

Лекция 8

Морфогенетические процессы

Центральная проблема биологии развития:

**Как многократное деление всего лишь
одной клетки приводит к
формированию организма,
обладающего системой органов и
тканей, составленных из многих типов
клеток**

Эмбриональная индукция и морфогенетические поля

1921 г. Эффект эмбриональной индукции – **Г. Шпеман и Г. Мангольд**.

В 1922-1924 гг. **П. Вейсман и А. Гурвич** ввели понятие «морфогенетическое поле» как систему межклеточных взаимодействий (внеклеточная информация).

1924 г. **Г. Шпеман** предположил наличие детерминатора - организатора, определяющего самодифференцировку (Нобелевская премия за 1935 г.).

1934 г. **Дж. Хаксли и Г. де Вер** объединили понятие «поле» с понятием градиента.

1940-е гг. **К. Уоддингтон** создал представления об эмбриональном развитии как о векторном поле, разделённом на ограниченное число зон «структурной устойчивости».

1952 г. **А. Тьюринг** постулировал наличие химических сигналов и физико-химических процессов таких как диффузия, активация и деактивация, в процессе роста клеток и развития организмов; **ввел термин «морфоген»**.

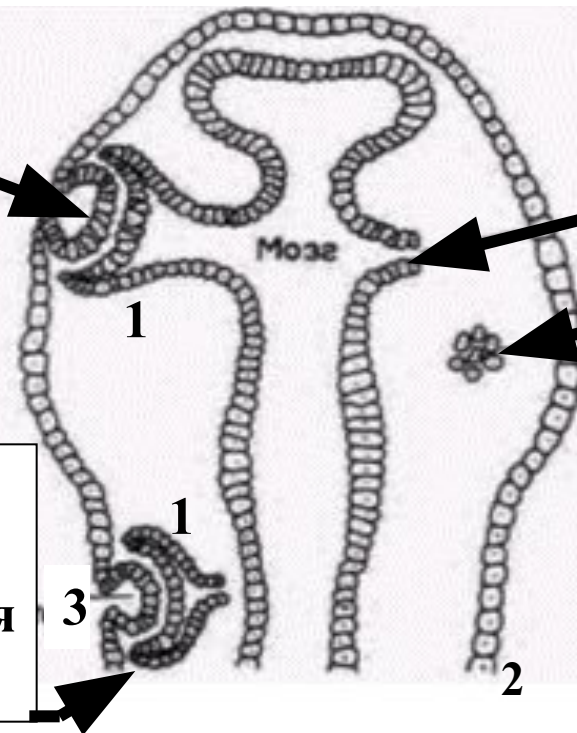
Эмбриональная индукция при формировании хрусталика глаза у земноводных

А) Нормальная индукция хрусталика

Имплантация глазного пузыря – хрусталик развивается

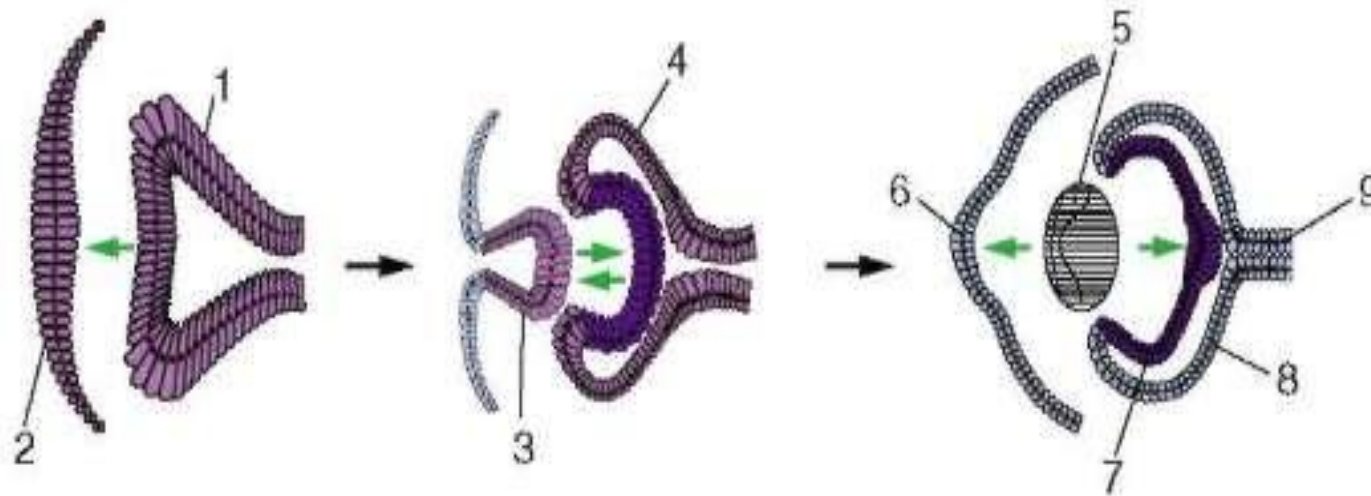
Б) Глазной пузырь удален до контакта с эктодермой, хрусталик не развивается.

В) Имплантация иной ткани – индукция не происходит



1 – глазной пузырь, 2 – эктодерма, 3 – хрусталик глаза

Реципрокный характер индукции при формировании глаза



- 1 - глазной пузырь,
- 2 - покровная эктодерма,
- 3 – формирующийся хрусталик,
- 4 - глазной бокал,
- 5 - сформированный хрусталик,
- 6 - роговица,
- 7 - нейральный слой сетчатки,
- 8 - пигментный слой сетчатки,
- 9 - зрительный нерв

И. Шмальгаузен (50-ые годы прошлого века):

- Ведущие факторы онтогенеза – генетические и средовые.***
- Всякое развитие особи есть, по меньшей мере, авторегуляция.***
- Преобразование информации определяется не только генами и их взаимосвязями, но также строением всей зиготы и организацией аппарата индивидуального развития с его регуляторными механизмами.***

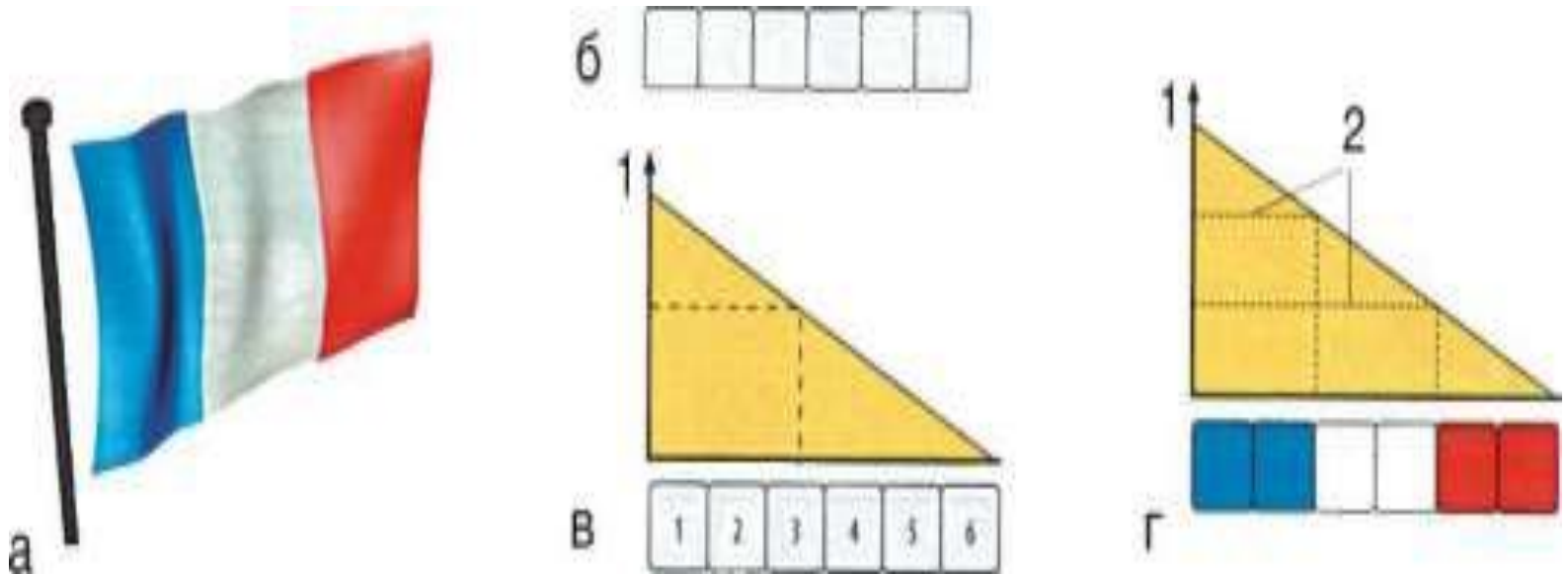
**Морфогены –
секретируемые индукторы,
которые способны по-разному
определять дифференцировочную
судьбу клеток-мишеней,
находящихся в зоне градиента их
эффективных концентраций**

**(факторы транскрипции и факторы роста,
вещества, гормоны, митогены, вещества,
контролирующие межклеточные контакты,
агрегацию клеток, факторы контроля
клеточного цикла и др.) .**

Концепции Л. Вольперта о позиционной информации (1969 г)

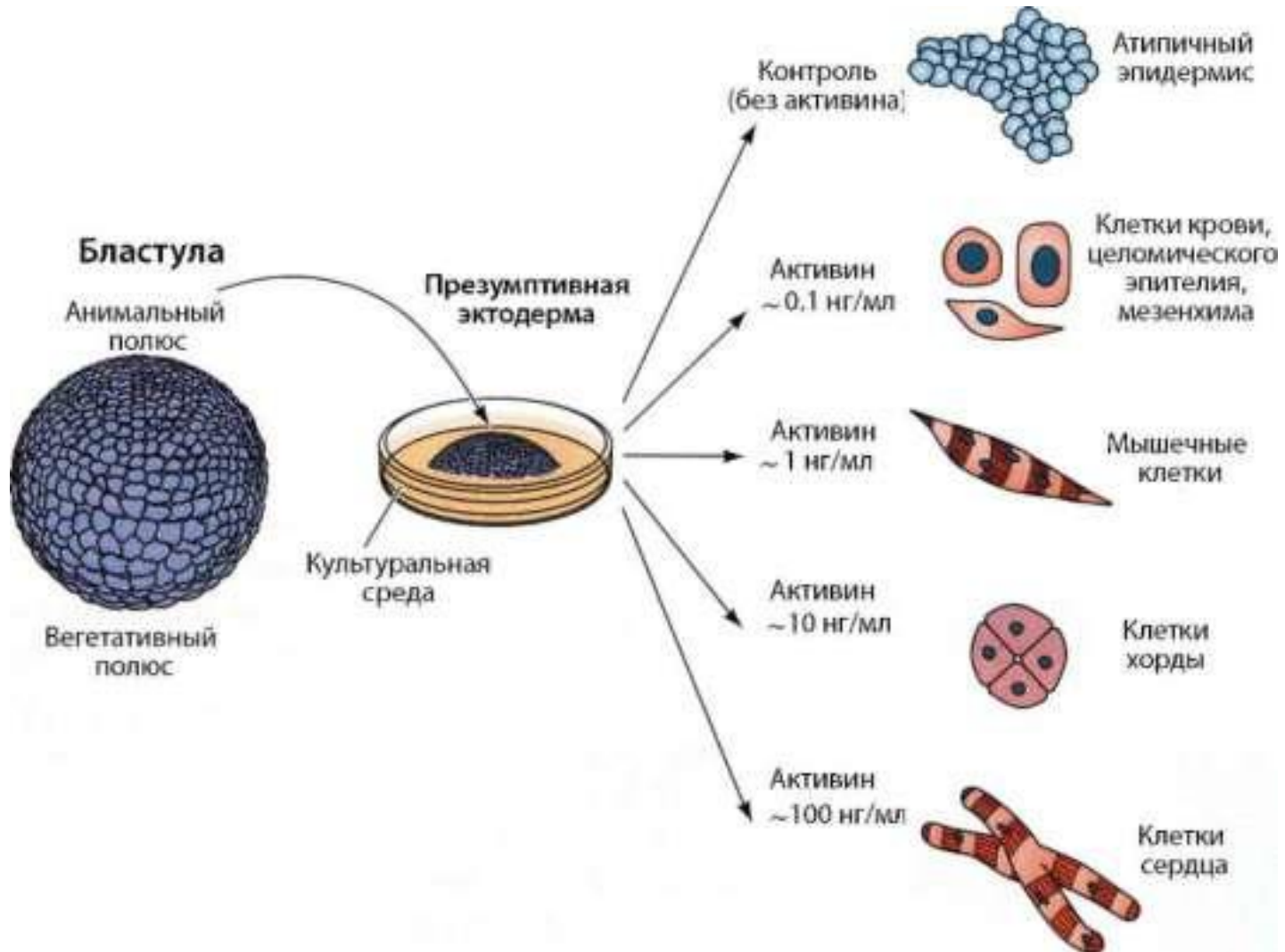
- Позиционная информация представляет собой градиент диффундирующего морфогена, а разные клетки отличаются друг от друга по своей чувствительности к различным концентрациям морфогена.**
- Клетка – источник морфогена и клетка – поглотитель морфогена поддерживают концентрацию градиента морфогена вдоль всей оси. Градиент позиционной информации в виде различных концентраций морфогена воспринимается клетками в зависимости от порога возбудимости, тем самым определяется, какую часть функциональной системы будет формировать та или иная клетка.**

Модель французского флага (Л. Вольпер, 1969)

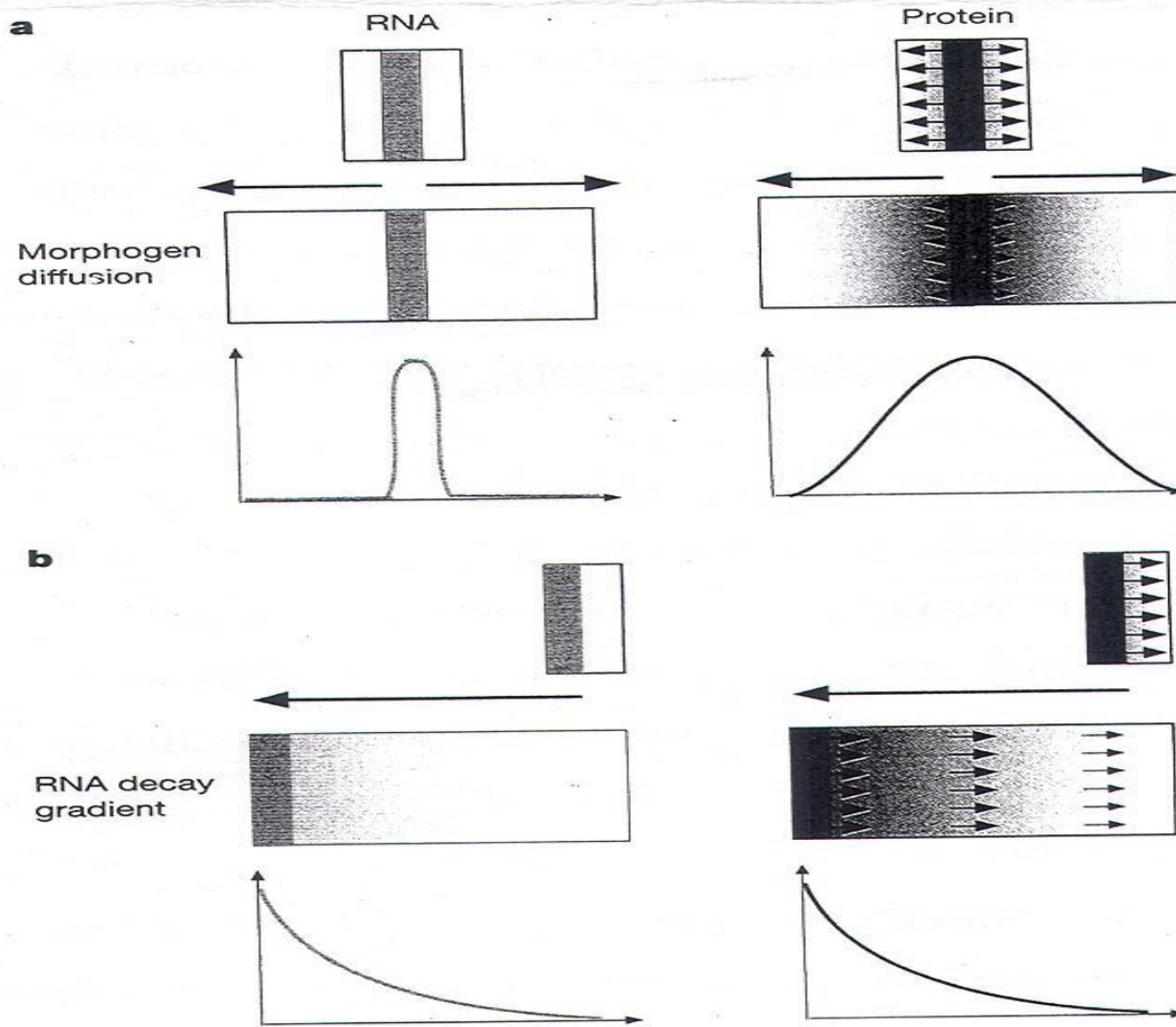


а - изображение флага; б - каждая клетка потенциально может стать красной, синей или белой; в - позиция каждой клетки характеризуется определенным уровнем морфогена; г - направление дифференцировки клетки зависит от позиционной информации; 1 - концентрация морфогена; 2 - пороговые уровни морфогена

Различные концентрации активина (белка из группы TGF- β) вызывают дифференцировку эктодермы в клетки разных типов



Разные способы формирования градиента белка



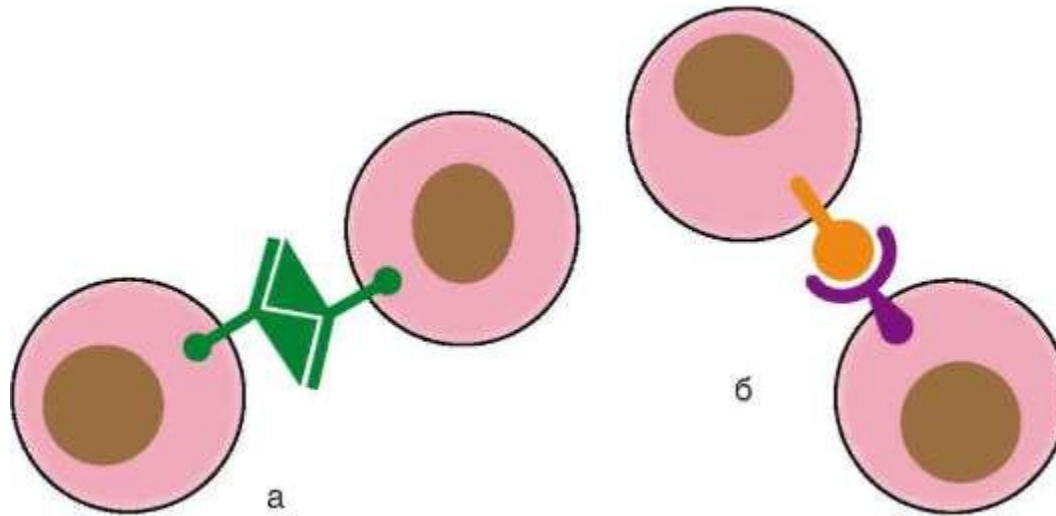
а) пассивная диффузия; б) поляризованный рост и деградация мРНК.

Не только градиенты морфогенов определяют процессы морфогенеза.

Со стадии гаструляции начинается:

- Миграция клеток**
- Сортировка и слипание**
- Межклеточные взаимодействия**
- Гибель клеток**
- Эпигенетические процессы**

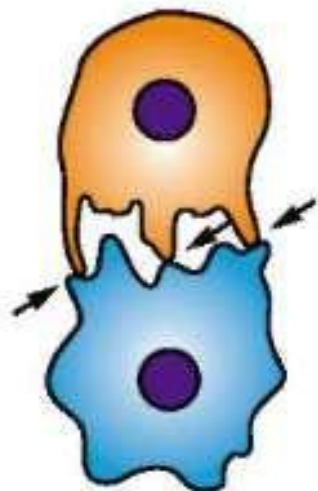
Два механизма клеточной адгезии



а - гомофильный механизм (кадгерины, N-CAM)
б – гетерофильный механизм (интегрины, некоторые белки иммуноглобулинового семейства)

Возможные варианты межклеточных взаимодействий

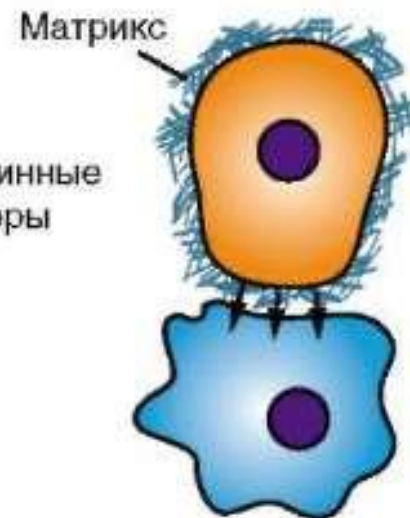
Внешние сигналы, поступающие прямо или опосредованно от других клеток организма, а также от структур внеклеточного матрикса, играют решающую роль в выборе клеткой направления дифференцировки. Такой путь обеспечивает гибкую и тонкую пространственно-временную координацию дифференцировок



Контакт (стрелки) между индуцирующей и отвечающей клетками



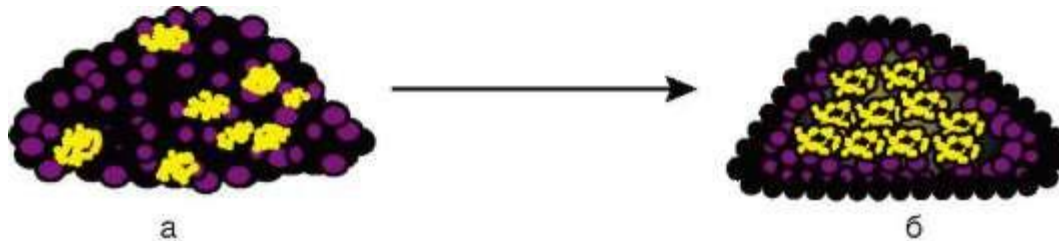
Диффузия веществ от одной клетки к другой



Матрикс одной клетки индуцирует изменения в другой

Сортировка и слипание (адгезия) клеток (эксперименты Таунса и Гольтфретера).

Диссоциированные с помощью ферментов клетки зародыша амфибии на стадии гастролы тщательно перемешивали и помещали в культуральную среду. Сначала клетки представляли собой беспорядочную смесь, затем клетки эктодермы, мезодермы и энтодермы разделялись (сегрегировали), собирались в отдельные группы, каждая из которых занимала свою определенную область.



Адгезия клеток зародышевых листков:

а - смесь диссоциированных клеток гастролы амфибий;

б - клетки эктодермы, мезодермы и энтодермы, группирующиеся послойно путем адгезии

Модели, объясняющие специфику разных клеток с одинаковым генотипом

- 1) Томас Морган: в ходе онтогенеза в клетках, расположенных в разных частях развивающегося зародыша, и на разных стадиях его развития функционируют разные гены (дифференциальная транскрипция).
- 2) Р. Гольдшмидт: во всех клетках одинаково работают все гены, но их продукты попадают в разную клеточную плазму: в одной плазме способны функционировать продукты одних генов, в другой - других. В этом случае специализация клеток осуществляется на уровне дифференциального функционирования генопродуктов (дифференциальная трансляция).

Примерное число генов, участвующих в формировании органов человека



Гены и наследственные формы разных патологий

- Около 1000 наследственных форм умственной неполноценности.**
- 120 форм наследственной глухоты – мутации в генах отвечающих за формирование слухового анализатора.**
- 250 форм наследственных поражений глаза.**
- Более 150 форм аномалий развития скелета.**
- Около 100 генов отвечает за дифференцировку пола.**

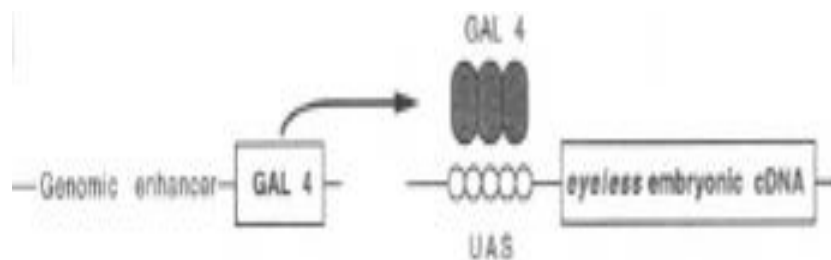
Гены-господа и гены-рабы

Дифференциальная транскрипция обеспечивается взаимодействием продуктов многих регуляторных генов.

Я. Эдстрем (в начале 60-х годов XX века) сформулировал представление о «супер»-регуляторных генах, способных запускать каскады генов: **гены — господа и гены — рабы**).

Доказательства В. Геринга (1995-1999 гг):

1) ген «безглазости» *eyeless D. melanogaster*



Антенны головы

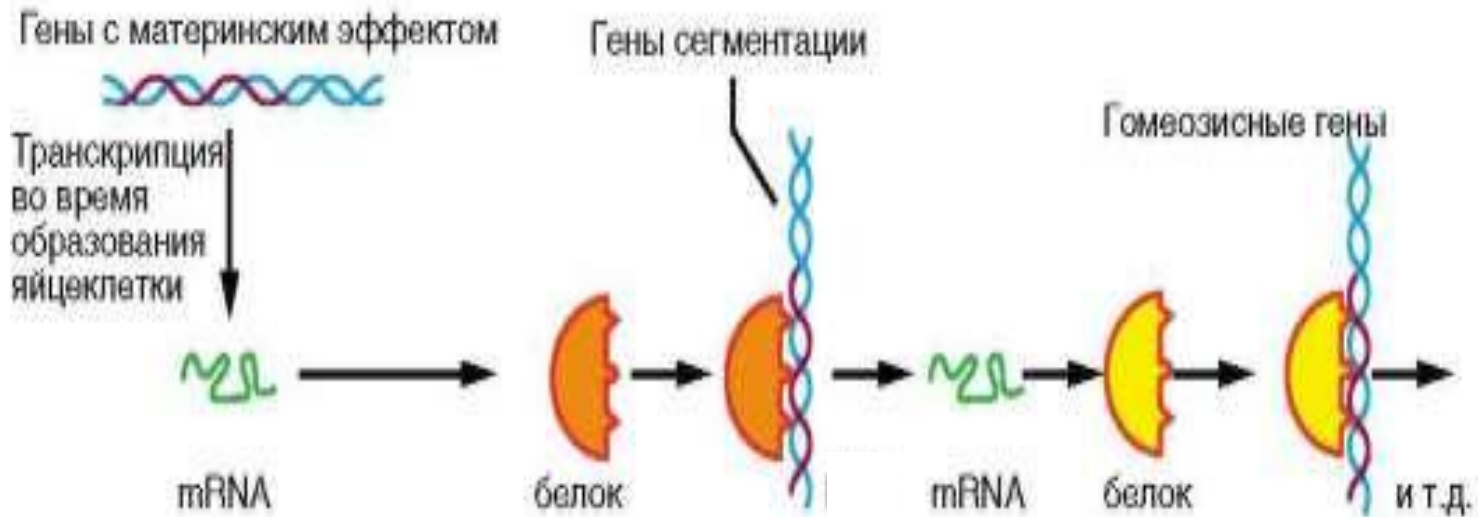


Крыло



2) ген Pax6 мыши.

Каскадное взаимодействие генов в процессе морфогенеза



Гены с материнским эффектом

У человека их около 50 генов (напр., Oct-4, Zar1, Mater).

Действуют в основном до 8-клеточной стадии (но могут работать даже на постимплантационной стадии).

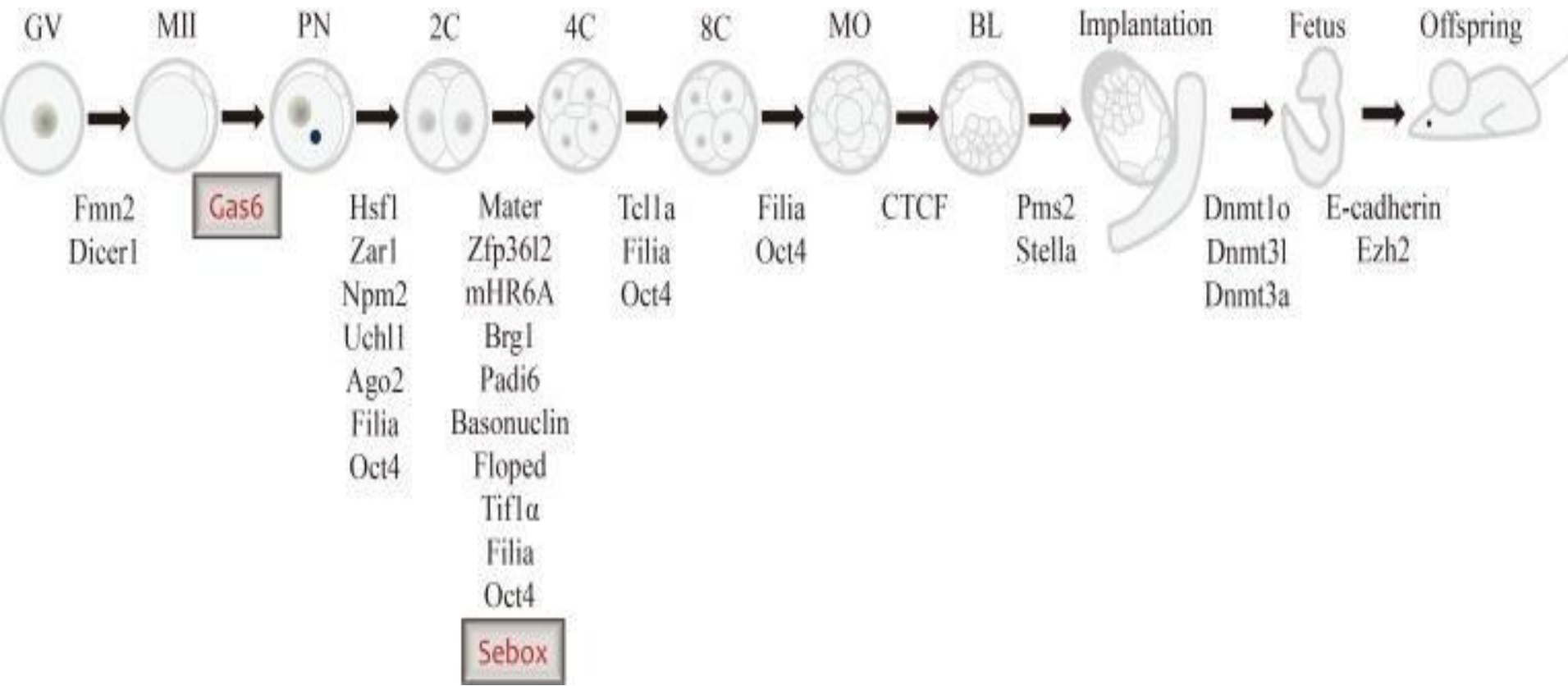
Это ДНК-связывающие белки, которые в качестве факторов транскрипции активируют или блокируют экспрессию генов зародыша, в первую очередь генов сегментации.

Важнейшая функция – установление передне-задней и дорсально-вентральной осей эмбриона.

Идентификация генов с материнским эффектом с помощью нокаута и стадии остановки развития

Gene	References	Fertility		Stage of developmental arrest
		Male	Female	
<i>Mater</i>	Tong et al., 2000 [4]	F	S	2C
<i>Hsf1</i>	Christians et al., 2000 [5]	F	S	Zygote
<i>Dnmt1o</i>	Howell et al., 2001 [6]	F	S	Post-I
<i>Dnmt3l</i>	Bourc'his et al., 2001 [7]	S	S	Post-I
<i>Fmn2</i>	Leader et al., 2002 [8]	F	SubF	MI
<i>Pms2</i>	Gurtu et al., 2002 [9]	S	F	Pre-I
<i>Tcl1a</i>	Narducci et al., 2002 [10]	F	SubF	4C to 8C
<i>Npm2</i>	Burns et al., 2003 [11]	F	SubF or S	Zygote
<i>Stella</i>	Payer et al., 2003 [12]	F	SubF	Pre-I
<i>Zar1</i>	Wu et al., 2003 [13]	F	S	Zygote
<i>Ube2a</i>	Roest et al., 2004 [14]	F	S	2C
<i>Zfp36l2</i>	Ramos et al., 2004 [15]	F	S	2C
<i>Uchl1</i>	Sekiguchi et al., 2006 [16]	NM	S	Zygote
<i>Filia</i>	Zheng and Dean, 2009 [17]	F	SubE	zygote to MO

Schematic diagram showing arrested embryonic stages after interference of maternal effect gene expression by various gene knockout approaches, including the tissue-specific Cre-loxP system



GV, germinal vesicle; MII, metaphase II; PN, pronucleus stage; 2C, 2-cell stage; 4C, 4-cell stage; 8C, 8-cell stage; MO, morula stage; BL, blastocyst stage.

Регуляция экспрессии гена “материнского эффекта” на уровне трансляции в ооците мыши. Инактивация иРНК путём редукции 3'-poly(A) (деаденилированием)

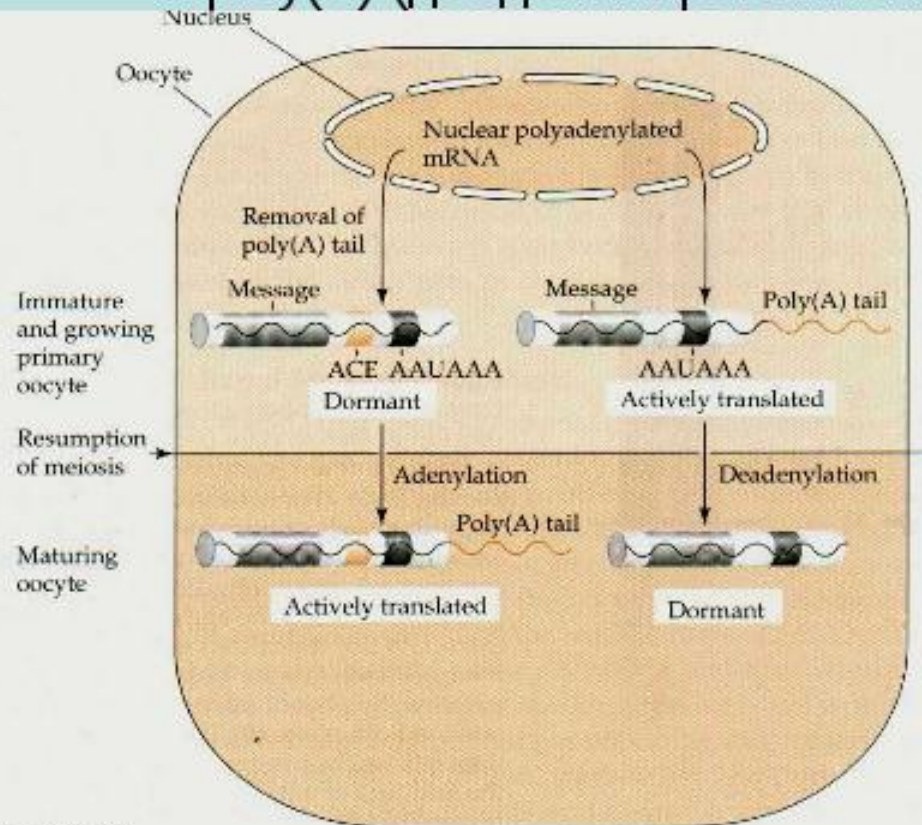
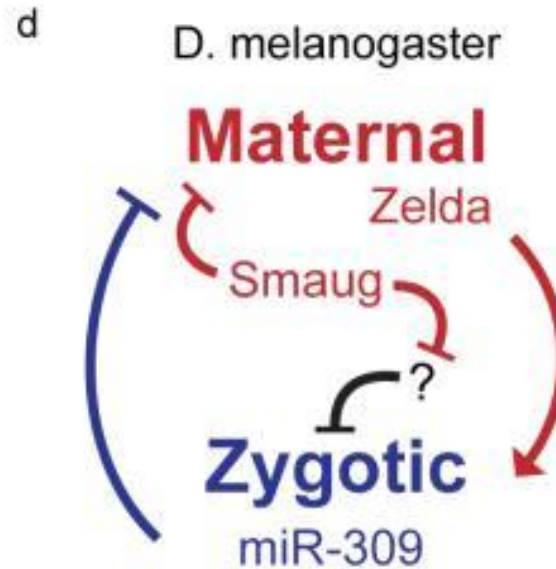
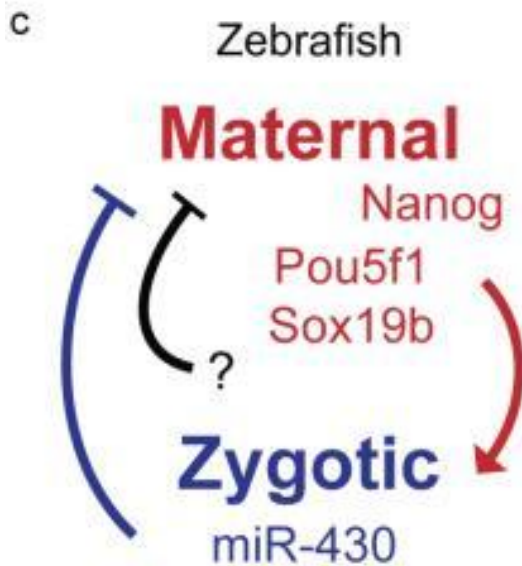
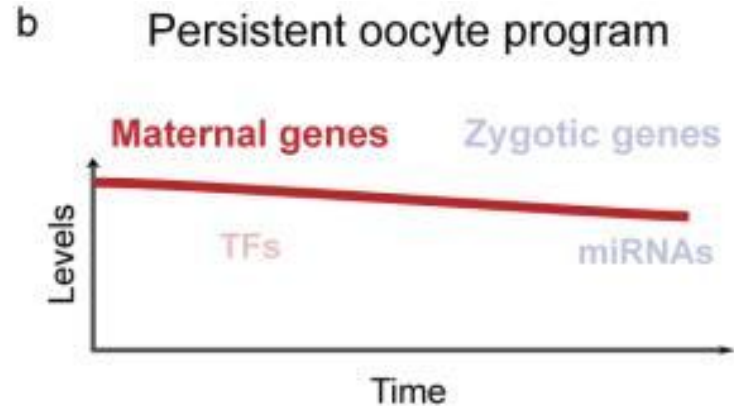
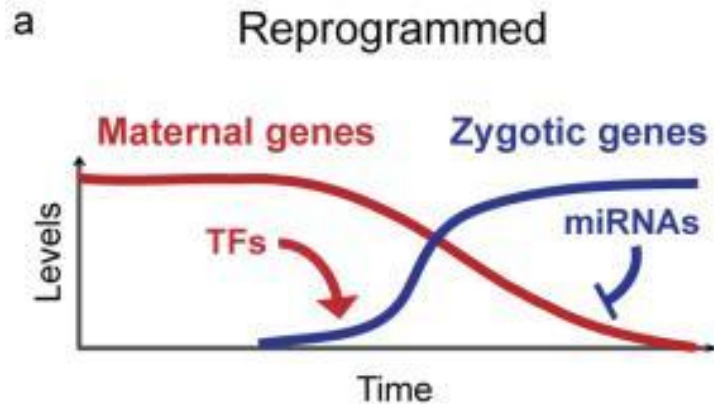


Figure 12.20

Model for the translational regulation of oocyte mRNAs in the mouse. Those mRNAs to be used in oocyte metabolism have polyadenylation sequences in their 3' UTRs and retain their poly(A) tails. These mRNAs are translated until meiotic maturation (just prior to ovulation), when they lose their poly(A) tails. Those mRNAs that remain translationally dormant until meiotic maturation have cytoplasmic polyadenylation elements (CPEs) as well as the polyadenylation sequences, and they lose their poly(A) tails in the cytoplasm of the immature oocyte. When meiotic maturation begins, the tails are restored and translation of these messages is initiated.

Смерть и рождение мРНК



Гены сегментации

- Реализуют пространственную информацию, закодированную в генах с материнским эффектом.
- Несколько групп (у дрозофилы): *gap*-гены, *pair-rule* гены и гены сегментарной полярности. Продуктами генов материнского эффекта в первую очередь активируются *gap* гены.
- Определяют разделение эмбриона на все более мелкие сегменты, формирование осей.
- Кодировать факторы транскрипции.
- Активируют гомеозисные гены.

Гомеозисные гены

(Уильям Бэтсон, 1894 г.)

Кодируют факторы транскрипции, содержащие специфическую последовательность из 60 остатков аминокислот - гомеодомен.

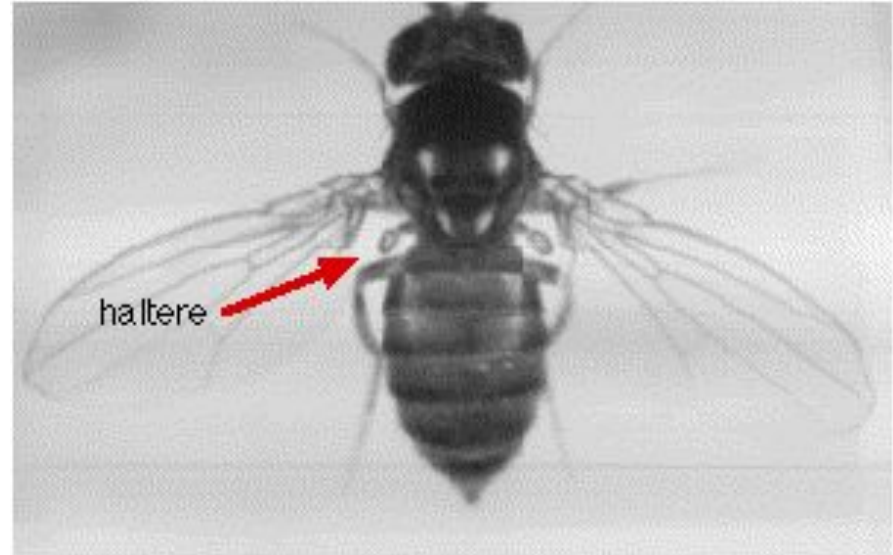
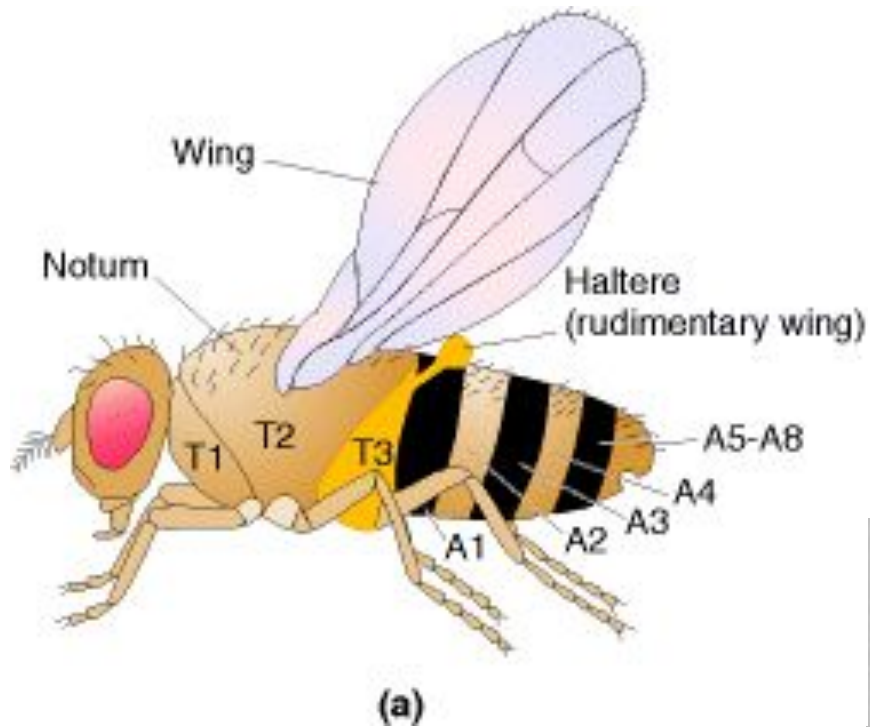
Гомеодомен кодируется последовательностью из 180 п.н. – гомеобокс.

У млекопитающих около 40 генов в четырех кластерах: *НохА*, *НохВ*, *НохС* и *НохD*.

Селекторные гены, которые активируют или, подавляют другие гены, продукты которых уже прямо вовлечены в процесс формирования различных органов. Они определяют выбор дифференцировки целого участка тела развивающегося организма.

Гомеозисная мутация

(подавление активности гена *ultrabithorax* приводит к образованию второй пары крыльев вместо жужжалец)

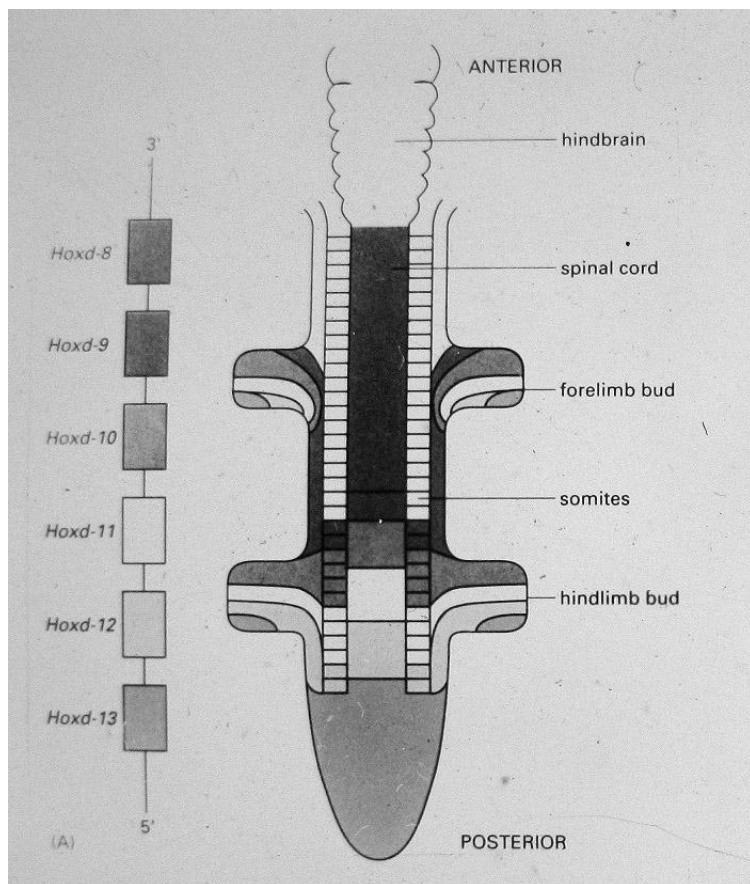


wildtype

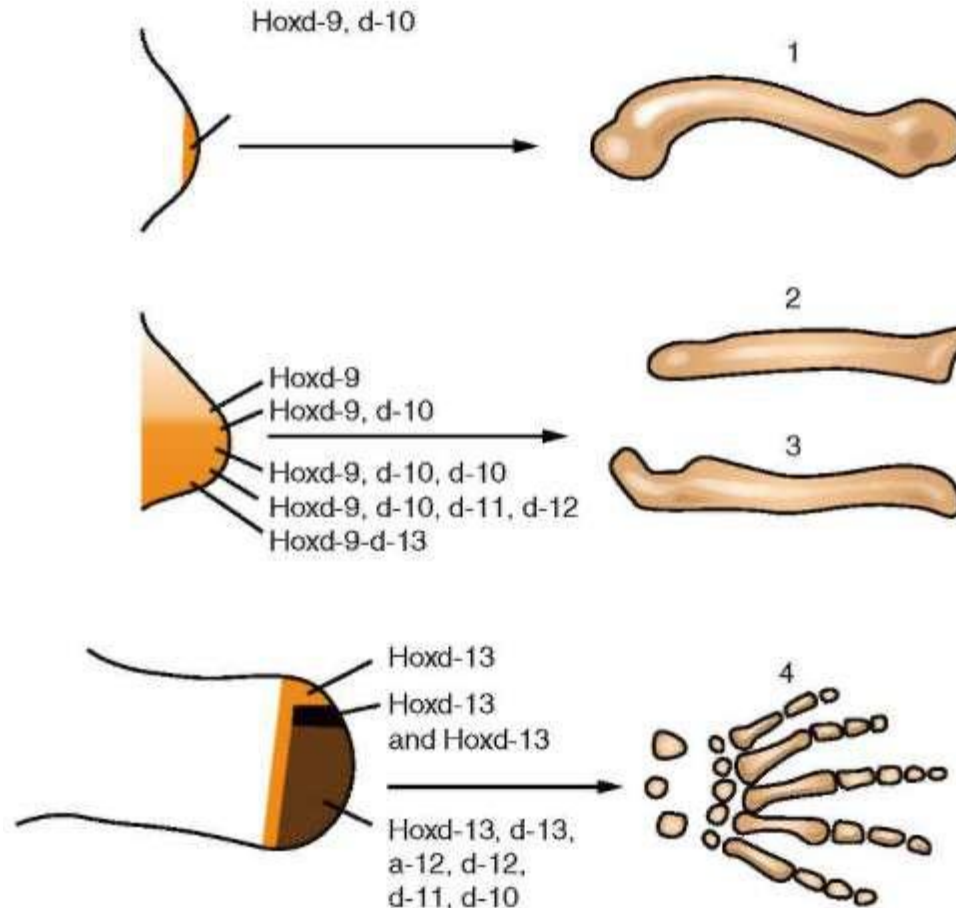


Ultrabithorax

Картина экспрессии кластера гомеозисных генов вдоль антерио-постериорной оси у мыши



Активность Нох-генов при формировании различных отделов из почки конечности



А-В - последовательные стадии развития конечности; 1 - плечевая кость, 2 -лучевая кость; 3 - локтевая кость; 4 - пястные кости и пальцы

**Мутации гена *Hoxd13* вызывают
синполидактилию**

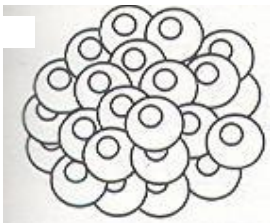


Трансгенные животные с измененной экспрессией гомеозисных генов

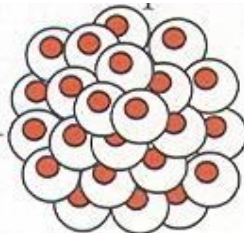
- **Трансген человека Нох3.3** (эктопическая экспрессия в задней части эмбриона мыши) - экстрара пара ребер в поясничной (люмбарной) области зародышей.
- **Нокаут Ноха-1** - нарушения в развитии заднего мозга мыши, проявляющиеся в изменении ромбомерной картины (делетирование ромбомеров 4 и 5).

Влияние экспрессии гомеобелка Pit-1 в гипофизе на формирование разных типов гормон-продуцирующих клеток

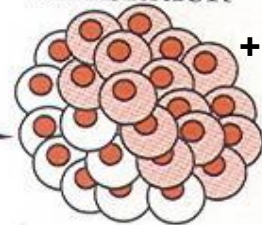
Ген *Pit-1* не экспрессируется



Органо-специфическая транскрипция гена *Pit-1*



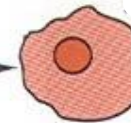
Клеточно-специфическая трансляция мРНК *Pit-1*



+ Глюкокортикоиды, Math3
+ Estrogen
+ AP-1?



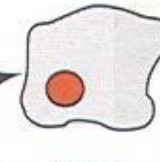
Соматотрофы (соматостатин)



Лактотрофы (пролактин)



Тиротрофы (тироид-стимул. гормон)



Кортикотрофы (АКТГ)



Гонадотрофы (гонадотрофины)

Закладка гипофиза

16-ти дневный эмбрион

Механизм регуляции транскрипции Нох-генов с помощью ретиноевой кислоты (РА)

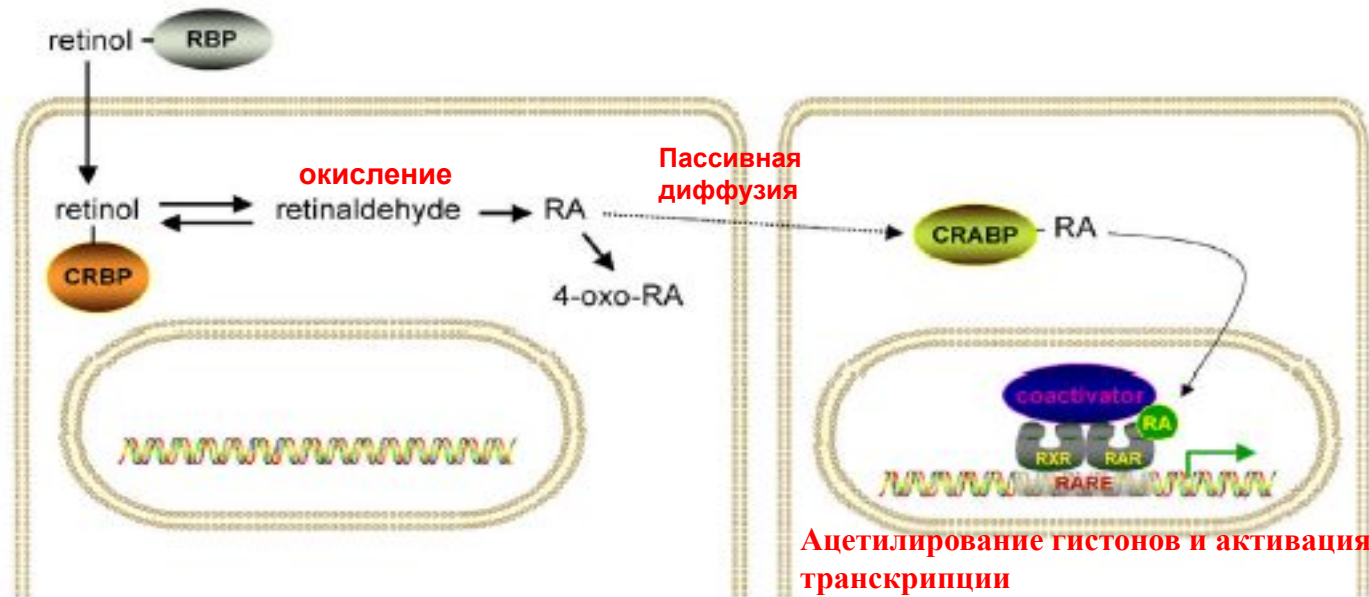


Figure 2.

Control of RA signaling by retinoid-binding proteins. Retinol is carried in the bloodstream by serum retinol-binding protein (RBP), which facilitates entry of retinol into cells via a specific receptor. Upon entry, retinol binds cellular RBP (CRBP), which provides a sequestration function. Free retinol is oxidized to RA, some of which can diffuse out of the cell and enter nearby cells by passive diffusion facilitated by cellular RA-binding protein (CRABP), which provides a sequestration function. CRABP can also facilitate transport of RA to the nucleus, and upon dissociation from CRABP, RA can then bind the RA receptor (RAR). In the liganded state, RAR, bound to DNA as a heterodimer with RXR, recruits coactivator proteins that stimulate transcription. The DNA element to which RAR-RXR heterodimers bind is known as a retinoic acid response element (RARE).

Посттранскрипционная регуляция экспрессии кластера Нох генов с помощью микроРНК у рыбы-зебры

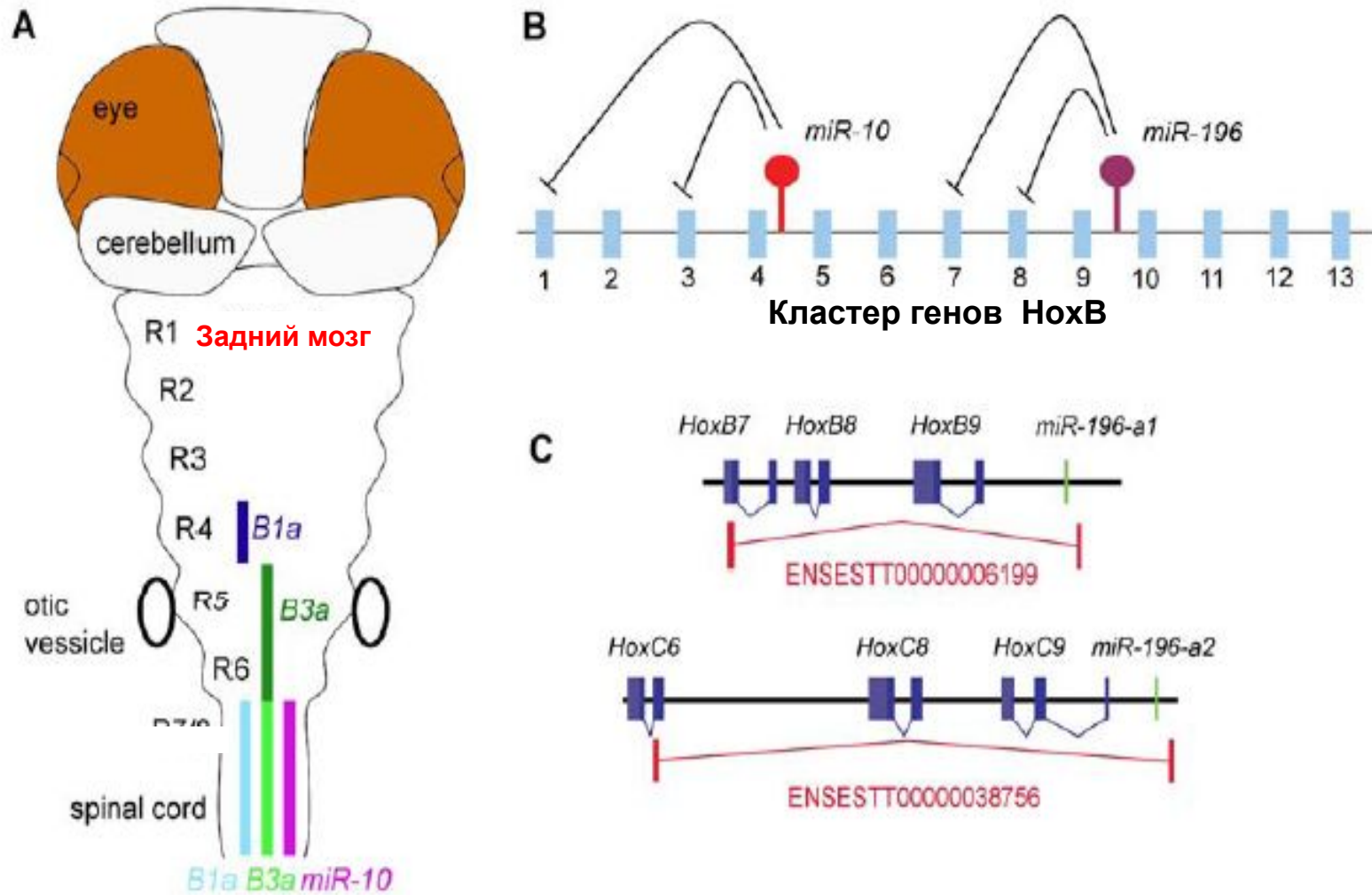


Figure 9. Post-transcriptional regulatory interactions within the hox clusters. A) Schematic representation of *miR-10* and target gene expression in the Zebrafish hindbrain. *MiR-10* is expressed posterior from the rhombomere 6/7 boundary. The target genes *HoxB1a* and *HoxB3a* are expressed in a strong domain (dark colour) anterior in the anterior hindbrain and in a weaker domain (light colour) in the area where they overlap with *miR-10*.

НОХ-гены и рак

- **НОХА5** – выключение – рак молочной железы (регулирует ген p53).
- **Six1** – усиленная экспрессия – рак молочной железы (индуцирует TGF- β).
- **DLX4 (BP1)** – амплификация - рак яичника (индуцирует FGF-2 и VEGF).
- **НохА4** – усиленная экспрессия – рак прямой кишки

Рах-гены

- Кодируют 9 транскрипционных факторов
- Содержат ДНК - связывающий домен Paired domain (рах) (128 п.н.).
- Экспрессируются в эмбриогенезе и играют важную роль в детерминации зачатков различных структур будущего организма

Рах-гены

Гены	Место экспрессии
Рах-2, 3, 6, 7, 8	Вдоль антериально-постериальной оси нервной трубки
Рах-2, 8	В развивающейся экскреторной системе
Рах-1	Позвоночный столб
Рах-5	В развивающейся нервной системе
Мутированные гены	Мутация/Патология
Рах-1	undulated (волнообразность движения)
Рах-3	spotch
Рах-6	small eye (маленькие глаза)

Взаимодействие Pax2 и Hox11 при активации генов, необходимых для раннего развития почки

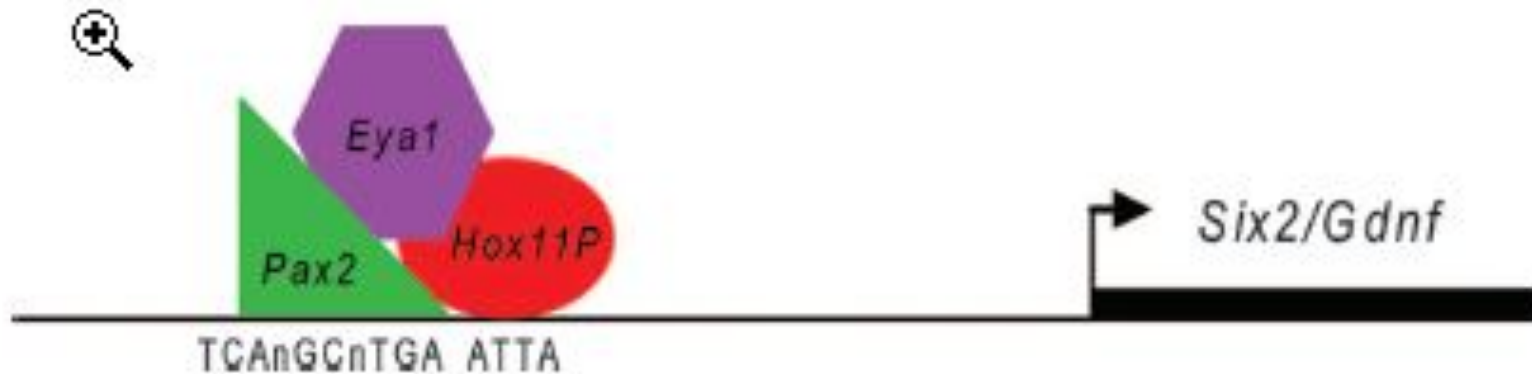
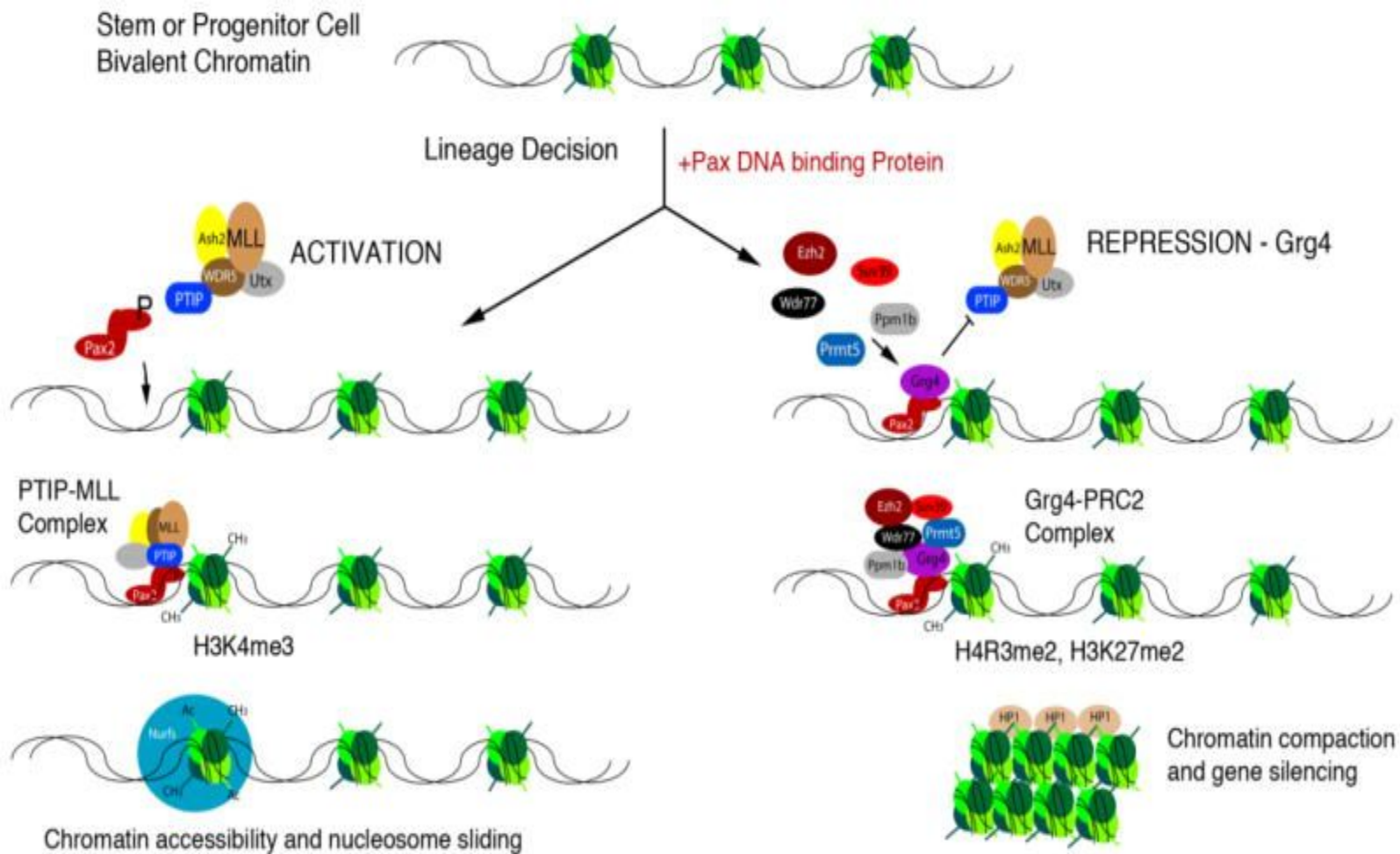


Diagram of a proposed mechanism of Hox11 molecular function. Taken together, this work supports a model wherein Hox11 proteins form a transcriptional complex with Pax2 and Eya1 and directly activate the expression of *Six2* and *Gdnf* during early mammalian metanephric development.]

Механизмы активации и репрессии хроматина геном Pax2 при развитии почек



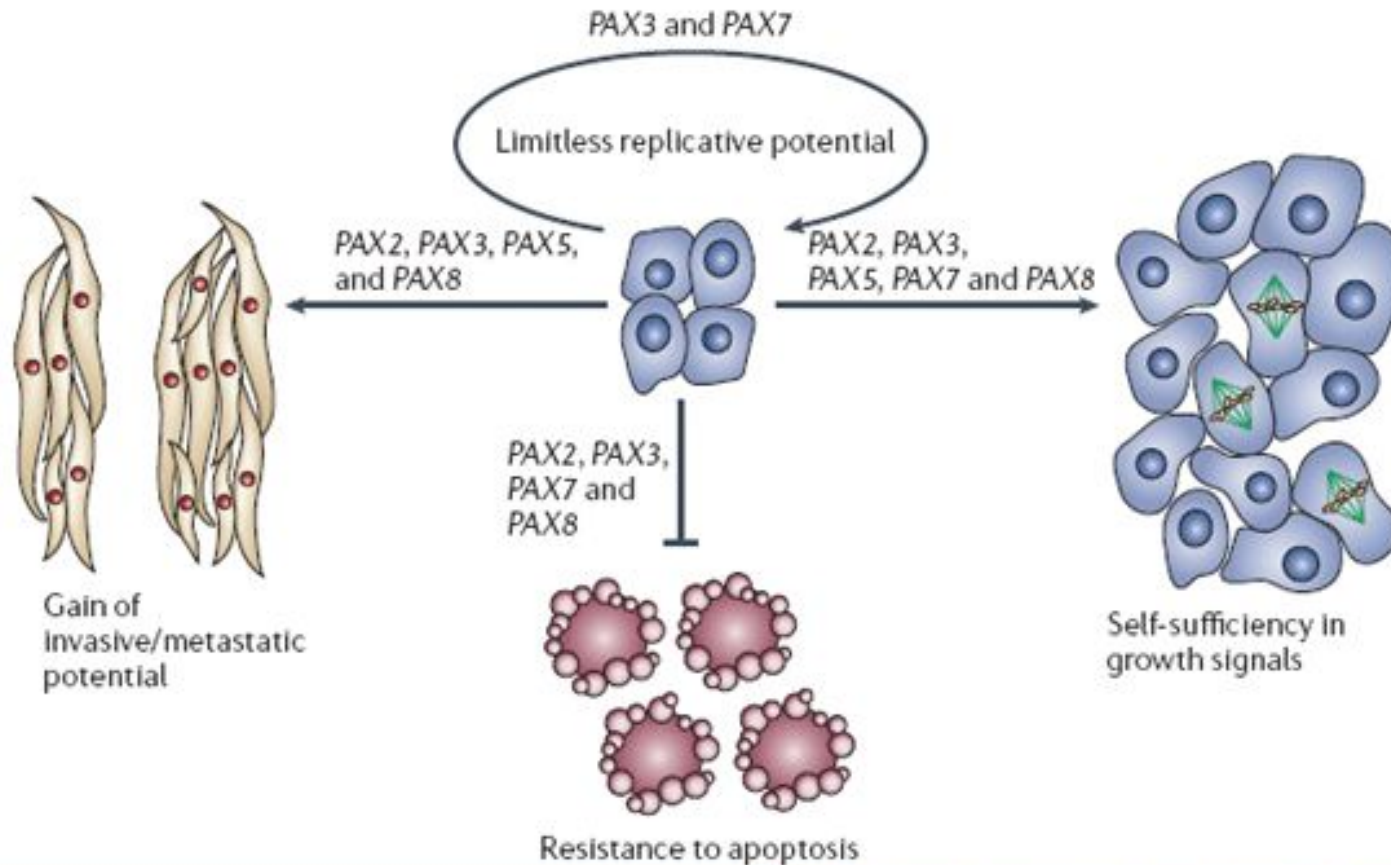
Ген *Rax2* млекопитающих гомологичен гену дрозофилы *eyeless* и запускает программу формирования глаза.



Формирование глаза дрозофилы в атипичных местах под действием трансгена *Rax2* мыши:

1 - на лапе; 2 - на антенне

Участие PAX-генов в различных метаболических процессах



Патологии у взрослых организмов, вызванные мутациями в Рах-генах

**Мутации в гене Рах2 - колобома-ренальный синдром
(патология почек)**

**Мутации в гене Рах3 - синдром Ваарденбурга
(смещение латерального угла
глаз, широкая переносица,
пигментные аномалии кожи)**

Мутации в гене Рах5 – рак молочной железы

Мутации в гене Рах6 - глазные патологии

Мутации в гене Рах7 – альвеолярная рабдомиосаркомы;

**Мутации в гене РАХ8 - отсутствие или эктопия
щитовидной железы.**

Клеточная гибель

Виды клеточной гибели

- 1. Апоптоз**
- 2. Некроз/некроптоз**
- 3. Нетоз**
- 4. Аутофагия**
- 5. Клеточный каннибализм или энтоз**
- 6. Митотическая катастрофа**
- 7. Пироптоз**
- 8. Корнификация**
- 9. Партанотоз**

НЕКРОЗ vs. АПОПТОЗ

Некроз

- Клетка опухает
- Цитолемма первично поражается
- АТФ <5%
- Лизис клетки очень быстрый и выходящий материал провоспалительный.
- ДНК редко фрагментируется
- Время: 30 мин
- Процесс пассивный

Апоптоз

- Клетка сморщивается
- Цитолемма поражается в последнюю очередь
- АТФ >10-15%
- Апоптичные тела фагоцитируются (аккуратная смерть)
- Фрагментация ДНК
- Время: 24-72 ч
- Процесс активный

АПОПТОЗ ПОДДЕРЖИВАЕТ БАЛАНС КЛЕТОЧНОЙ ПОПУЛЯЦИИ

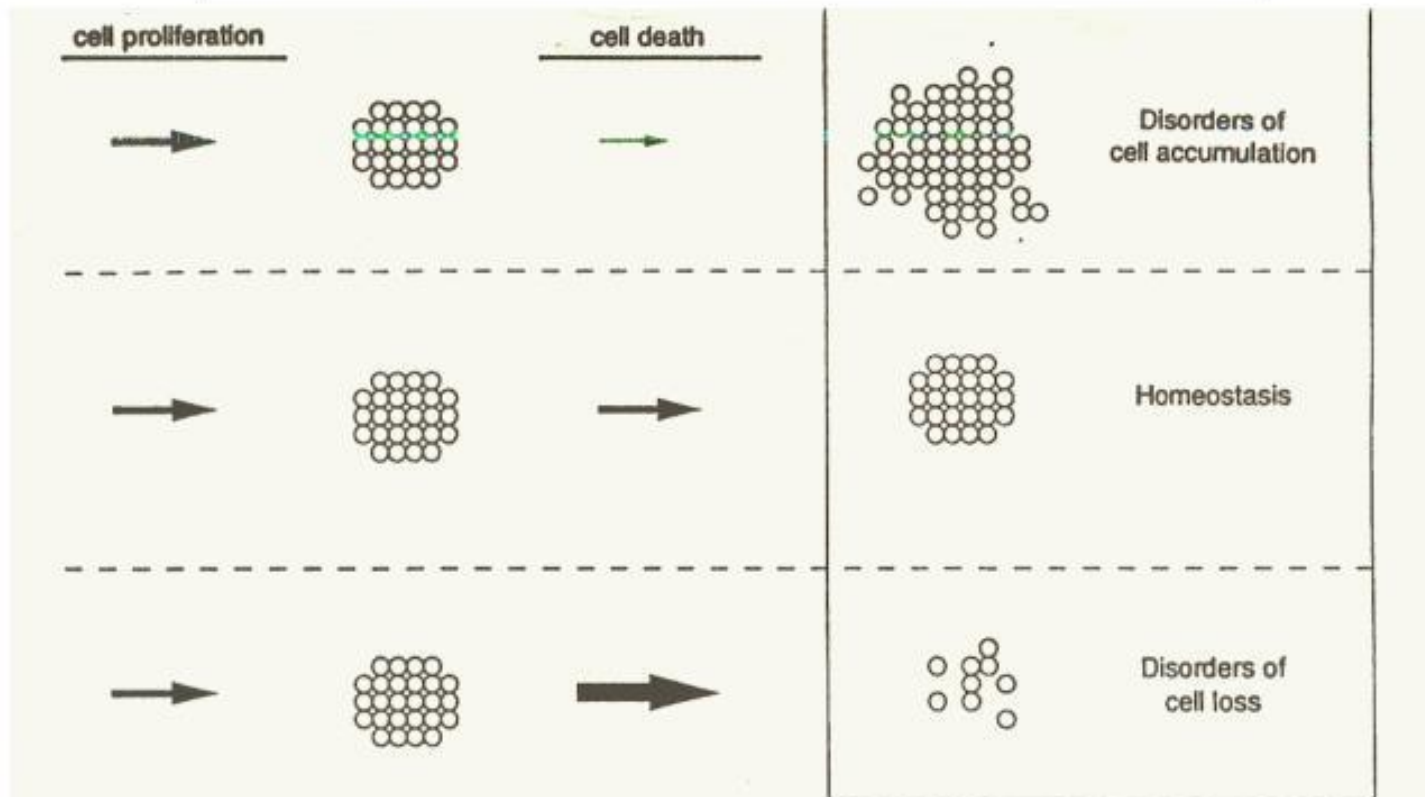
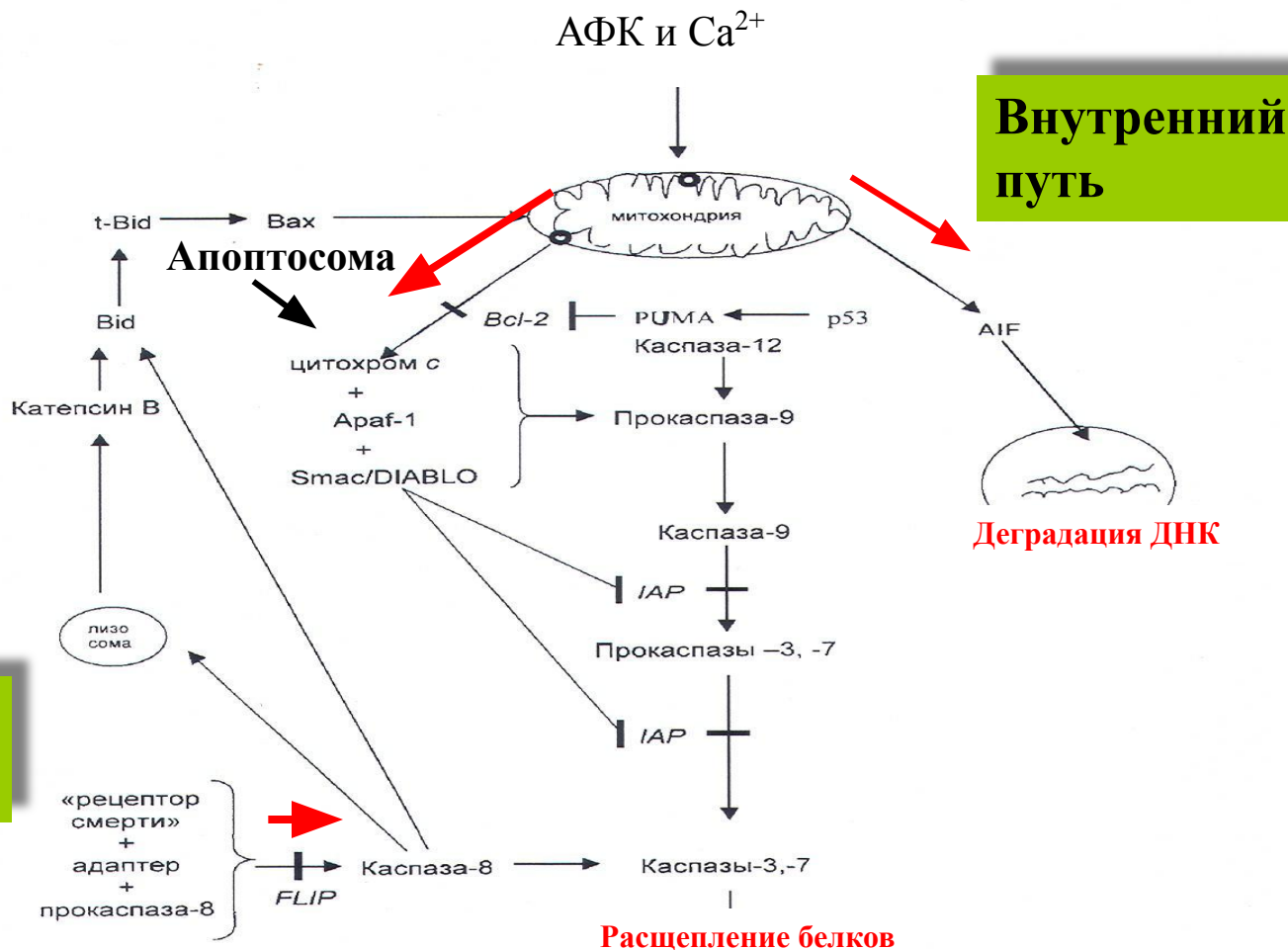


Fig. 1. The effect of different rates of cell death on homeostasis. In mature organisms, cell number is controlled as a result of the net effects of cell proliferation and cell death. Here, the rates of cell proliferation and cell death are indicated by the size of the arrows. In the absence of compensatory changes in the rate of cell proliferation, changes in the rate of cell death can result in either cell accumulation or cell loss.

Молекулярные механизмы апоптоза



**Внешний
путь**

**Внутренний
путь**

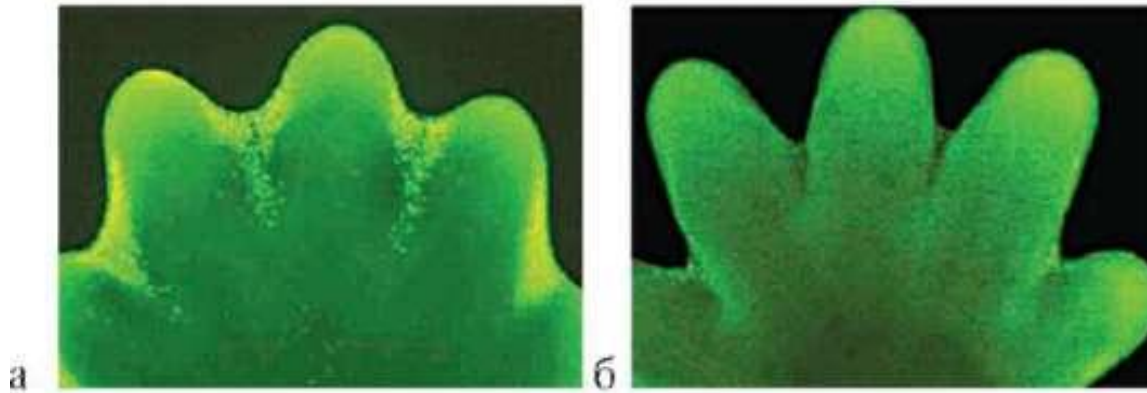
Внутренний путь: АФК и Ca²⁺ открывают митохондриальные поры, выход в цитоплазму цитохрома С и АИФ. АФК - активация каспазы 9, а затем и др., АИФ – деградация ДНК. IAP – ингибитор апоптоза. Bcl2 – антиапоптотический белок. Вах – проапоптотический. p53 активирует PUMA, который связывается с Bcl2. NO – модификация (нитрозилирование) каспаз

Внешний путь: Каспаза 8 активируется «рецептором смерти» после соединения последнего с лигандом.

Факторы регуляции апоптоза в организме

Активаторы апоптоза	Ингибиторы апоптоза
Нейромедиаторы	Факторы роста
глутамат	Половые гормоны
допамин	Ингибиторы
Глюкокортикоиды	протеиназ
Этанол	Вирус герпеса
Оксиданты, свобод- ные радикалы	Стимуляторы канцерогенеза
Радиация	Ионы цинка
Тепловой шок	

Роль апоптоза при развитии конечностей



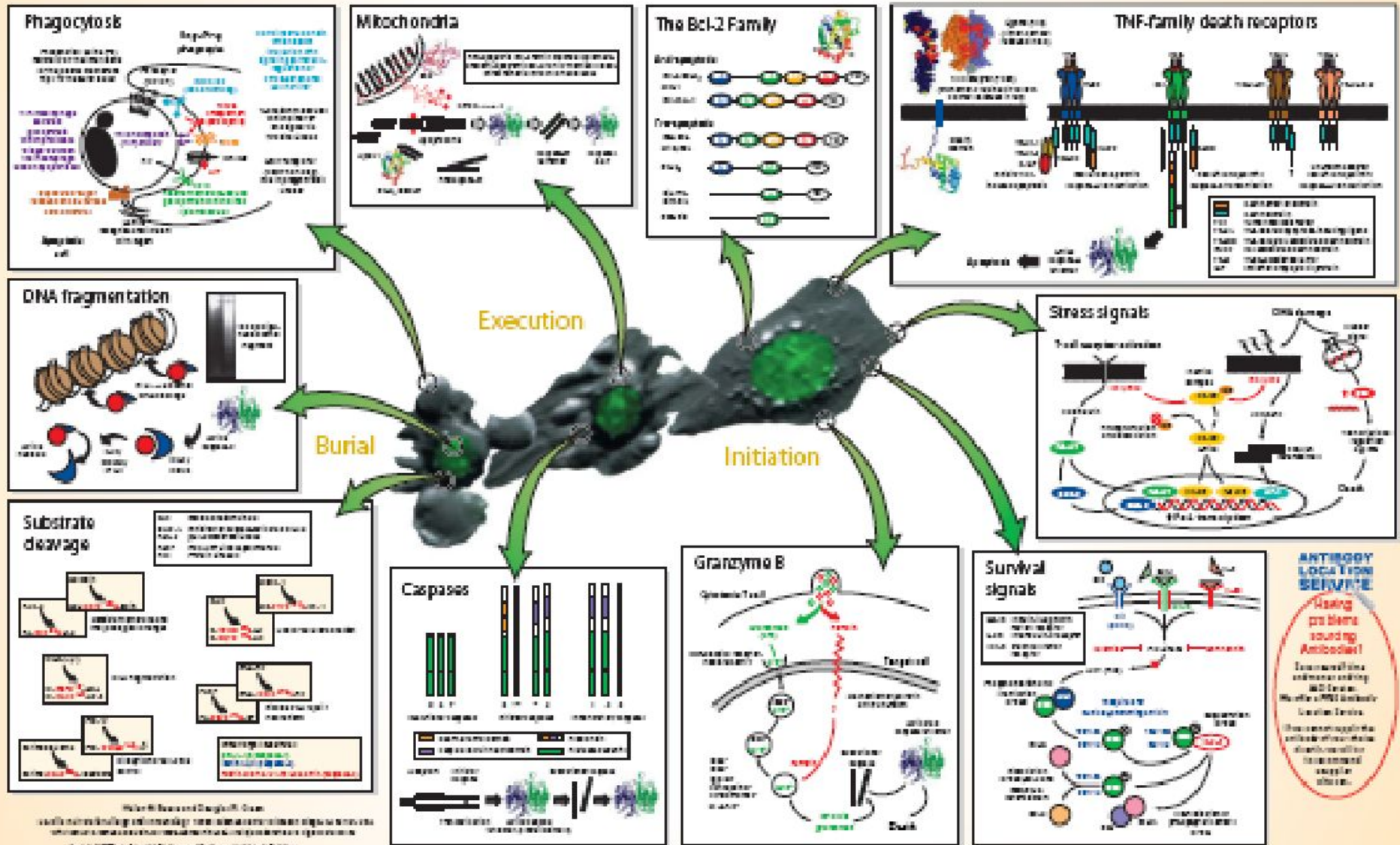
Апоптоз во время нормального развития конечности мыши: а - клетки, подвергающиеся апоптозу, мечены желтым; б - та же конечность через 1 сут



Полидактилия кисти и стопы у человека

Три категории апоптоза при развитии:

- 1) Морфогенетический апоптоз:** разрушение различных тканевых зачатков (напр., разрушение клеток в межпальцевых промежутках; гибель клеток приводит к разрушению избыточного эпителия при слиянии небных отростков, когда формируется твердое небо).
- 2) Гистогенетический апоптоз** происходит при дифференцировке тканей и органов, что наблюдается, напр., при дифференцировке половых органов из тканевых зачатков (гормон клеток Сертоли у мужчин вызывает регрессию протоков Мюллера).
- 3) Филогенетический апоптоз:** удаление рудиментарных структур у эмбриона, напр., пронефроса.



ANTIBODY LOCAL VENDOR SERVICE
Using pro-B cells sourcing Antibodies!
Discover all the advantages of using pro-B cells for antibody production. Contact us today for more information.

Патологии, связанные с модуляцией апоптоза во взрослом организме

Группа заболеваний	Примеры заболеваний
<i>Заболевания, связанные с ослаблением апоптоза</i>	
Аутоиммунные процессы	Семейный аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, связанный с дефицитом Fas Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Бехчета
Злокачественные опухоли	Лимфома Беркитта Лейкозы и солидные опухоли
<i>Заболевания, связанные с усилением апоптоза</i>	
Врожденные аномалии	Синдром Дауна и др.
Болезни крови (цитопении)	Миелодисплазии; анемии: апластическая, Fe-, фолат, B12-дефицитная; тромбоцитопения, болезнь Кастлемана
Инфекционные (бактериальные) заболевания	Различные инфекционные процессы, сепсис
Вирусные инфекции	Различные вирусные заболевания, в том числе СПИД
Дистрофические заболевания нервной системы	Боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера, спинальная мышечная атрофия
Другие заболевания	Инфаркт миокарда Токсические гепатиты

АУТОФАГИЯ

Процесс, при котором внутренние компоненты клетки доставляются внутрь её лизосом или вакуолей и подвергаются в них деградации.
(Нобелевская премия 2016 года)

3 типа аутофагии:

а) **микроаутофагия** – макромолекулы и обломки клеточных мембран захватываются лизосомой (переваривание белков при нехватке энергии или строительного материала, например, при голодании).

б) **макроаутофагия** - участок цитоплазмы с органоидами окружается двухмембранным компартментом (аутофагосома). Аутофагосомы соединяются с лизосомами, образуя аутофаголизосомы.

в) **шапероновая аутофагия** - направленный транспорт частично денатурировавших белков из цитоплазмы сквозь мембрану лизосомы в её полость, где они перевариваются. Индуцируется стрессом и осуществляется с участием белков-шаперонов.

Аутофагия и гены

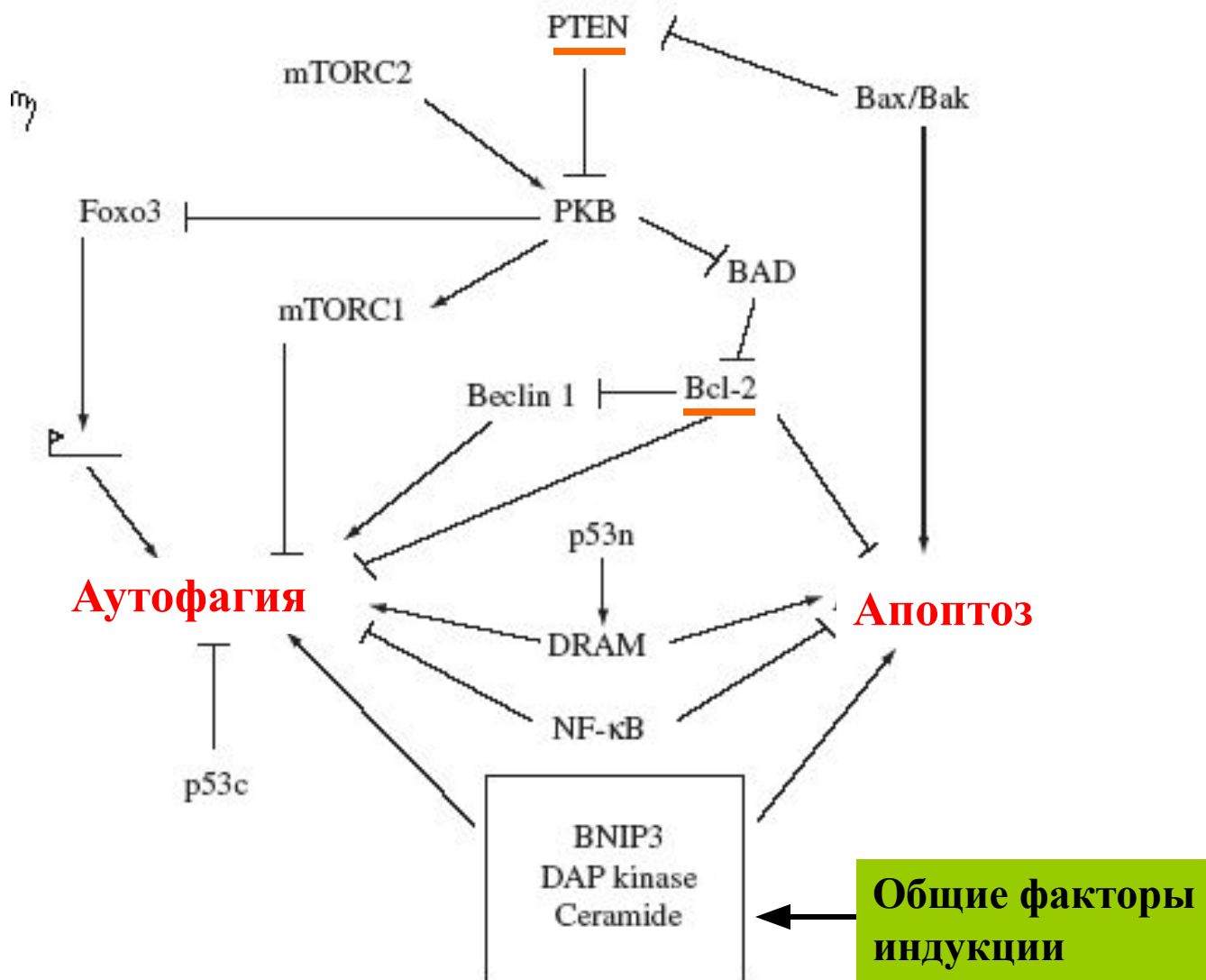
Онкогены – ингибиторы аутофагии
(Bcl-2, PI3K, Akt1 и др.)

Гены супрессоры опухоли – активаторы аутофагии (DAPK1, PTEN, Beclin 1, Atg4, 5 и др.)

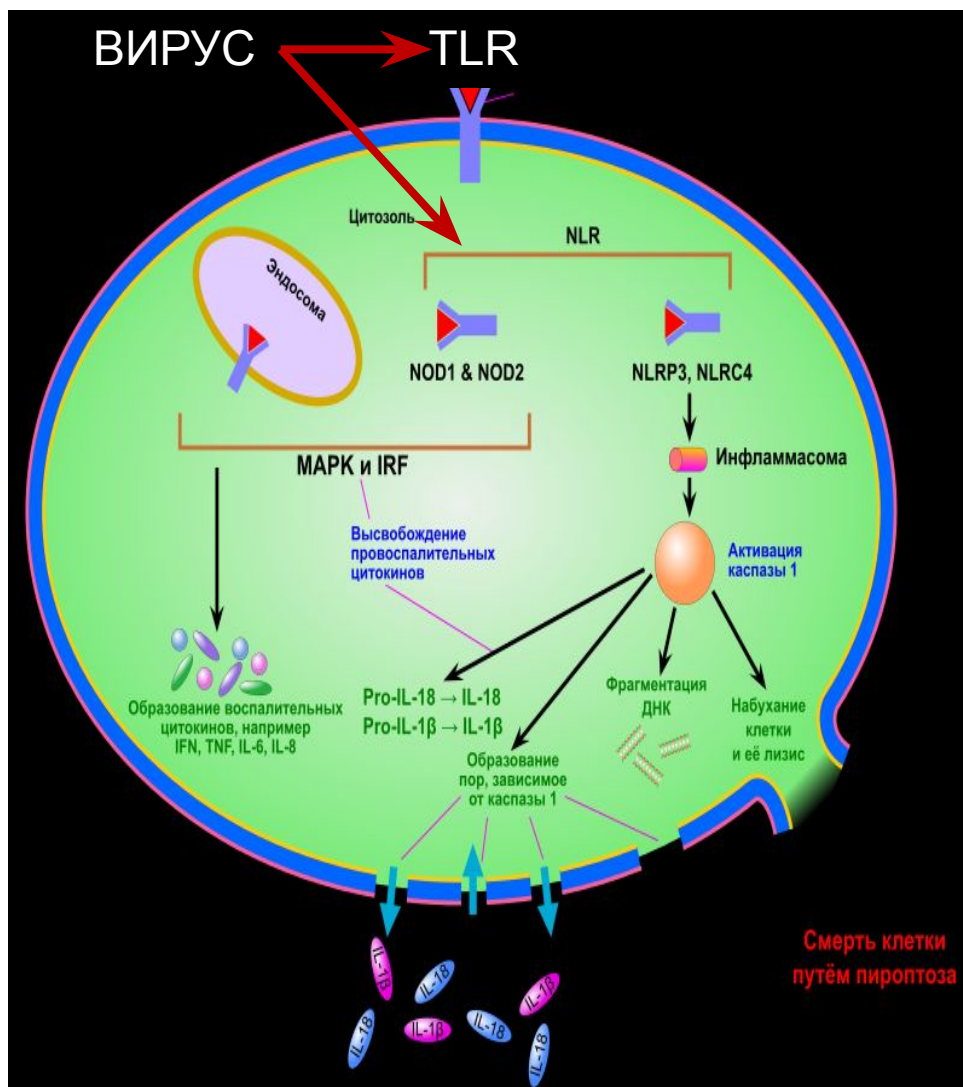
Двойственная роль p53:

- в ядре продукт гена p53 индуцирует аутофагию
- в цитоплазме продукт гена p53 подавляет аутофагию

Взаимосвязь метаболических путей апоптоза и аутофагии

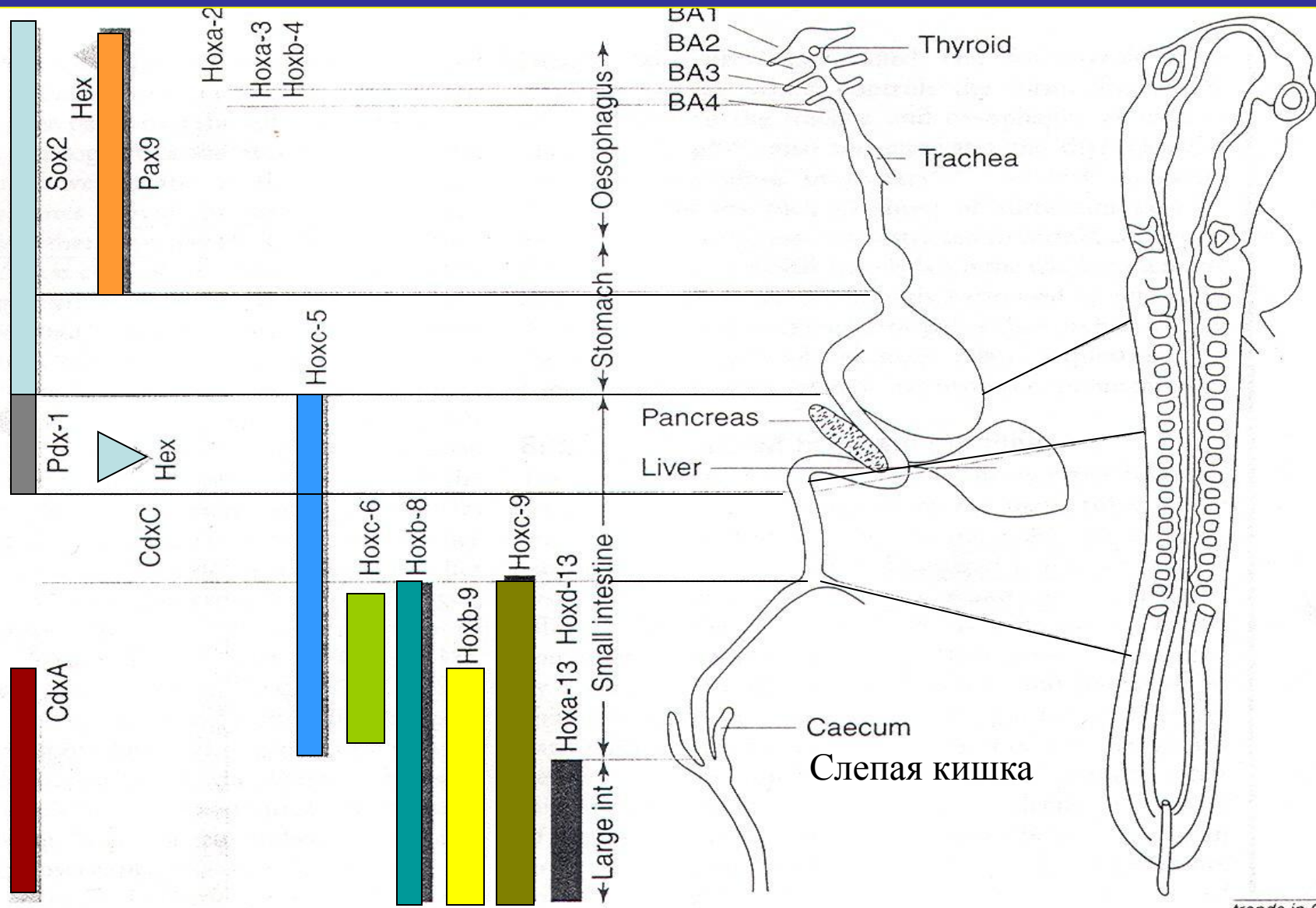


Пироптоз - защитный механизм врождённого иммунитета, ограничивающим размножение внутриклеточных патогенов

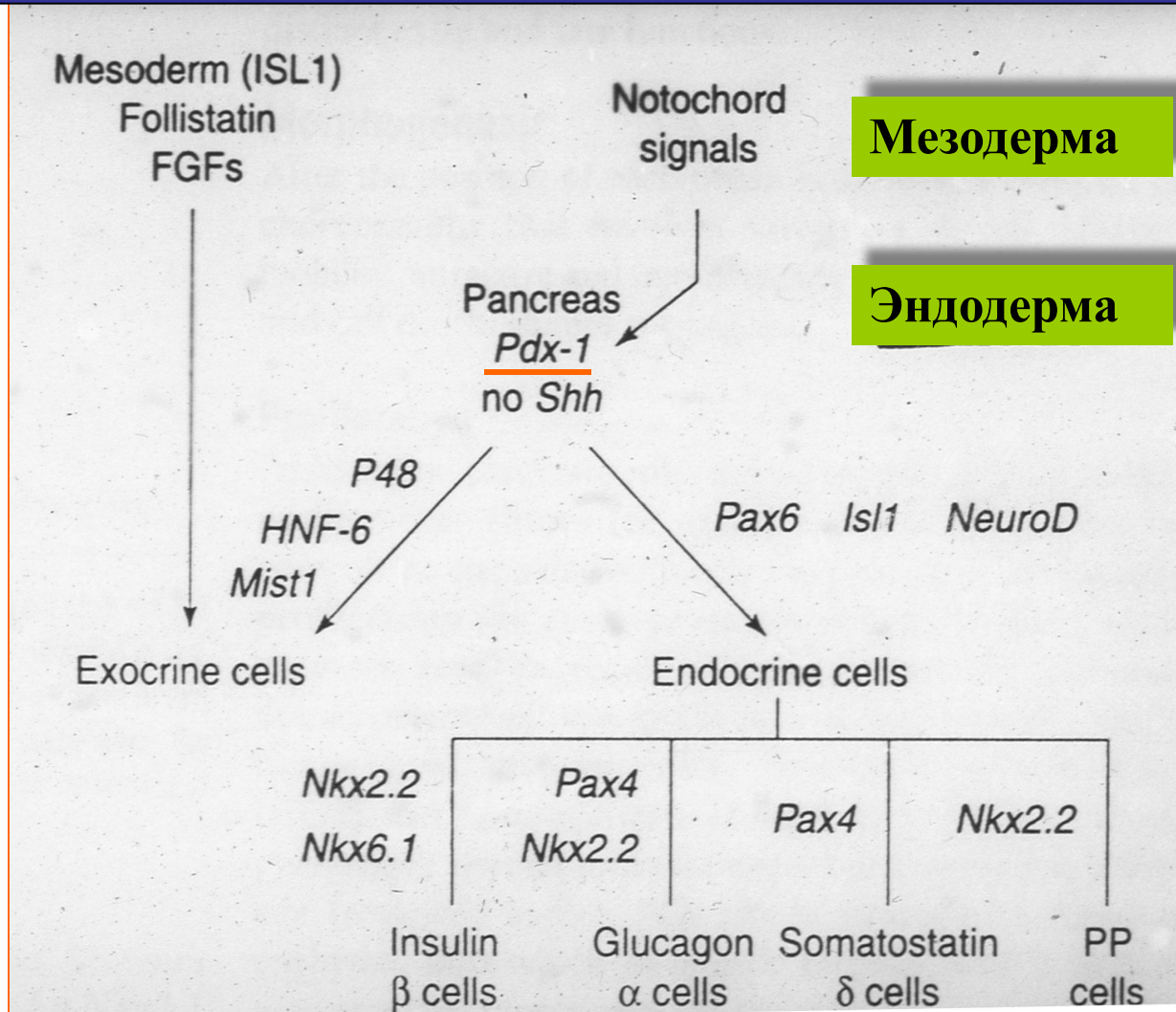


Региональная экспрессия факторов транскрипции при дифференцировке энтодермы у курицы

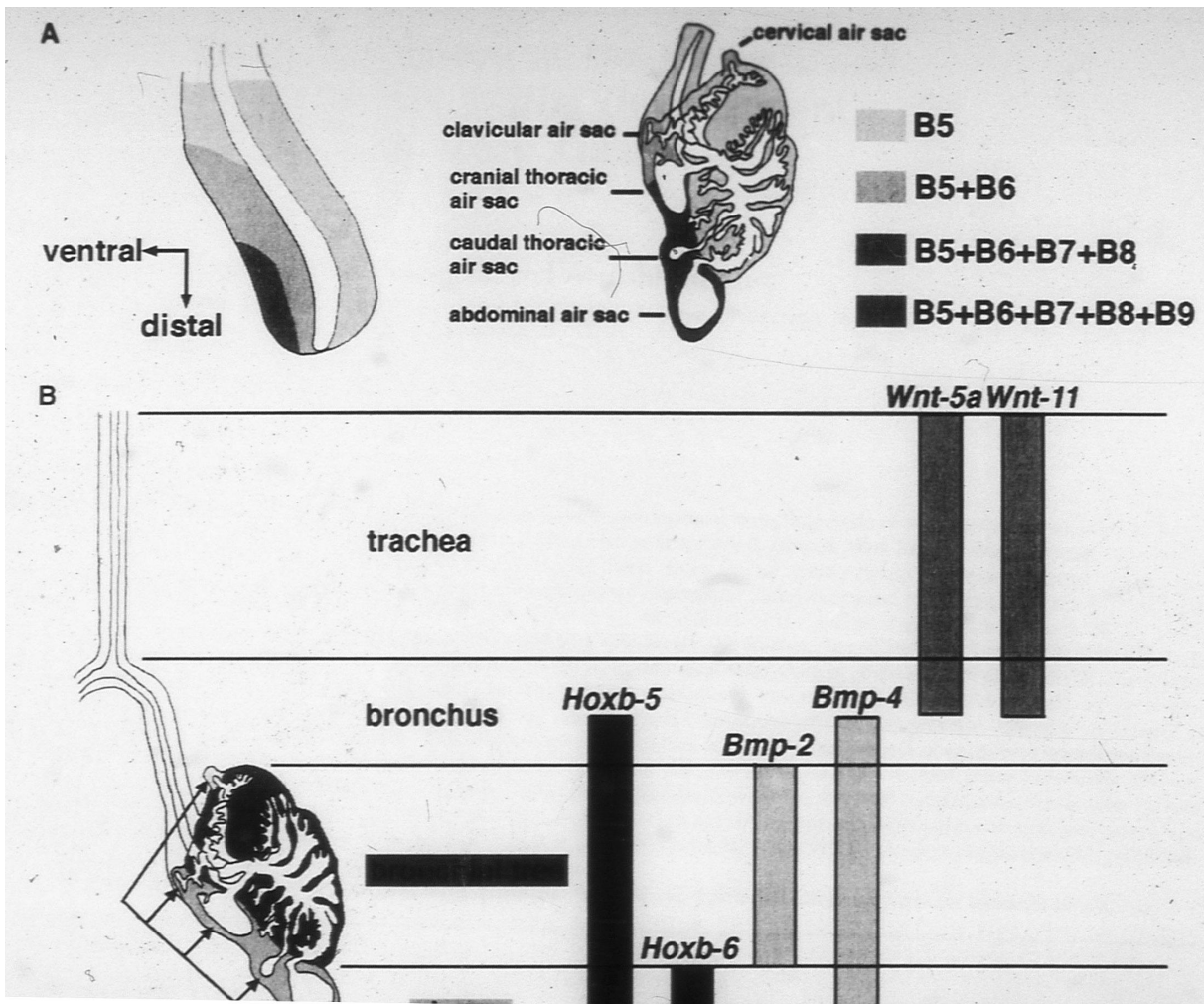
Начало
- фактор
транскрипции
GATA-4
и
факторы
роста
Vmp2, 4,
5, 7.



Молекулярный контроль выбора клетками пути дифференцировки в панкреатической железе

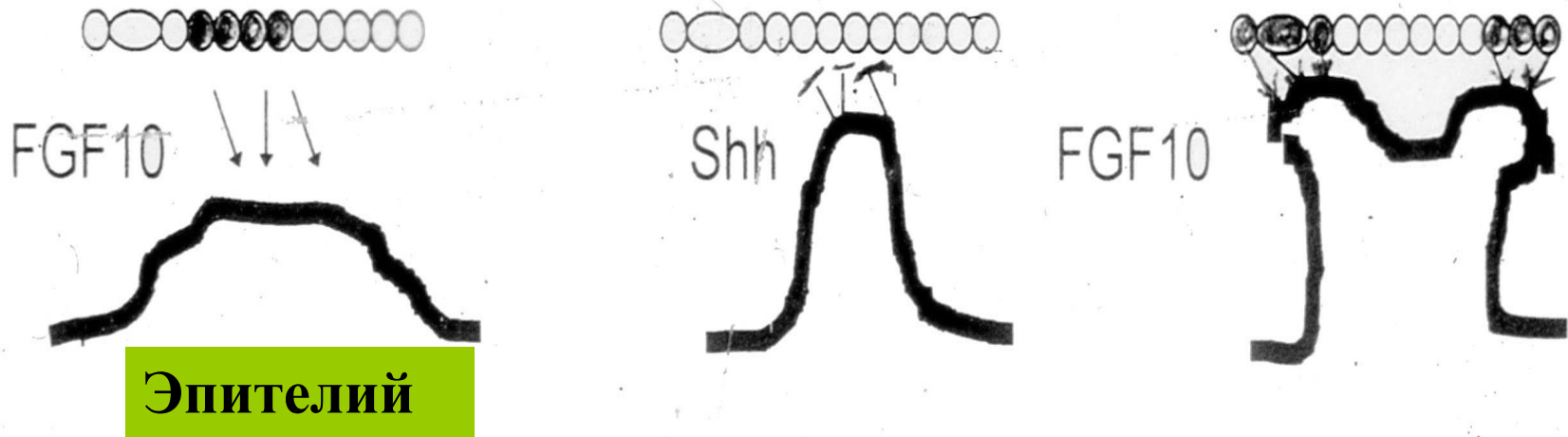


Координированная экспрессия генов семейства *Hox* при развитии респираторной системы кур



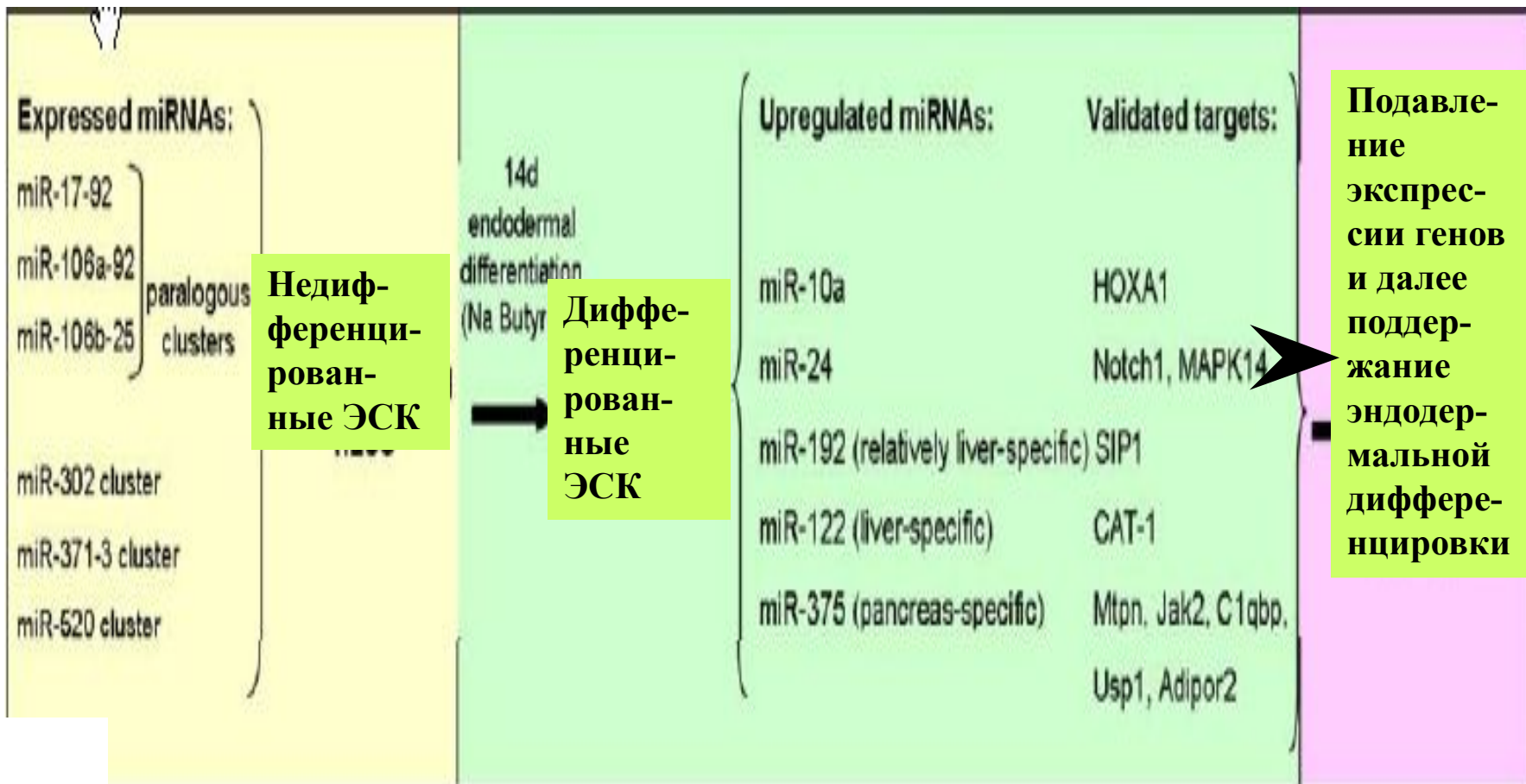
Генетический контроль разветвленного морфогенеза

Мезенхима



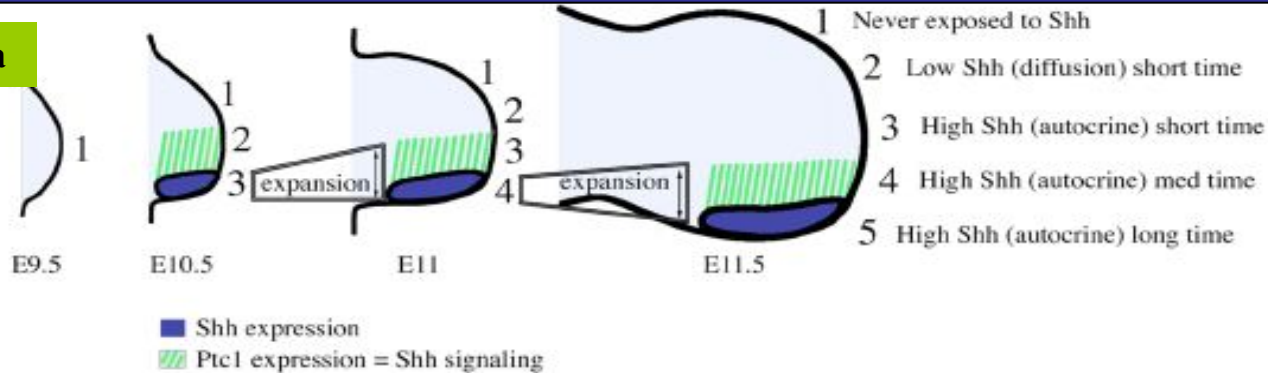
Конечные бронхиолы у человека соответствуют 16-й генерации

Участие микроРНК в эндодермальной дифференцировке ЭСК

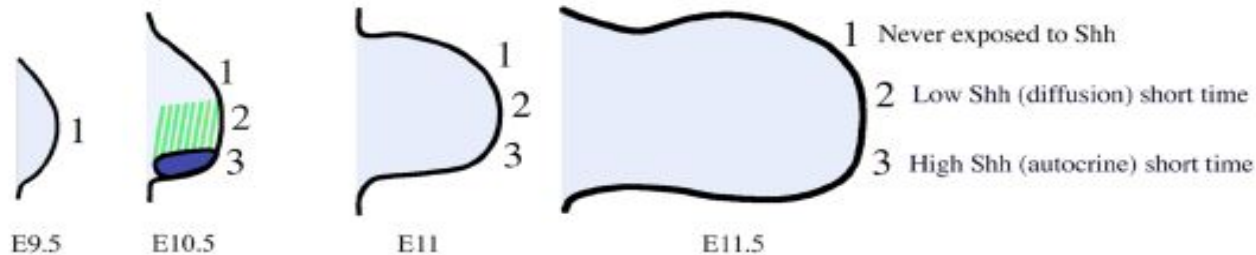


Спецификация пальцев из почки конечности мышцы под действием морфогена Shh и его мишени Ptc1

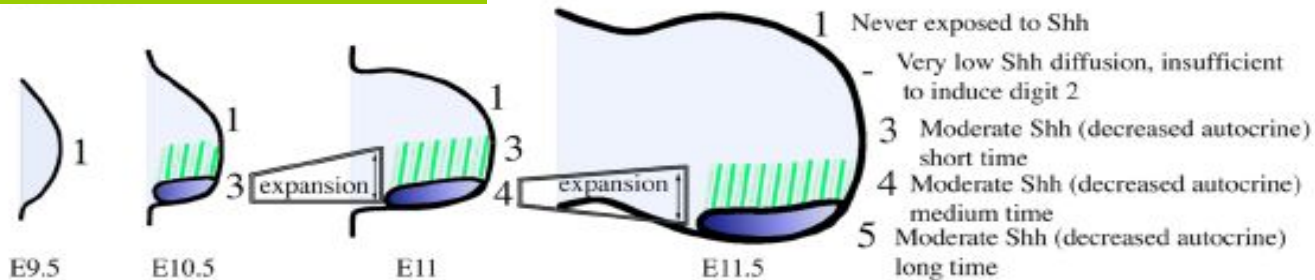
Норма



Кондиционный нокаут гена Shh на стадии E11

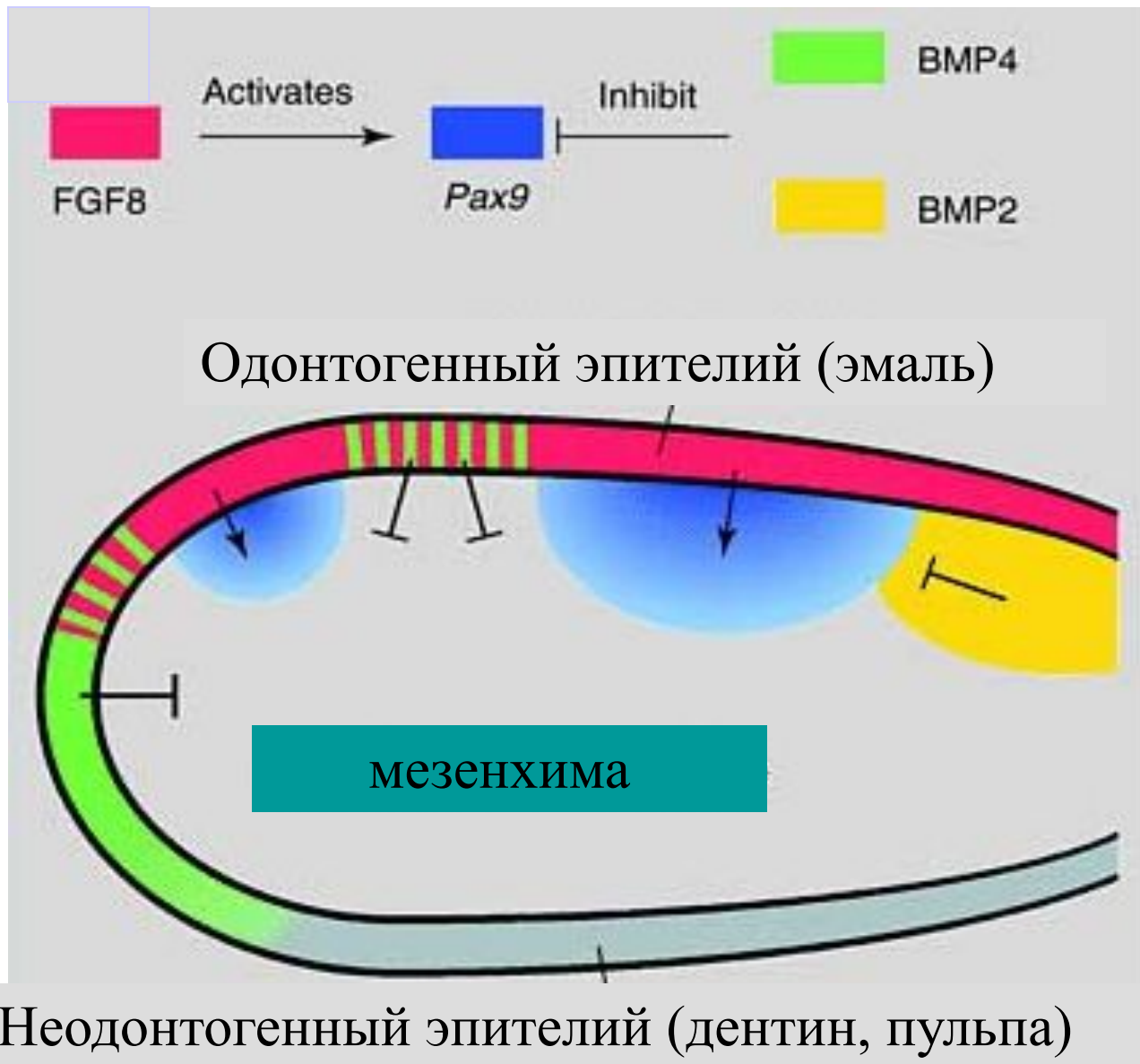


Ослабление экспрессии гена Shh



Морфогенез зубов

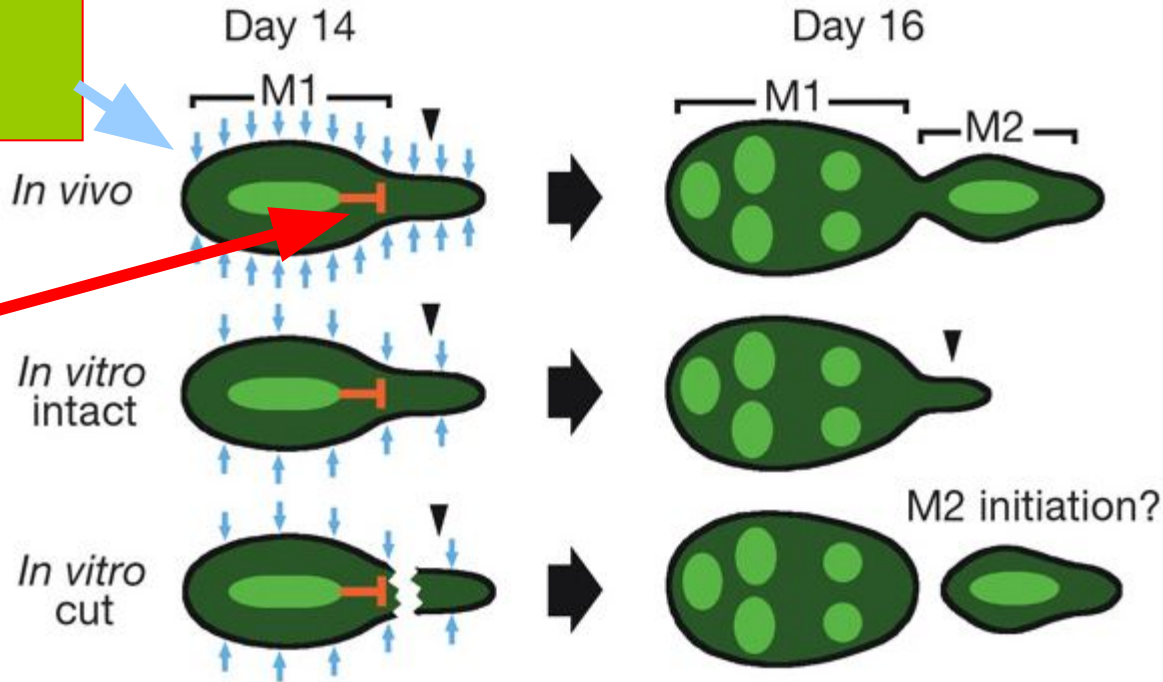
Иници-
ация:
Pitx-2,
Shh,
Wnt



Механизм регуляции роста коренных зубов

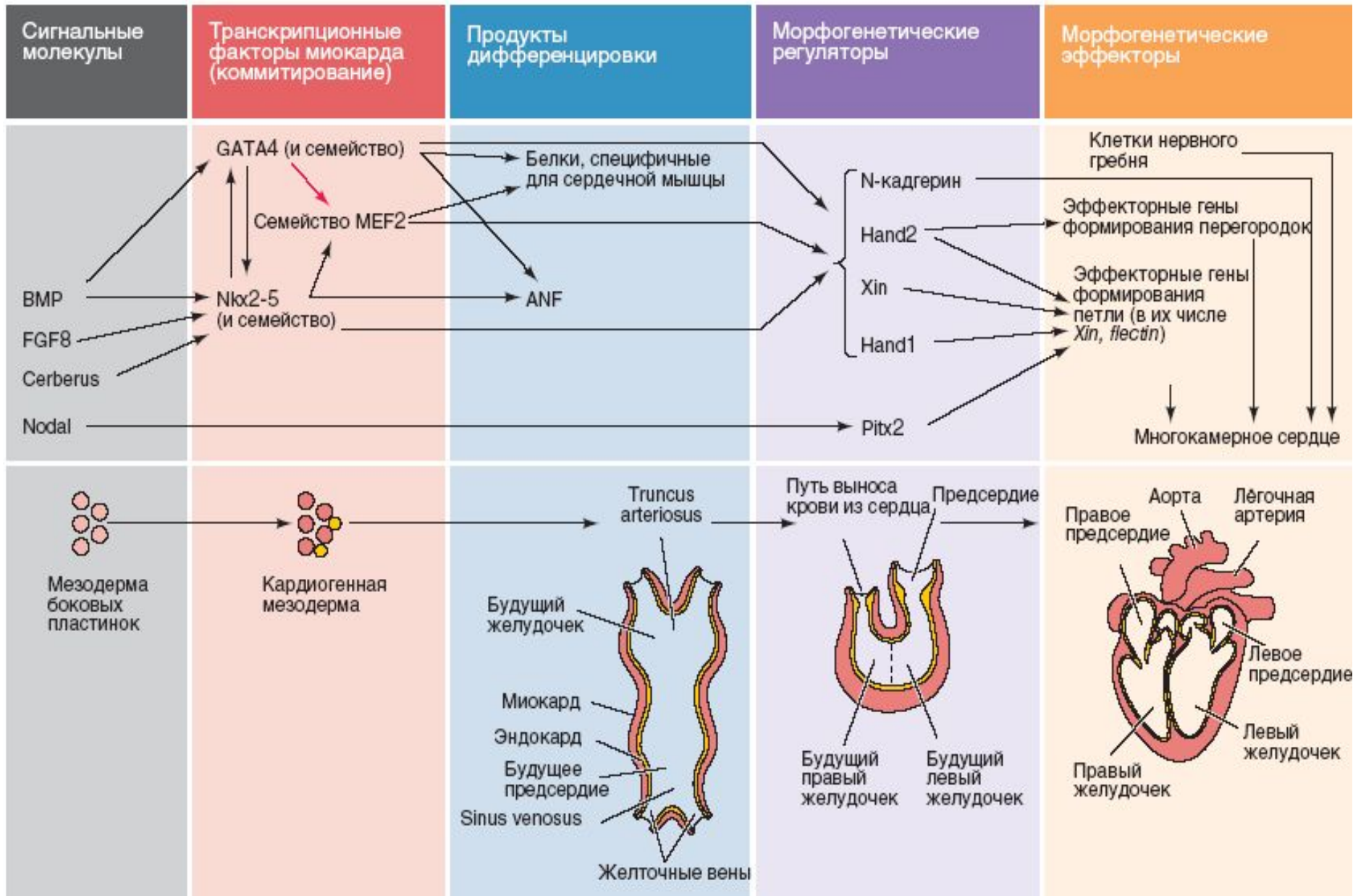
Сигналы из мезенхимы челюсти (активатор)

Сигнал из первого моляра (ингибитор)

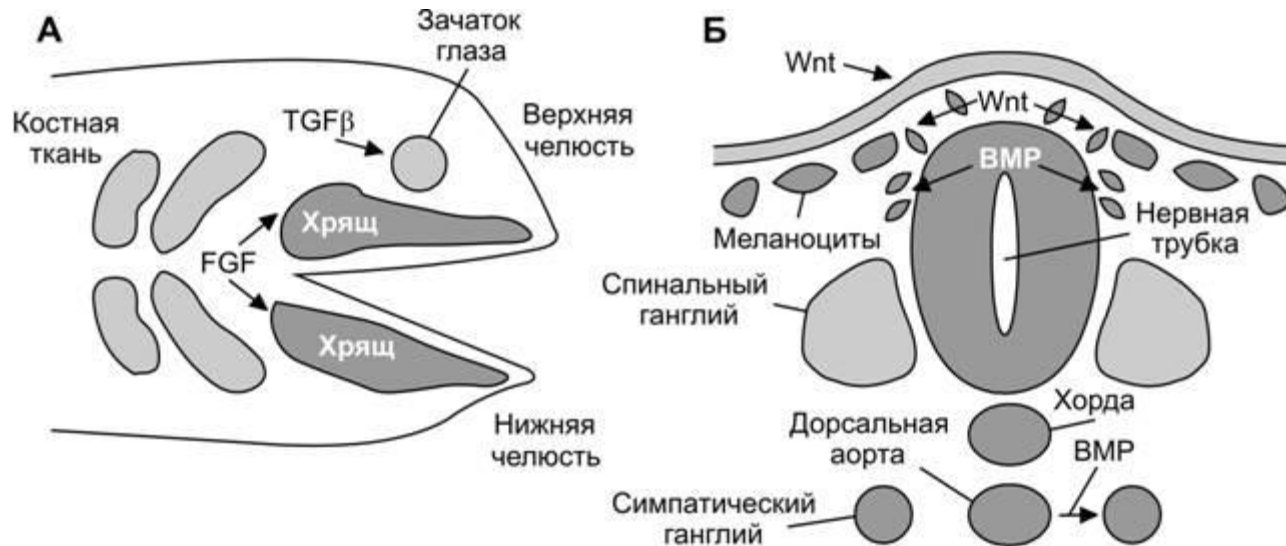


Bmp, Fgf и Wnt/катенин – сигнальные пути из мезенхимы

Морфогенез сердца

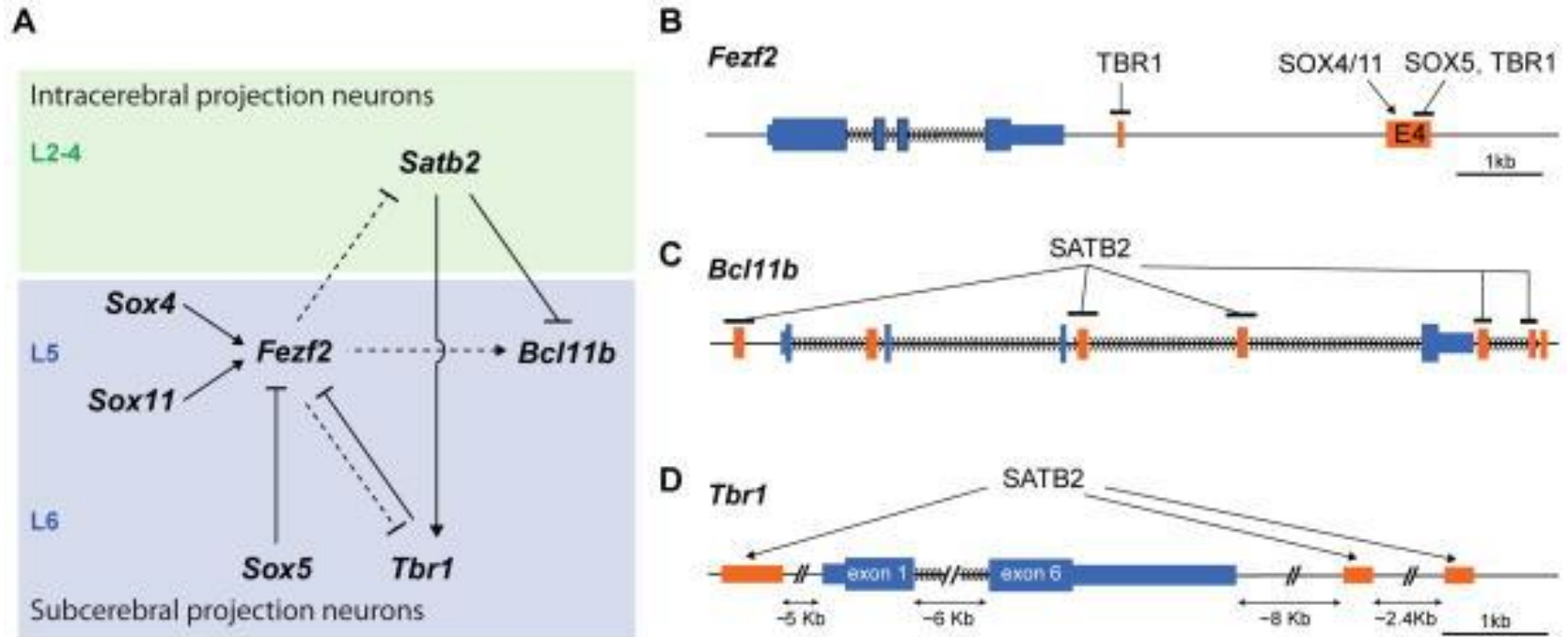


Участие сигнальных молекул в регуляции дифференцировки клеток нервного гребня



Клетки нервного гребня по-разному отвечают на действие одних и тех же сигналов из этих семейств, что зависит от конкретной стадии дифференцировки клеток. А. Клетки нервного гребня образуют структуры лицевого скелета. В этой области молекулярные сигналы TGFb и FGF определяют соответственно развитие глаза и лицевого скелета. Б. В области тела дифференцировку клеток нервного гребня направляют факторы из семейств Wnt и BMP. Действуя на начальных стадиях, сигналы Wnt из ненервной эктодермы индуцируют дифференцировку нервного гребня, а на последующих стадиях эти же факторы поддерживают спецификацию чувствительных нейронов и пигментных клеток. Представители семейства TGFb молекулярные сигналы BMP, продуцируемые клетками дорсальной аорты, контролируют дифференцировку симпатических нейронов.

Transcriptional regulatory networks controlling specification and differentiation of cortical projection neurons



(A) Key transcription factors (TFs) involved in neurogenesis and cell type specification. Solid lines indicate direct activation or repression of a downstream target by the upstream TF indicated. Dashed arrows indicate regulation by unknown mechanisms. Orange arrows indicate indirect results of the effects of the TFs indicated. (B–D) Models for the regulation of the transcription of *Fezf2*, *Bcl11b* and *Tbr1* during cell type specification. (B) Regulation of *Fezf2* transcription. SOX4 and SOX11 activate *Fezf2* transcription while SOX5 suppresses this expression by competing for the E4 enhancer. TBR1 suppresses *Fezf2* expression by binding to another CRE. (C) SATB2 represses *Bcl11b* expression by binding to MAR (matrix attachment regions) sequences (orange boxes). (D) SATB2 induces the expression of *Tbr1* by binding to three MAR sequences

Метаболические пути ремоделирования актинового цитоскелета



Поддержание и адаптация формы клетки ко внешним воздействиям, экзо- и эндоцитоз, обеспечение движения клетки как целого, активный внутриклеточный транспорт и клеточное деление.

Путь Rho-ROCK – пролиферация и механотрансдукция

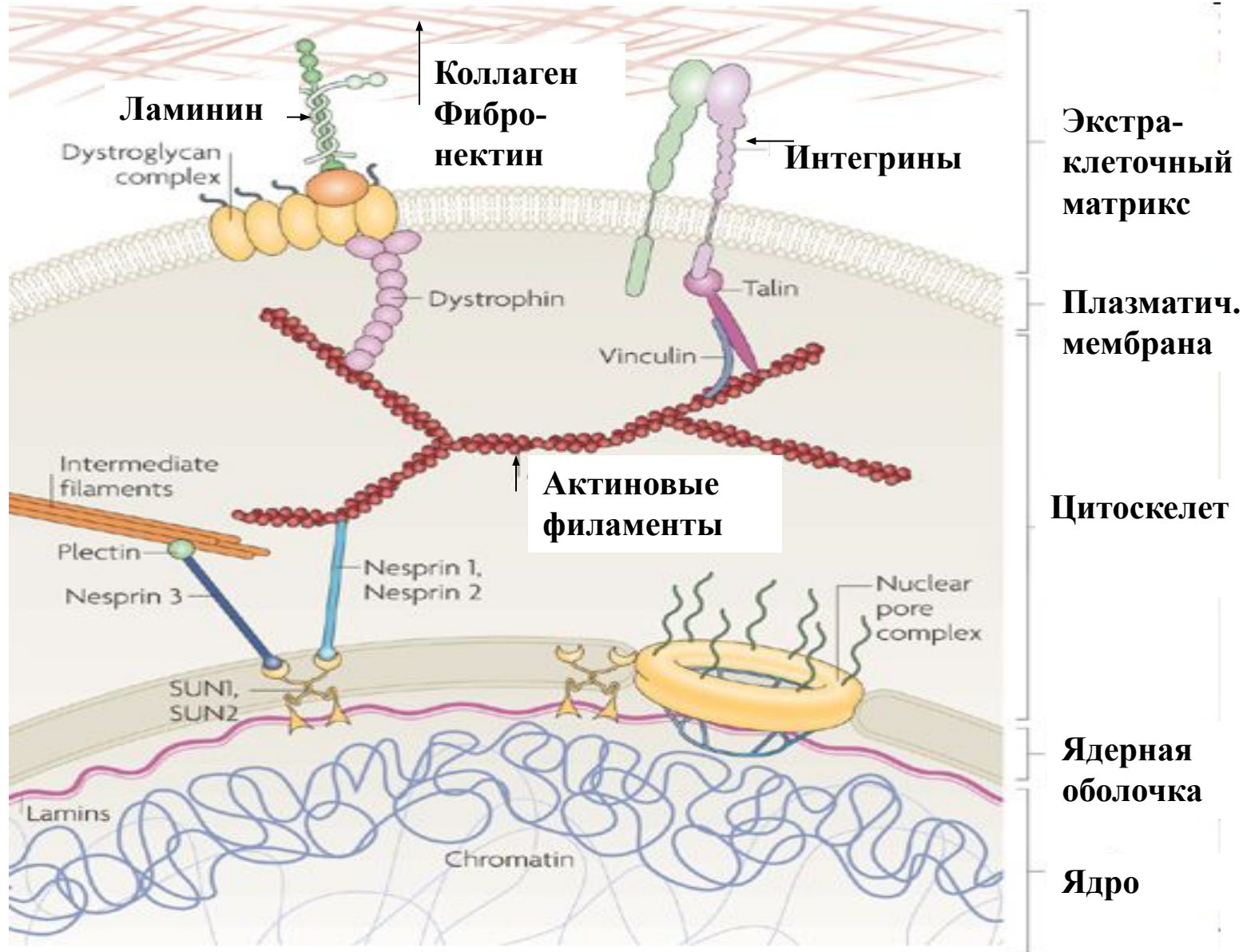
Механотрансдукция — конверсия механических сигналов во внутриклеточные биохимические каскады, изменяющие экспрессию генов, активность ферментов и функции клеток. Существенная роль в осуществлении М. отводится ГТФазе RhoA и ее эффектору киназе ROCKII.

М. может модулировать разнообразные функции, такие как белковый синтез, секрецию, адгезию, миграцию, пролиферацию, жизнеспособность и апоптоз, играет критическую роль в поддержании многих тканей, подвергающихся механическим воздействиям, таких как мышцы, кости, хрящи и кровеносные сосуды.

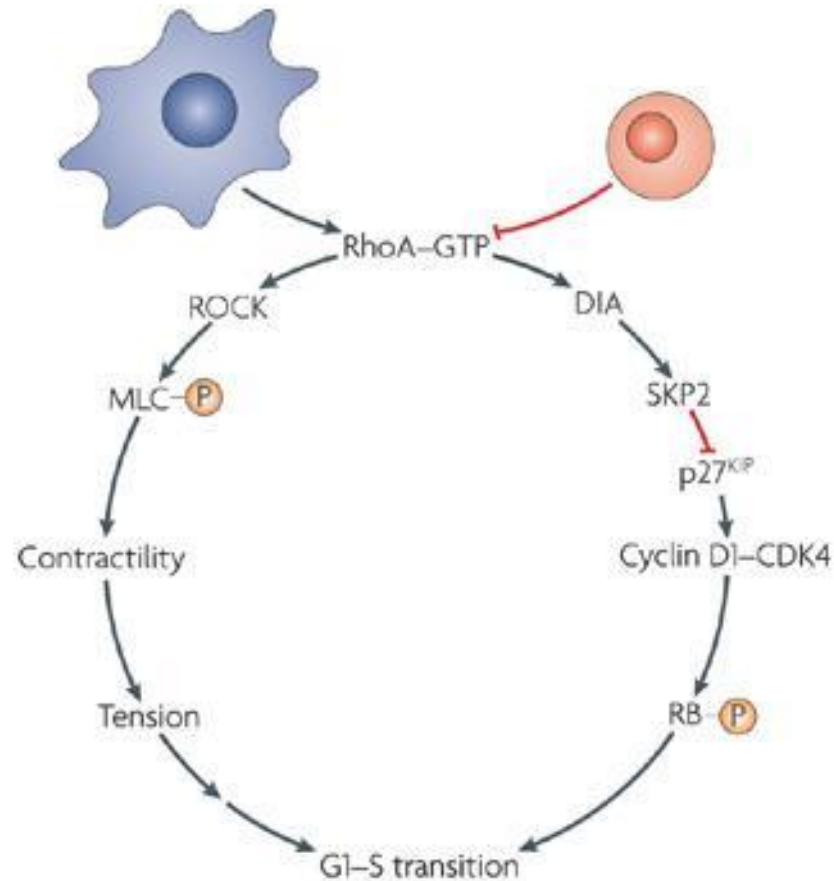
Механотрансдукция

- Внешние механические силы передаются через экстраклеточный матрикс (**ламнин, коллаген, фибронектин**), который физически связан с цитоскелетом (взаимодействие с актином через **интегрины, талин, винкулин**)
- Цитоскелет связан с ядерной мембраной через белки **несприны**.

Механизм механотрансдукции



Влияние клеточной формы на пролиферацию с участием пути Rho-ROCK



Антерио-постериорное паттернирование в энтодерме с участием ретиноевой кислоты (RA) и FGFs

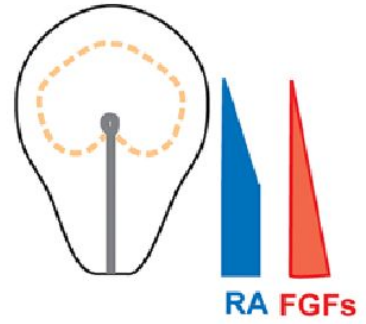
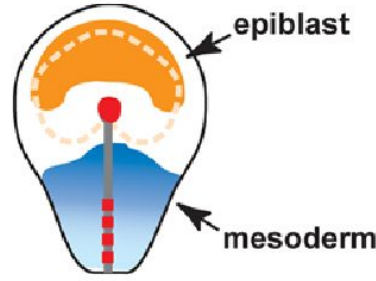
Expression pattern

AP patterning activity

- Raldh2
- Cyp26A1
- Cyp26B1
- FGF4

Gastrulation (HH4)

Gastrulation (HH4)



Somitogenesis (HH10)

Somitogenesis (HH10)

