Золотов Георгий Александрович[1], Хамидова Ситора Алишер кизи[2], Лященко Ольга Игоревна[3], Смирнова Светлана Николаевна[4], Жукова Анна Александровна[5]

1. студент 3 курса Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО КФУ имени В.И. Вернадского, г. Симферополь
2. студентка 4 курса Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО КФУ имени В.И. Вернадского, г. Симферополь
3. к.мед.н., доцент кафедры биологии медицинской Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО КФУ имени В.И. Вернадского, г. Симферополь
4. к.б.н., доцент кафедры биологии медицинской Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО КФУ имени В.И. Вернадского, г. Симферополь
5. к.б.н., ассистент кафедры биологии медицинской Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО КФУ имени В.И. Вернадского, г. Симферополь

Золотов Георгий Александрович

Генный контроль эмбриогенеза

Аннотация. В процессе эмбриогенеза клетки не только активно перемещаются, но и «узнают» друг друга, т. е. образуют скопления и пласты только с определенными клетками. Очевидно, что генетический контроль развития существует. Однако, каким же образом гены определяют процесс развития? Это центральный и очень сложный вопрос, к которому ученые начинают подходить, но для всеобъемлющего и убедительного ответа на него данных явно недостаточно. В нашей статье мы постарались дать обзор литературы по данному вопросу и осветить современное состояние проблемы.

Ключевые слова: генный контроль, эмбриогенез, мутации, гормоны

Эдвард Б. Льюис, Кристиан Нюссляйн-Вольхарт и Эрик Ф. Висхаус были названы лауреатами Нобелевской премии по физиологии и медицине 1995 года за открытие генетического контроля эмбрионального развития.

Льюис, Нюссляйн-Вольхарт и Висхаус смогли идентифицировать, локализовать и классифицировать небольшую группу генов, ответственных за контроль раннего эмбрионального развития плодовой мушки Drosophila melanogaster. Было показано, что эта небольшая группа генов ответственна за определение плана строения тела и формирование сегментов тела в эмбриональной плодовой мушке.

Эдвард Б. Льюис родился 20 мая 1918 года в Уилкс-Барре, штат Пенсильвания. Он закончил среднюю школу Мейерса, а затем он получил степень бакалавра в области биостатистики в Университете Миннесоты в 1939 году, а затем и докторскую степень Калифорнийского технологического института в 1942 году. Он служил в ВВС США в течение трех лет в качестве метеоролога и океанографа. Льюис поступил на факультет Калифорнийского технологического института в 1946 году, в 1956 году он уже был назначен профессором биологии, а в 1966 году - профессором биологии в университете Томаса Ханта Моргана. В 1987 году он получил несколько премий, в том

числе Международную премию Фонда Гайднер в 1987 году, премию Вольфа в области медицины в 1989 году, премию Розеншталь в 1990 году, медицинскую исследовательскую премию Альберта Ласкера в 1991 году и приз Луизы Гросс Хорвиц в 1992 году. Большинство его исследований, которые получили известность, внесли большой вклад в развитие генетики развития. Он умер 21 июля 2004 года.

Кристиан Нюссляйн-Вольхарт родился 20 октября 1942 года в Магдебурге, Германия. Она получила несколько степеней по нескольким специальностям: биология, физика и химия в Университете им. Иоганна Вольфганга Гете в 1964 году. Затем диплом по биохимии в Университете Эберхарда Карлса в 1968 году. В 1973 году Нюссляйн-Вольхарт получила степень доктора философии в области биологии и генетики на базе Тюбингенского университета. Затем она провела свою первую независимую исследовательскую работу в Европейской лаборатории молекулярной биологии в Гейдельберге, Германия. Здесь она познакомилась с Эриком Ф. Висхаусом, который заканчивал обучение на биологическом факультете Гейдельбергского университета. Из-за их общей заинтересованности в Drosophila, Нюссляйн-Вольхарт и Висхаус решили работать вместе, чтобы выяснить механизмы генетического контроля эмбрионального развития, такую сложную задачу для двух новичков в области генетики развития.

Эрик Ф. Висхаус родился 8 июня 1947 года в Саут-Бенде, штат Индиана. Затем он поступил в Университет Нотр-Дама. На втором курсе в Нотр-Дам ему нужны были деньги, и он нашел работу, в качестве ассистента в лаборатории, занимающейся генетическими исследованиями на плодовых мушках, которой руководил профессор Харви Бендер. В лаборатории Бендера он встретил своих первых плодовых мушек и изучил основы генетики. Он получил диплом магистра с отличием со степенью бакалавра биологии в Университете Нотр-Дама в 1969 году и защитил докторскую диссертацию в Йельском университете в 1974 году. В его докторской диссертации рассматривалось использование генетических методов для обозначения потомства отдельных клеток у эмбрионов летающих животных.

В 1978 году Висхаус получил свою первую лабораторию молекулярной биологии в Гейдельберге. Это дало ему возможность поработать с Кристиан Нюссляйн-Вольхарт над задачей эмбриологического развития плодовых мушек. Затем он стал доцентом биологии в Принстонском университете в 1981 году, адъюнкт-профессором биологии в 1983 году и профессором Принстонского университета в 1987 году.

Нюссляйн-Вольхарт и Висхаус начали свои исследования в конце 1970-х годов. Пара хотела узнать, как недавно оплодотворенное яйцо дрозофилы превращалось в сегментированный эмбрион. Они решили использовать плод мухи Drosophila melanogaster в качестве своей экспериментальной системы из-за ее чрезвычайно быстрого эмбриологического развития. Фруктовая мушка нуждается только в девяти днях, чтобы пройти полное развитие, и у них есть только один набор генов, которые контролируют развитие, по сравнению с четырьмя наборами, которыми обладают люди. Их основная цель заключалась в выделении определенных генов, отвечающих за раннее развитие эмбриона. Их первым шагом было повреждение ДНК мушек мужского пола. Затем они «выбивали» один ген из мушки и размножали поколения плодовых мушек без этого конкретного гена. Используя этот метод, они смогли выделить определенные гены и наблюдать их влияние на будущее спаривание. После этого эти мужские мушки спаривались с нормальными самками мушек, которые часто продуцировали мертвые и мутировавшие эмбрионы мушек. После тестирования примерно 20000 генов они обнаружили 150 генов, которые были необходимы для генетическом контроля эмбрионального развития. Из этих 150, они обнаружили 15

генов, которые, если они мутировали, могли бы вызвать дефекты развития фруктовых мушек. Они даже пошли дальше, классифицируя эти гены на группы, основываясь на их влиянии на сегментацию. Во-первых, гэп-гены контролируют план тела вдоль оси хвоста головы. Потеря гена пробела приводит к уменьшению числа сегментов тела. Во-вторых, гены пары правил влияют на каждый второй сегмент тела. Потеря этого гена, известного как «четный пропуск», приведет к тому, что эмбрион будет состоять только из нечетных сегментов. Наконец, гены сегментов полярности влияют на полярность отдельных сегментов. В совершенно отдельной лаборатории Льюис провел независимое исследование причин самой распространенной мутации у Drosophila, развития дополнительной пары крыльев. Путем мутации эмбрионов летающих мушек, чтобы мушки развили дополнительные пары крыльев, Льюис обнаружил, что не только крылья были продублированы мутантными мухами, но и весь сегмент тела, который содержал крылья. Льюис обнаружил, что ген, ответственный за это развитие принадлежат к семейству генов, известных как комплекс bithorax, который контролирует сегментацию мухи вдоль продольной оси. Он также обнаружил, что гены в начале генного комплекса контролировали развитие переднего сегмента тела, а другие гены - конец генного комплекса, контролировавшего развитие задней части тела. В этом и состоит принцип коллинеарности. Он также обнаружил, что области тела, контролируемые генами, перекрываются. Это означает, что если ген был выбит, гены, которые являются проксимальными к нему, могут взять на себя его контролируемый регион.

Причина, по которой это открытие оказало большое влияние на медицину, состояло в том, что гены, обнаруженные Льюисом, Нюссляйн-Вольхарт и Висхаусом имеют свои аналоги в высших организмах, особенно в геноме человека. Эти аналоги генов у мужчин выполняли сходные функции во время развития. Это открытие может помочь другим ученым найти гены, которые могли бы объяснить врожденные дефекты у людей. Продолжение их исследований распространяется на экстракорпоральное оплодотворение, выявление врожденных пороков развития и увеличение знаний о веществах, которые могут поставить под угрозу ранние стадии беременности.

«Генетическая архитектура» его хромосом ответственна за контроль эмбрионального развития. Поскольку по очевидным этическим соображениям эксперименты не могут быть выполнены на людях, результаты, полученные до настоящего времени, получены из изучения нескольких модельных организмов, таких как Caenorhabditis elegans (C. elegans, нематоды), дрозофилы (плодовые мушки) и лаборатории мышей.

Эмбриональное развитие зависит как от генетических, так и от внешних воздействий, которые временно и локально адаптируются друг к другу. Факторы, которые, например, определяют взаимодействие между тканями, миграцию и дифференцировку клеток, пролиферацию клеточных колоний, а также апоптоз (запрограммированная гибель клеток) многочисленны. Эмбриональное развитие - это процесс роста и дифференциации, при котором эмбрион становится все более сложным и все более и более укрепляется структурами и функциями.

Рост зависит от соматического размножения клеток путем митоза. Чтобы контролировать рост, необходимы определенные механизмы ограничения, которые способны остановить клеточные деления в нужный момент. Сложность структур связана с морфогенезом и дифференциацией. Одним из самых захватывающих аспектов эмбрионального развития является тот факт, что из простой зиготы (оплодотворенной яйцеклетки) возникает организм, состоящий из миллиардов клеток.

Многочисленные молекулы (гормоны, факторы роста и ферменты) играют роль в росте и дифференциации эмбриона.

IGF (инсулиноподобные факторы роста) являются митогенными, стимулируя метаболизм плода и координируя фетоплацентарный обмен. IGF-II регулирует раннее эмбриональное развитие, в то время как IGF-I ответственен за рост новорожденного. Фетальный инсулин играет косвенную роль в регуляции роста плода. Он модулирует экспрессию фетального IGF. С другой стороны, он оказывает прямое воздействие на жировую ткань и пролиферацию клеток внутри плода. Его эффекты, тем не менее, на дифференциацию ткани и, следовательно, на пренатальное созревание малы. Фетальный глюкокортикоид влияет на дифференцировку тканей и пренатальное развитие таких органов, как, например, легкие (созревание поверхностно-активного вещества), печень (контроль гликемии), а также кишечник (созревание экспрессии пищеварительных ферментов и пролиферация ворсинок).

Кроме того, глюкокортикоид вместе с гормонами щитовидной железы влияет на созревание легких и нервной системы.

Гормон роста плода GH не влияет на пренатальный рост. Этим объясняется отсутствие дефицита роста при врожденном гипопитуитаризме.

Существуют и другие факторы роста, которые влияют на пролиферацию, дифференцировку и созревание клеток. Они играют важную роль в эмбриогенезе:

- EGF (эпидермальные факторы роста) являются сильно митогенными и образуют группу молекул, которые связываются с одинаковыми рецепторами (тирозинкиназа)
- TGF (трансформирующие факторы роста) образуют суперсемейство, которое насчитывает более 30 членов (TGFb, активин, BMP [костные морфогенетические белки], сравнивают с GDNF [нейротропным фактором глиального происхождения]).
- FGF (факторы роста фибробластов), из которых известно около 20.
- Эмбриональная холинэстераза (ChE) является ферментом, который активен в морфогенезе. В зависимости от стадии развития эмбриональные клетки экспрессируют мускариновые рецепторы на своих поверхностях для ацетилхолина и синтезируют холинэстеразу, которая способна инактивировать нейротрансмиттеры.
- Интерлейкины 1 образуют семейство, которое принадлежит к цитокинам. Они играют важную роль во время имплантации.
- Сексуальные гормоны с эмбриональным происхождением. Половое различие происходит между 3-й и 12-й неделей. Ответственными являются генетические, а также гормональные факторы.

С 1950 года известно, что вторичная половая дифференциация (фенотипический пол) в отличие от первичной половой дифференциации (половой род) в основном зависит от гормональных факторов. После шестой недели клетки Лейдига в эмбриональных яичках секретируют тестостерон, который ответственен за мужскую дифференциацию и, таким образом, приводит к генезису мужского полового аппарата. Примерно на 7-й неделе анти-мюллеровский гормон (AMH), принадлежащий к семейству TGF-b и секретируемый клетками Сертоли, вызывает атрофию парамезонефрических протоков (Müller).

Женский половой аппарат развивается спонтанно, когда упомянутое выше гормональное влияние отсутствует.

Материнский гормон и факторы роста обычно не проходят через плаценту. Если это все же происходит, то присутствует измененный метаболизм плаценты. Если мать употребляла наркотики (алкоголь, табак) или сама больна (например, диабет), это может повлиять на эмбриональный и внутриутробный рост.

Благодаря нашим знаниям о генетическом контроле эмбрионального развития, мы также можем разработать способы лечения пациентов с высоким риском рождения детей с врожденными дефектами.

Список литературы:

1. Lindsay S, Copp A J. MRC-Wellcome Trust Human Dev. Biol. Resource: enabling studies of human developmental gene expression. Trends Genet. 2005;21:586–590.
2. Arbeitman M N, Furlong E E, Imam F, Johnson E, Null B H, Baker B S, Krasnow M A, Scott M P, Davis R W, White K P. Gene expression during the life cycle of Drosophila melanogaster. Science. 2002;297:2270–2275.
3. Hill A A, Hunter C P, Tsung B T, Tucker-Kellogg G, Brown E L. Genomic analysis of gene expression in C. elegans. Science. 2000;290:809–812.
4. Zhang W, Morris Q D, Chang R, Shai O, Bakowski M A, Mitsakakis N, Mohammad N, Robinson M D, Zirngibl R, Somogyi E, Laurin N, Eftekharpour E, Sat E, Grigull J, Pan Q, Peng W T, Krogan N, Greenblatt J, Fehlings M, van der Kooy D, Aubin J, Bruneau B G, Rossant J, Blencowe B J, Frey B J, Hughes T R. The functional landscape of mouse gene expression. J Biol. 2004;3:21.
5. Cai J, Ash D, Kotch L E, Jabs E W, Attie-Bitach T, Auge J, Mattei G, Etchevers H, Vekemans M, Korshunova Y, Tidwell R, Messina D N, Winston J B, Lovett M. Gene expression in pharyngeal arch 1 during human embryonic development. Hum Mol Genet. 2005;14:903–912.
6. Liu B, Gao Y M. Beijing, P.R. China (Chinese): People Health Press; Human Embryology. 1996
7. Ashburner M, Ball C A, Blake J A, Botstein D, Butler H, Cherry J M, Davis A P, Dolinski K, Dwight S S, Eppig J T, Harris M A, Hill D P, Issel-Tarver L, Kasarskis A, Lewis S, Matese J C, Richardson J E, Ringwald M, Rubin G M, Sherlock G. Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium. Nat Genet. 2000;25:25–29
8. McCullagh E, Seshan A, El-Samad H, Madhani HD. Coordinate control of gene expression noise and interchromosomal interactions in a MAP kinase pathway. Nature cell biology. 2010;12(10):954–62. doi: 10.1038/ncb2097 pmid:20852627; PubMed Central PMCID: PMC2948760.
9. Liu T, Yu L, Ding G, Wang Z, Liu L, Li H, et al. Gene Coexpression and Evolutionary Conservation Analysis of the Human Preimplantation Embryos. BioMed Research International. 2015.
10. Munsky B, Neuert G, van Oudenaarden A. Using gene expression noise to understand gene regulation. Science. 2012;336(6078):183–7. doi: 10.1126/science.1216379 pmid:22499939; PubMed Central PMCID: PMC3358231.