

Генетический контроль оогенеза и имплантации

Подготовила ст.гр. БГ-41

Вакуленко Мария

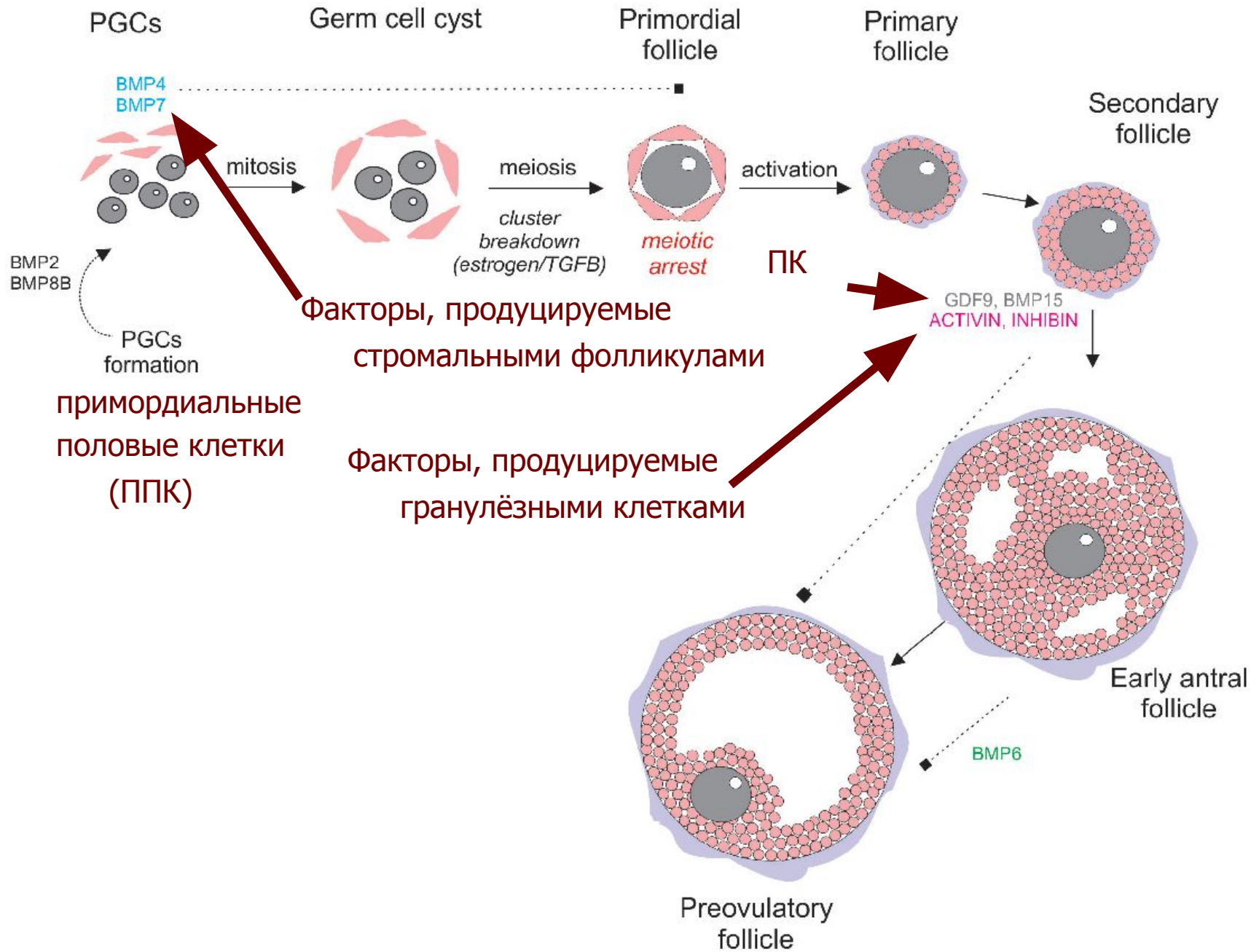
Особенности протекания фолликулогенеза и оогенеза

Влияют на:

- Рост и развитие яйценосного бугорка (cumulus-oocyte complexes);
- Созревание ооцита (до 2ой стадии мейоза)
- Моноспермическое оплодотворени

Фолликулярные клетки дифференцируются на

- фолликулы теки (стромы)
- гранулёзные клетки
- клетки яйценосного бугорка (слой фолликулярных клеток, прилежащий к яйцеклетке)



Наиболее важные гены семейства TGFB (transforming growth factor beta)

- bone morphogenic proteins:

BMP2,

BMP4,

BMP5,

BMP6,

BMP7,

BMP15.

- growth differentiation factor 9 (GDF9)

TGFA (transforming growth factor alfa)

- созревание фолликулов;
- формирование мембраны растущего фолликула.

Smad-related genes

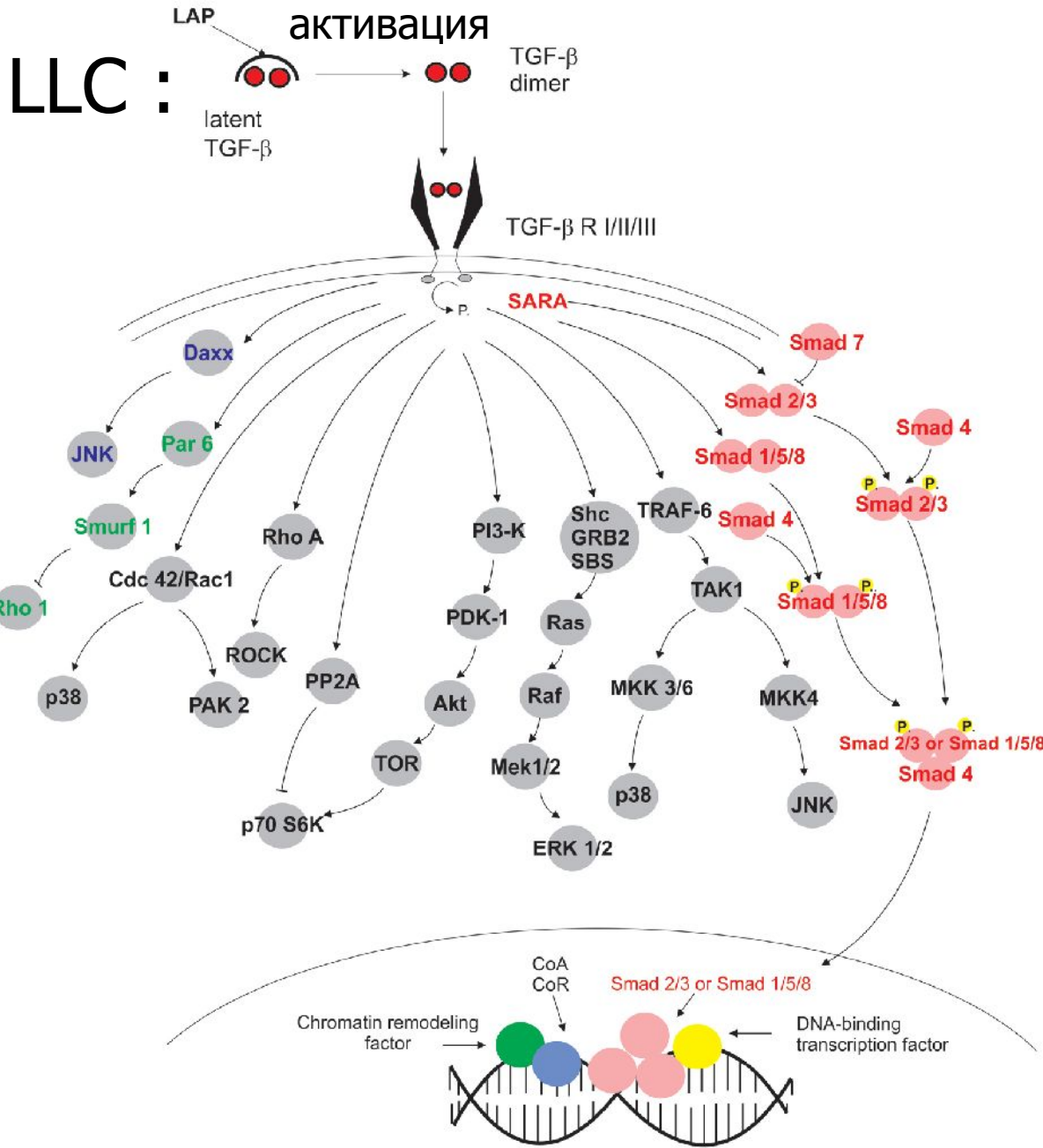
Обеспечивают надлежащую дифференциацию гранулёзных клеток.

Smad2 and Smad3 - нормальное развитие фолликулов и созревании ооцита до обретения компетентности;

Smad5, Smad6 and Smad7 - экспрессируются в созревающих ооцитах в большей степени;

pSMAD1/5/9, pSMAD2 and pSMAD3 – присутствуют в примордиальных, первичных, вторичных и пазушных фолликулах;

pSMAD2/3 and pSMAD1/5/9 - в гранулёзных клетках примордиальных и вторичных фолликулов.

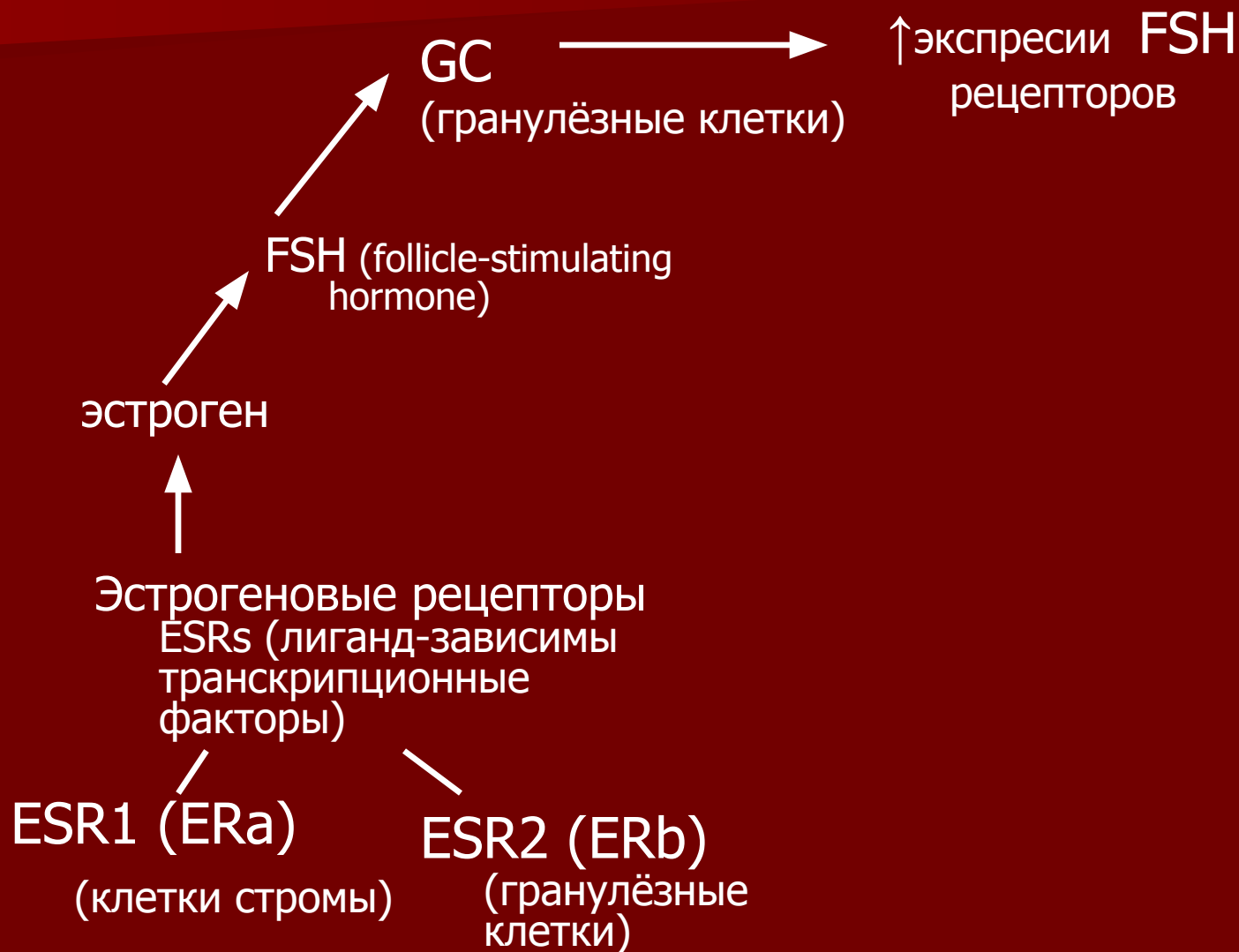


TGF- β цитокины высоко плейотропные факторы, которые регулируют множество процессов в созревании клетки и тканевом гомеостазе (пролиферацию клеток, апоптоз).

TGF- β может активировать несколько Smad-независимых сигнальных путей.

Активация этих путей также обеспечивает клеточный ответ

Генетический контроль качества ООЦИТОВ



Мутации, ассоциированные с controlled ovarian hyperstimulation (COH)

ESR1:

- SNP: PvuII T/C
- SNP: XbaI A/G
- (TA)_n microsatellite polymorphism

ESR2:

- SNP: RsaI G/A (rs1256049)
- (CA)_n microsatellite polymorphism.

Механизмы регуляции трансляции

- Молекулярные механизмы замалчивания и хранения mRNAs;
- Регуляция взаимодействия между факторами, соединяющими 5' и 3' районы mRNAs, которые обеспечивают формирование трансляционного комплекса.

РНК-ассоциированные белки

- ❑ LSM14A (aka RAP55);
- ❑ YBX2 (aka FRGY2, MSY2);
- ❑ DEAD-box ATPase Xp54;
- ❑ the protein arginine methyltransferase RMT1;
- ❑ EIF4G;
- ❑ ePAB;
- ❑ ePABP2.

RNA-associated protein 55 (RAP55)

локализуется в тельцах процессинга (P bodies) и стрессовых гранулах в соматических клетках в стрессовых условиях

Y-box proteins like YBX2

отвечает за упаковку мРНК в мРНП.

XP54 (у мышей) и RSK (у человека)

подавляет трансляцию в ооцитах;
взаимодействует с цитоплазматическим полиаденил-связанным белком cytoplasmic polyadenylation element-binding protein (CPEB) в ооцитах, обеспечивая сборку и хранение mRNPs

EIF4G (eukaryotic translation initiation factor 4 gamma) and the poly(A)-binding protein, PABP

Взаимодействие между 5' и 3' концами



CPЕВ (cytoplasmic polyadenylation element-binding protein)

Содержит 2 RNA-узнающих мотива, принимает участие в созревании ооцита, переход к мейозу II. CPЕВ связывается с CPЕ (cytoplasmic polyadenylation element), а также взаимодействует с белком **maskin**, который связывается с eIF4E.

Связывание маскина с **eIF4E** предотвращает **eIF4E–eIF4G** взаимодействие, которое подавляет трансляцию.

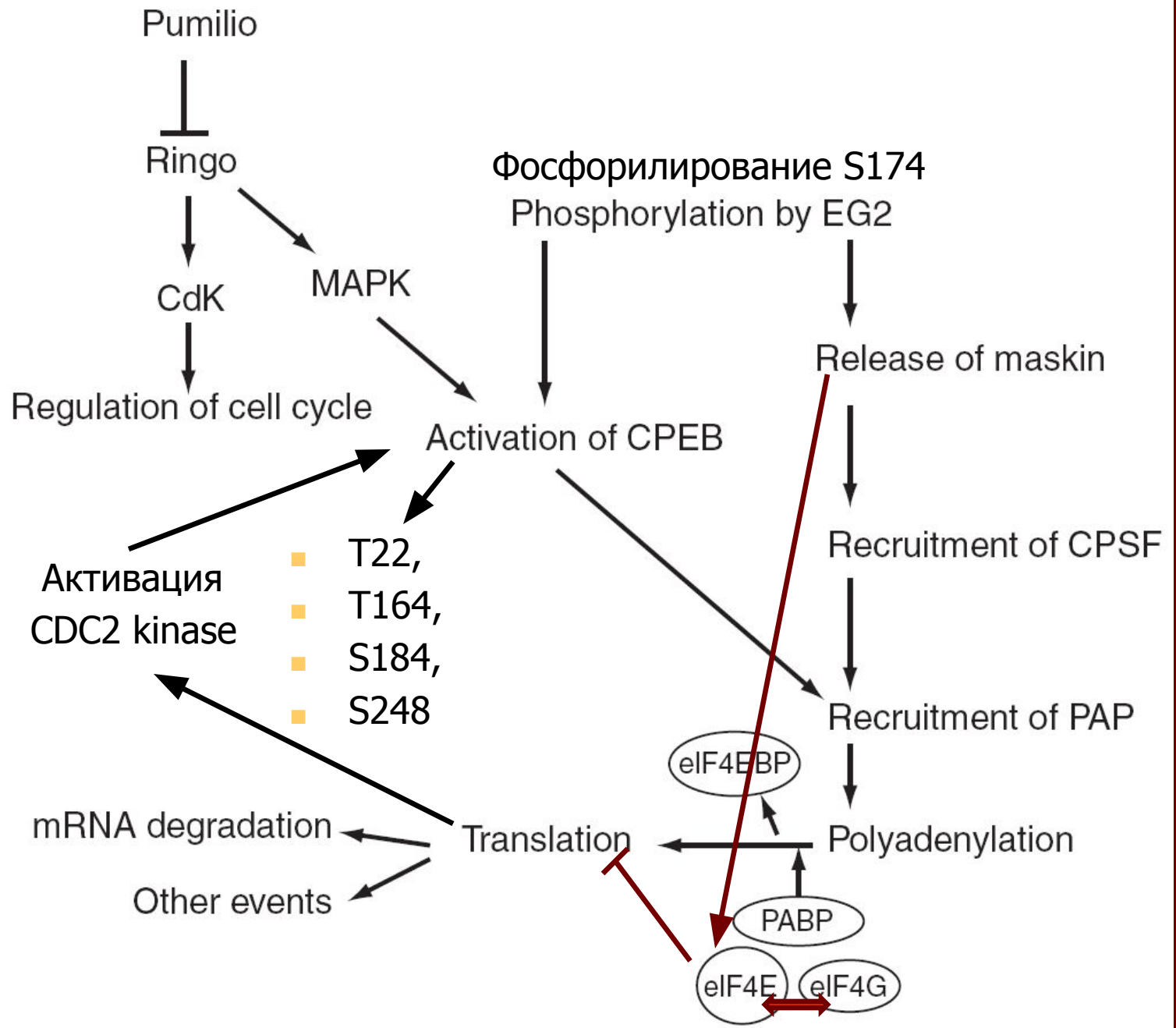
RINGO (rapid inducer of G2–M in oocytes)/SPY (speedy) protein

активатор циклин-зависимой киназы (cdks), необходим для CPEB опосредованной трансляции.

RINGO/SPY связывается с CDKs и ассоциирован с CDKN1B (p27), ингибитором CDK, который регулирует клеточный цикл.

Pumilio 2 (PUM2)

- связывается с PUM2-binding elements (PBE) между RINGO/SPY mRNA and подавляет их трансляцию.
- взаимодействует с другими белками:
deleted in azoospermia-like (DAZL) и embryonic PABP.
- диссоциирует от RINGO/SPY mRNA при активированной трансляции, в то время как DAZL и ePAB всё ещё взаимодействуют с RINGO/Spy mRNA.
- ингибирует ePAB, что воздействует на EIF4G, EIF4B, или poly(A) interacting protein (PAIP).
- может иметь эффект на взаимодействие EIF4E и EIF4G, или EIF4E с кэпом.



Мутации генов материнского эффекта

цитоплазма

пронуклеус

■ TRIM24

transcription intermediary

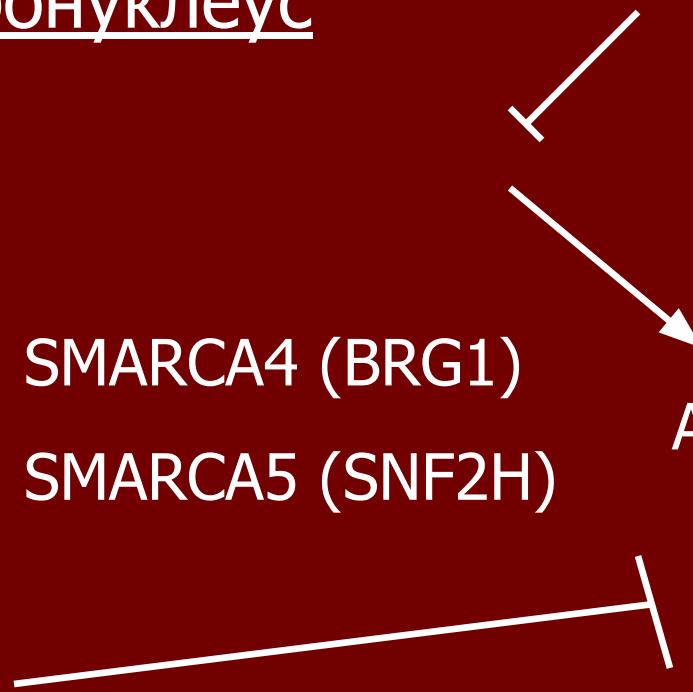
factor 1a, TIF1A

■ SMARCA4 (BRG1)

■ SMARCA5 (SNF2H)

■ NLRP5 (MATER, for Maternal Antigen that Embryos Require)

Арест
эмбриогенеза
на стадии 2-4
клеток



Ооциты, эмбрион

Zygote arrest
1 (Zar1) ↓

Стадия 2ух
клеток

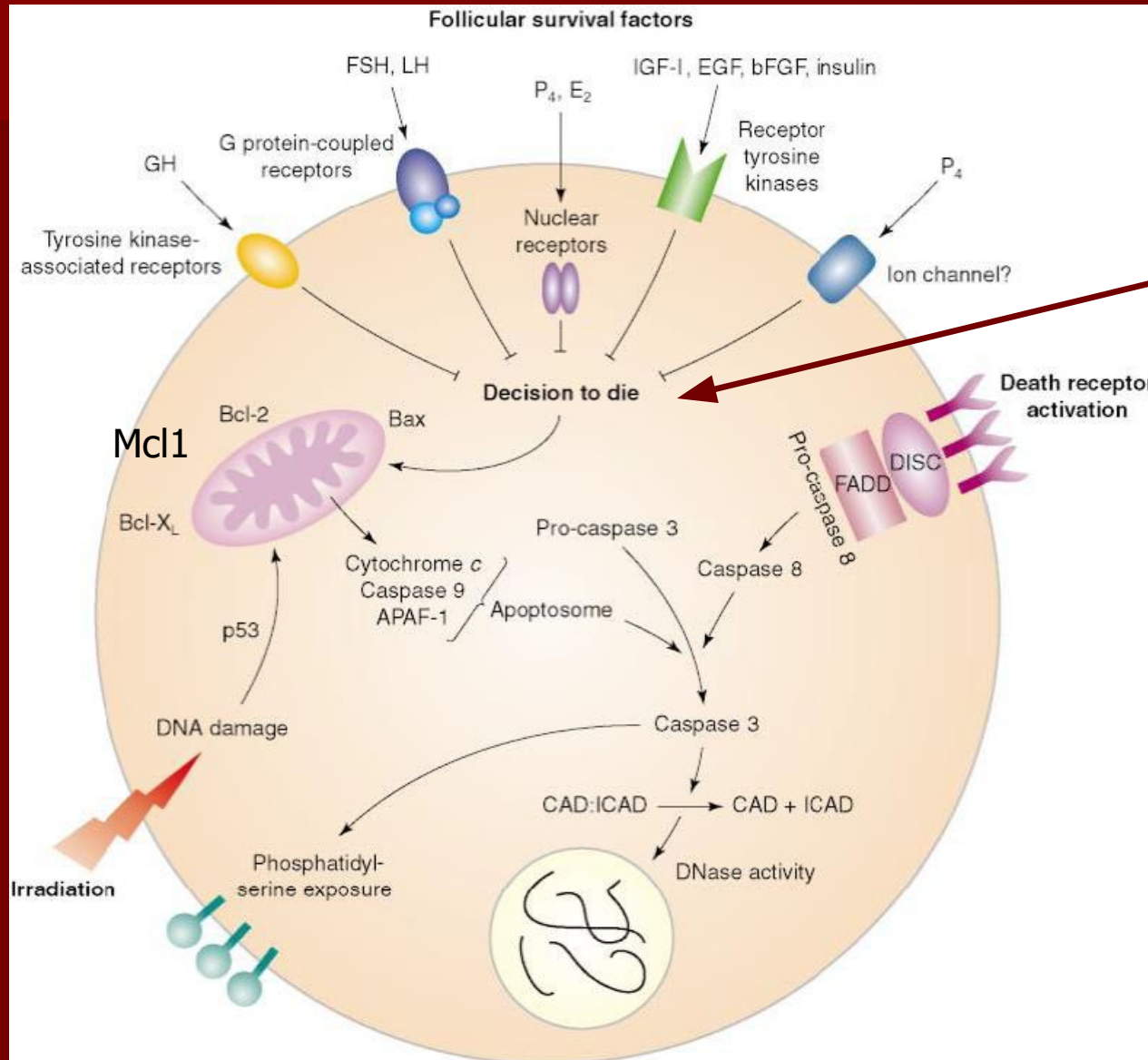
■ Dppa3
(developmental
pluripotency-associated
3, aka Stella)

если отсутствует

Арест на
стадии 4ёх
клеток

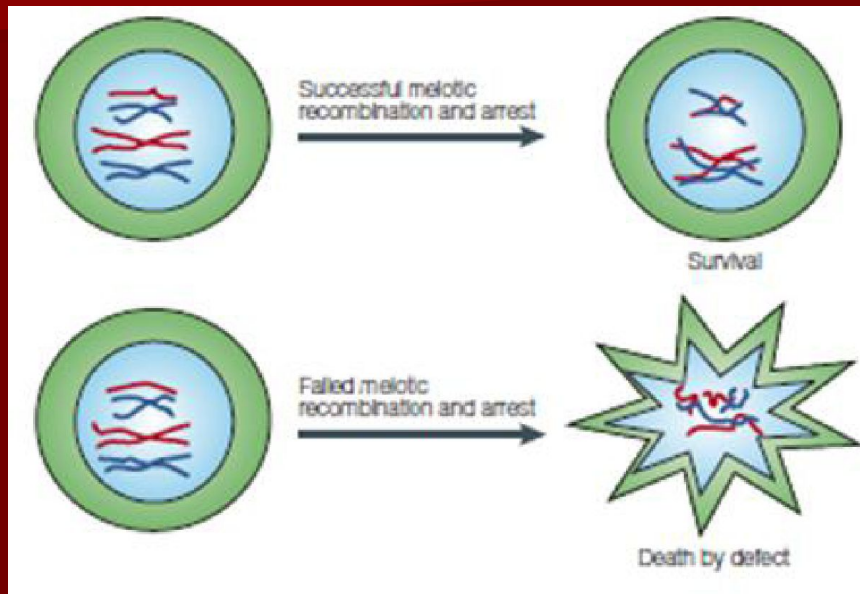
Роль TGF в оогенезе

Остановка
клеточного
цикла в g1

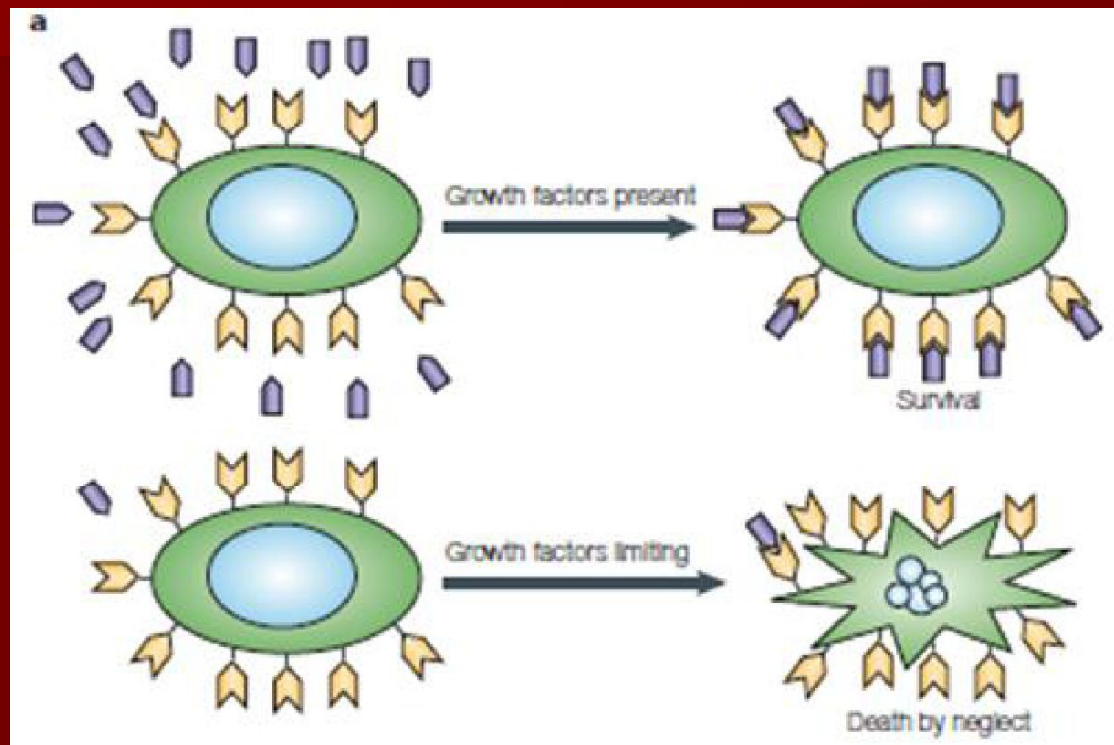


- P53;
- TNF- α ;
- Fas/
FasL;
- TRAIL

Гипотететические функции истощения фолликулов



Гипотететические функции атрезии



Имплантация

- прикрепление оплодотворенной яйцеклетки к стенкам матки.

Успешная имплантация эмбриона в матку требует нескольких условий: слизистая оболочка матки (эндометрий) должна иметь определённую толщину (10-13 мм) и содержать достаточное количество питательных веществ. Имплантацию поддерживает гормон жёлтого тела – прогестерон. Он способствует задержке менструации, стимулирует дальнейшую пролиферацию и дифференциацию эндометрия.

E  ■ estrogen receptor (ESR1)

P  ■ progesterone receptor (PGR)

Клеточные факторы, регулирующие транскрипцию рецепторов эстрогена и прогестерона

Immunophilin FKBP52 – служит шапероном для поддержания структуры и функций PGR клеток матки, имеет критическое значение для имплантации.

Krüppel-like factor (KLF) - представитель транскрипционных факторов семейства Krüppel-like, взаимодействующих с PGR в целях контроля экспрессии P-регуляторных целевых генов эпителиальных клеток эндометрия.

Repressor of estrogen receptor activity (REA) – подавляет активации ESR1, контролирует маточную пролиферацию и дифференциацию на разных стадиях имплантации.

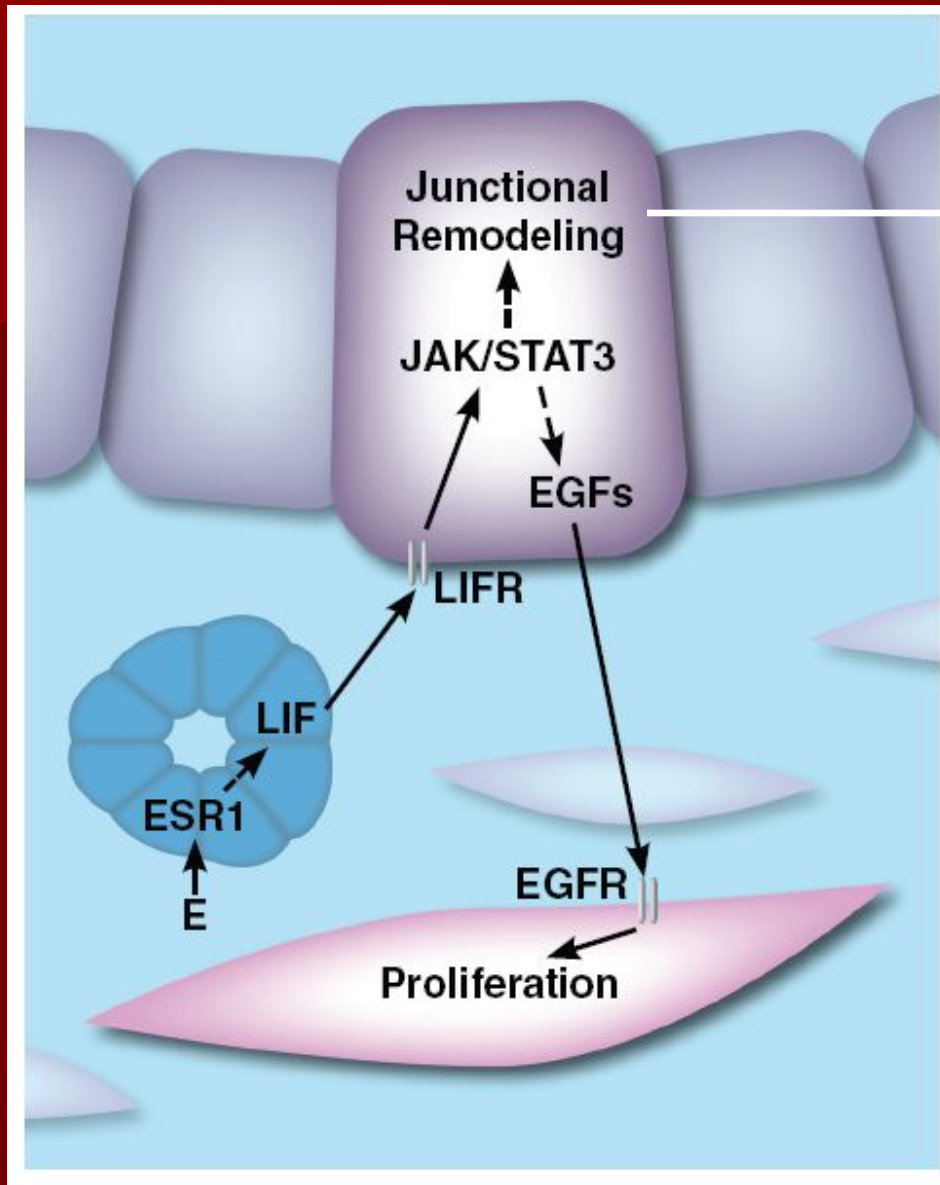
Leukemia inhibitory factor (LIF) продуцируется железами эндометрия, взаимодействует с LIF рецепторами эпителия, активирует путь Janus tyrosine kinase-Signal transducer and activator of transcription 3 (JAK-STAT3),

STAT3, signal transducer and activator of transcription 3

после активации LIF сигналингом, изменяет молекулярную организацию синаптических комплексов во время имплантации, супрессирует экспрессию клаудинов и катенинов.

STAT3 регулирует множество генов, вовлечённых в воспаление опосредованное хемокинами/ цитокинами (IL-11 and IL-11 receptor), , ангиогенез – развитие кровеносных сосудов (vascular endothelial growth factor [VEGF]-A and SPHK1 [sphingosine kinase 1]), TGF- сигналинговый путь (bone morphogenic protein 2 [BMP2]). Т.е. играет критическую роль в дифференциации эндометрия.

- **Клаудины** (claudin-1, -3, и -4) семейство белков, являются наиболее важными компонентами плотных (замыкающих) контактов, устанавливают параклеточный барьер, который контролирует потоки молекул в межклеточном пространстве.
- **Катенины** (α - и β -catenin) способствуют перераспределению E-cadherin от латеральных комплексов адгезии во время имплантации.
- **Кадгерины** (E-cadherin)— основной класс молекул клеточной адгезии, обеспечивающие кальций-зависимое гомофильное соединение клеток в плотных тканях организма.



Heparin-binding epidermal growth factor (Hbegf)

Стероид-опосредованные взаимодействия в эпителии матки.

Стероид-индуцированные паракринные сигналы, поступающие в клетки эпителия

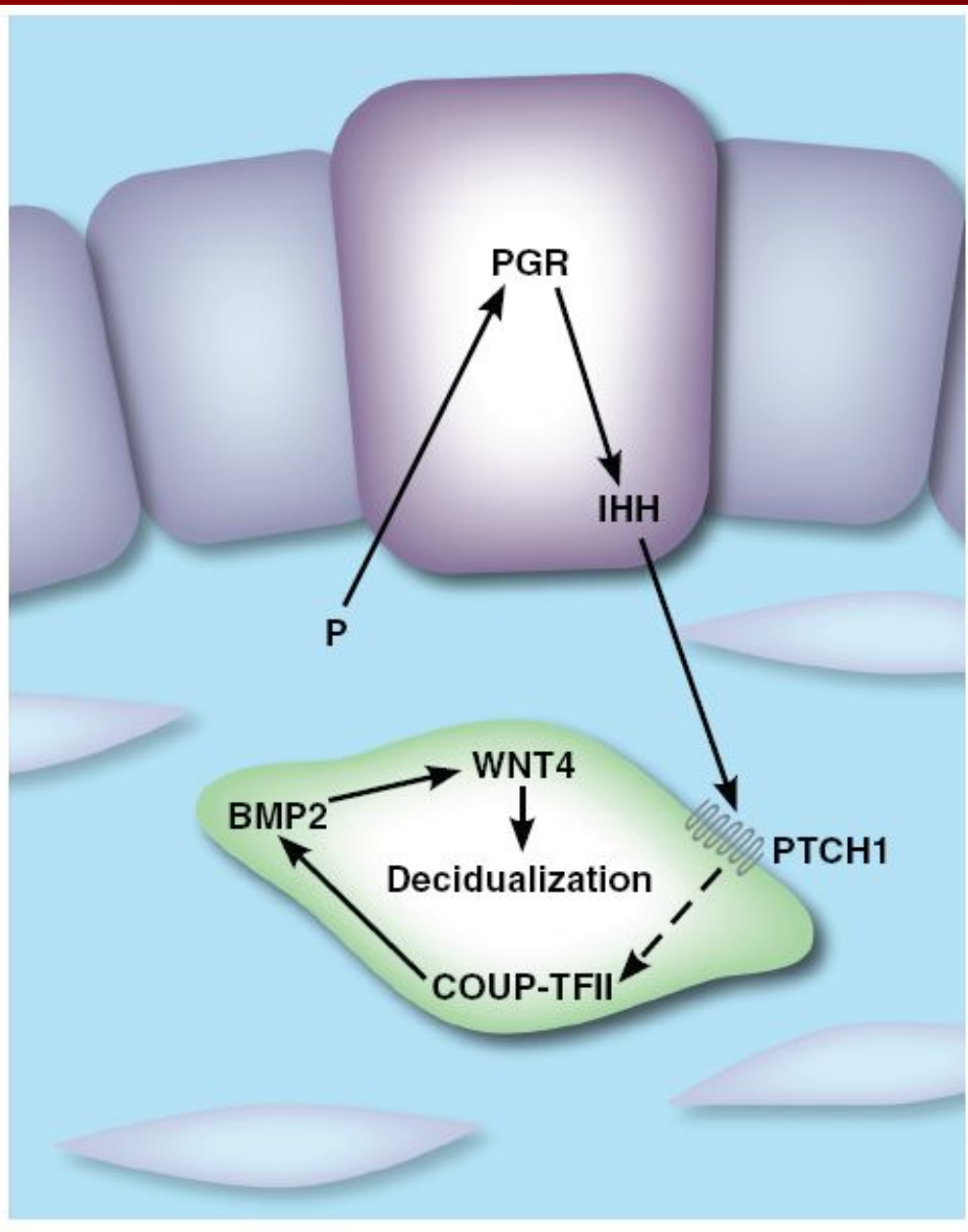
- **ИНН (Indian Hedgehog (Drosophila) Homolog)** – рецепторы. Индуцируемые Р: PGR (Progesterone receptor) связываются непосредственно с *Ihh* промотером. При их недостатке повышается активность эстрогена, что приводит к нарушению имплантации.
- Рецептор **patched-1 (PTCH-1)** регулирует подобные процессы в люминальном эпителии и строме.

Ovalbumin upstream

**promoter–transcription factor II
(COUP-TFII, also known as NR2F2)**

при взаимодействии с ИИИ вызывает связывание маточного эпителия со стромой, приводя к имплантации, регулирует экспрессию PGR, BMP2. Также принимают участие в воспалении, клеточной адгезии, ангиогенезе.

- **BMP2 (bone morphogenic protein)** играет важную роль в формировании материнской части матки.
- **WNT4 (Gene Wingless-Type MMTV Integration Site Family, Member 4)** - морфоген, обуславливающий взаимодействие между PGR и BMP2. Регулирует процессы формирования материнской части матки.



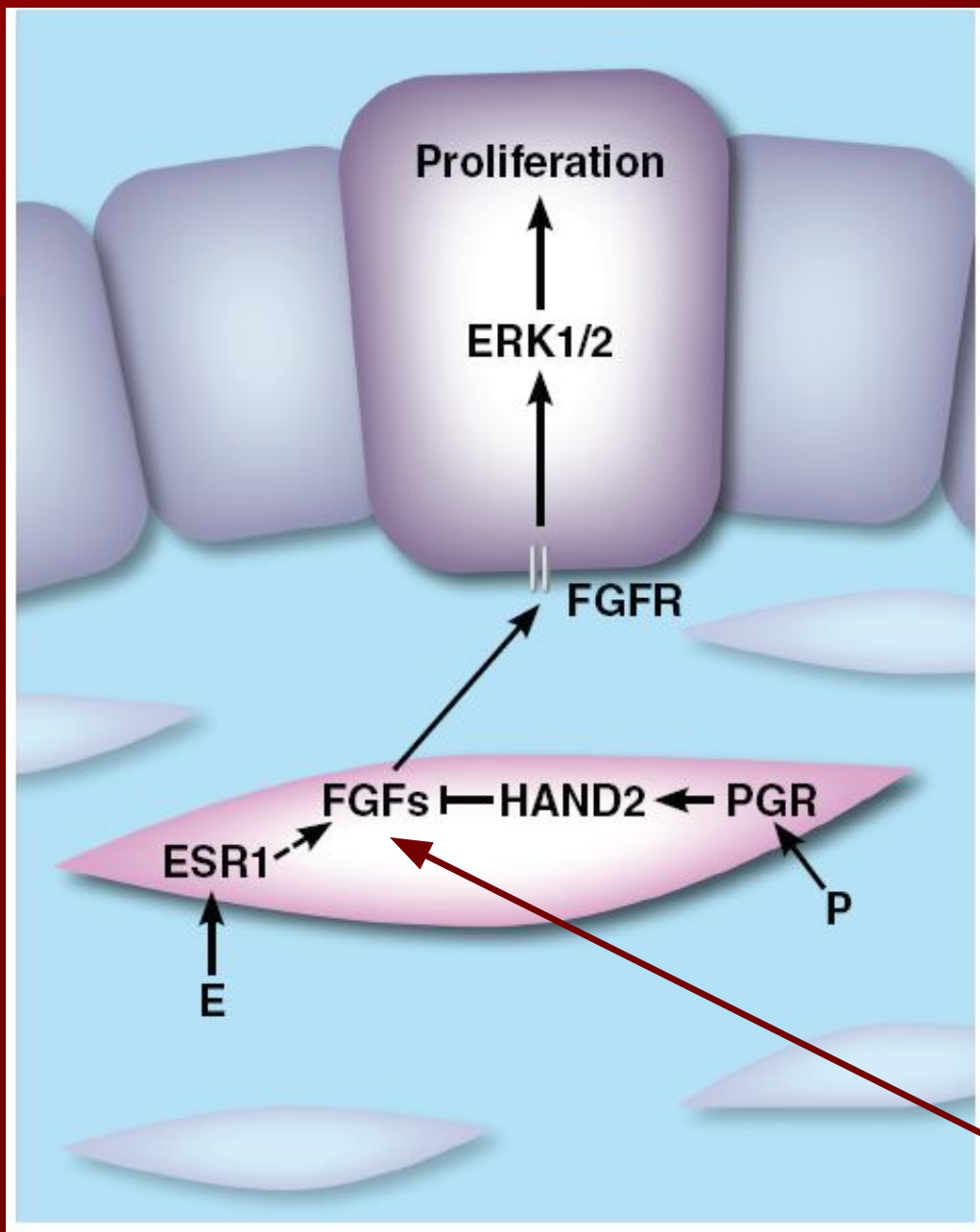
Стероид-
опосредованные
взаимодействия
в эпителии
матки и клетках
стромы.

События, происходящие в строме

Heart and neural crest derivatives expressed protein 2 (Hand2) - сильно экспрессируется в клетках стромы с 3 по 8,5 дни беременности, отсутствует в эпителии.

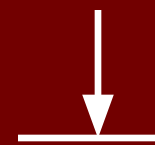
- Регулируют P-PGR связывание, контролирует паракринные механизмы, обуславливающие антипролиферативный эффект прогестерона в эндометрии.
- Регулируют экспрессию факторов роста фибробластов.
- Активируют антипролиферативный эффект P, ингибируя продукцию FGFs, а значит E-опосредованную эпителиальную пролиферацию.

- **Факторы роста фибробластов - fibroblast growth factors (FGFs):** FGF1, FGF2, FGF9, and FGF18.
Индусируются эстрогеном через его взаимодействие с ESR1, обуславливают эпителиальную пролиферацию через активацию экстрацеллюлярно-связаной киназы ERK1/2.
- **Extracellular-signal-related kinase 1/2 (ERK1/2),** одна из mitogen-activated protein kinase (MAPK) киназ.



Стероид-
опосредованные
взаимодействия в
клетках стромы.

MSX1 MSX2



WNT – сигналинг



FGF1, FGF10,
FGF18 и FGF21

Факторы, слабо зависимые от стероидов:

Muscle segment homeobox (MSX) 1 and MSX2 - принимают участие в регуляции пролиферации и дифференциации эпителия. MSX1 и MSX2 ингибируют WNT –сигналинг клеток стромы, стимулирующий продукцию FGF1, FGF10, FGF18, and FGF21

MSX1/MSX2 функции подобны HAND2.

KLF4 and KLF15 (Krüppel-like family of transcription factors):

- подавляют E-опосредованную пролиферацию эпителия матки (E запускает транскрипцию KLF15, который захватывает Mcm2 (mini-chromosome maintenance) промотер и ингибирует E-опосредованную транскрипцию).
- при взаимодействии с E стимулируют экспрессию **mini-chromosome maintenance (MCM) proteins 2** (белки мини-хромосомного обслуживания), запускающие инициацию DNA репликации.

Таким образом, антипролиферативный эффект Р может быть запущен без участия паракринных механизмов регуляции, а посредством механизмов клеточной автономной регуляции.