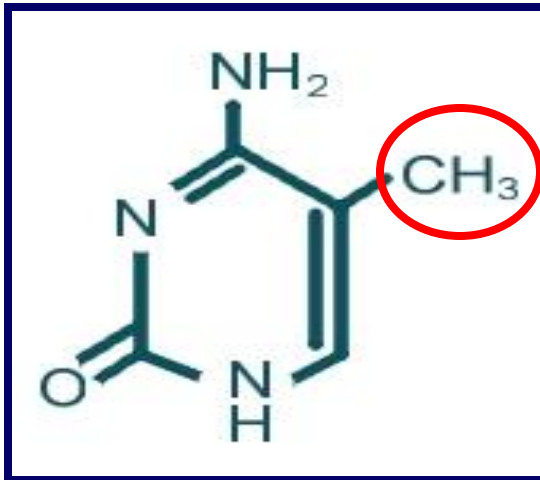
Вплив ретиноєвої кислоти на включення гомеозисних генів. Позиційна регуляція



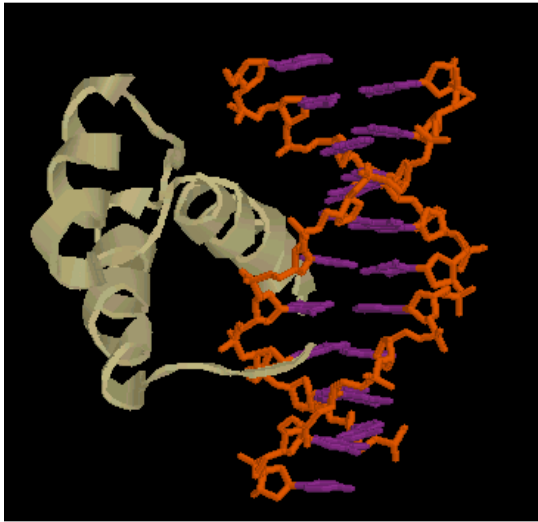
ретиноєва кислота



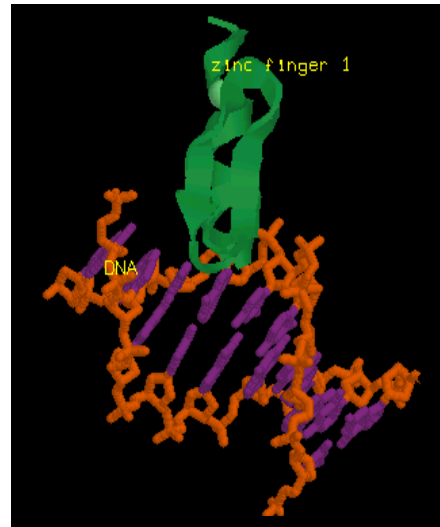
Транскрипційні фактори



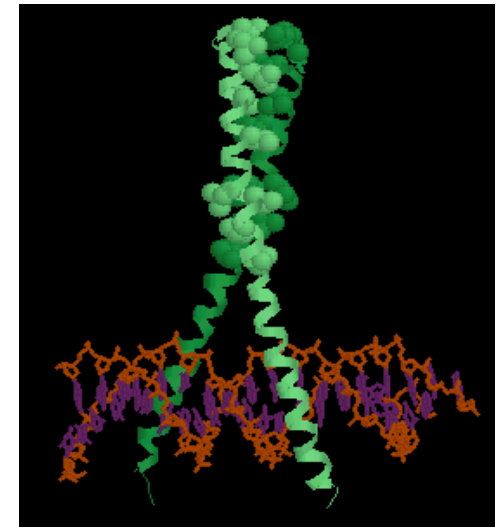
5-метилцитозин



гомеодомен



“цинковий палець”



‘лейцинова застібка’

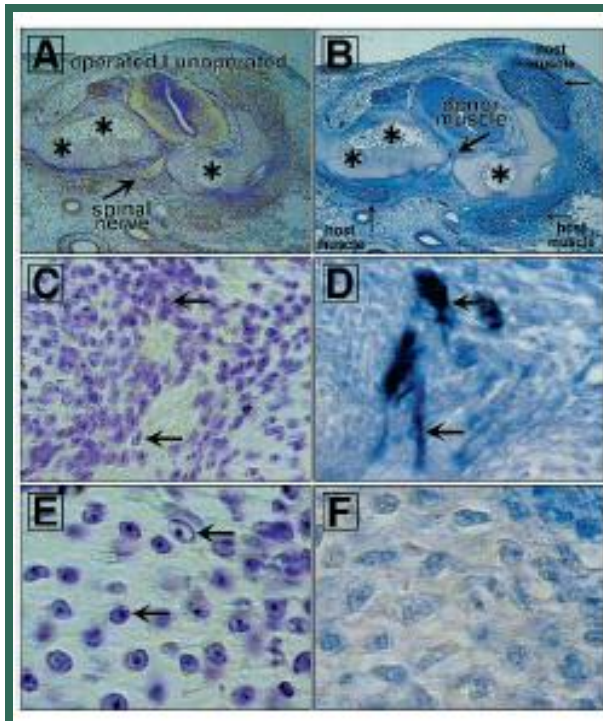
Гістологічний ряд

**Клітини міотому (міграція) –
міобласти мітотичні (проліферація)
– міобласти постмітотичні (злиття)
– м'язові трубочки (синтез
скоротливих білків, формування
міофібрил) – м'язові волокна**

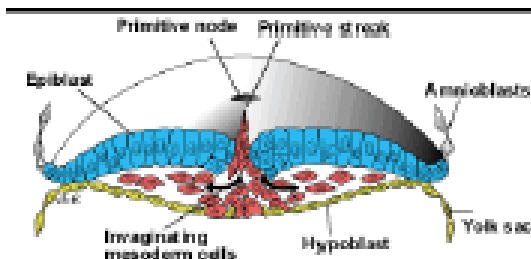
Розвиток м'язового волокна

- Клітини, які виселяються з сомітів, вже детерміновані в напрямку розвитку міогенних елементів. Репресор міогенеза (MyoR) блокує процес диференціювання в клітинах міотому, які мітотично поділяються. Процес диференціювання контролюється факторами транскрипції MyoD і Myf5, які активують м'язові гени.
- Міграція клітин міотома контролюється генами, які містять гомеобокс (*Pax3*, *Met*). При мутації цих генів блокується міграція клітин до зачатків кінцівок. Інактивація генів *MyoD* і *Myf5* блокує диференціювання клітин міотома у міобласти.

Розвиток скелетної м'язової тканини



SOMITE STAGES	segmental plate II IV XI XIII			
GENE EXPRESSION	Pax3	myoD	myf5	myogenin → myotome formation →
CROSS SECTIONS				
SOURCE	SEGMENTAL PLATE	STAGE II SOMITE	STAGE IV SOMITE	STAGES XI-XIII SOMITES
CARTILAGE FREQUENCY	100%	100%	50%	100%
MUSCLE FREQUENCY	25%	50%	50%	100%
TYPE OF MUSCLE	myocluster	myocluster	myocluster	muscle tissue
# MUSCLE NUCLEI	< 20	< 20	100-150 (3/3) < 20 (5/3)	200-1000



Бази даних гомеобоксів



The screenshot shows the Homeobox Database interface. At the top, there is a logo with the text 'Homeobox Database' and 'HomeoDB' below it, accompanied by several colorful 3D cubes. Below the logo is a search bar with a dropdown menu currently set to 'Home'. The search bar contains the text 'gene symbol (e.g. HCOO)' and a search button. Below the search bar, the text 'Search Results' is centered. A table with five columns (Symbol, Name, Family, Class, Organism) displays the search results. The table contains five rows of data. At the bottom of the page, there is a copyright notice and contact information.

HomeoDB

Home gene symbol (e.g. HCOO)

Search Results

Symbol	Name	Family	Class	Organism
HKX2-6	HK2 homeobox 6	Ho4	ANTP	<i>Homo sapiens</i>
HKX2-3	HK2 homeobox 3	Ho4	ANTP	<i>Homo sapiens</i>
HKX2-5	HK2 homeobox 5	Ho4	ANTP	<i>Homo sapiens</i>
tsx	tsx	Ho4	ANTP	<i>Drosophila</i>
Cox	Cox	Ho4	ANTP	<i>Amphioxus</i>

© Homeobox Gene Research Consortium
A collaboration between researchers at Peking University, P.R. China and the University of Oxford, UK, 2008
Contact us: kimendli@mail.cn.pku.edu.cn
Total Unique Visitors: 30580

Гомеозисні гени людини

• Кластер	Кількість генів	Номери генів	Локалізація
• <i>HOXA</i>	11	1-7, 9-11, 13	7p
• <i>HOXB</i>	10	1-9, 13	17q
• <i>HOXC</i>	9	4- 6, 8-13	12q
• <i>HOXD</i>	9	1,3,4, 8-13	2q

Мутації гомеозисних генів у людини

- **Мутація в гені 13 НОХА** спричиняє аутосомно-домінантний синдром, що характеризується вкороченням першого и п'ятого пальців кінцівок і сполучається із порушенням розвитку статеві системи.

Мутації гомеозисних генів у людини

- **Мутація в гені 13 HOXD**
проявляється як синполідактилія - аномалія розвитку кінцівок, що успадковується за аутосомно-домінантним типом і характеризується появою додаткового пальця між 3 та 4, фаланги яких частково зрослі.

Мутації гомеозисних генів у людини

Мутація в PAX3 (локалізація гена - 2q35) обумовлює синдром Ваарденбурга 1-го типу, що успадковується за аутосомно-домінантним типом і характеризується нейросенсорною глухотою, ділянками депігментації волосся (часто у вигляді білого пасма) та аномаліями пігментації райдужних оболонок – гетерохромією.



Вплив талідоміду на процес розвитку

