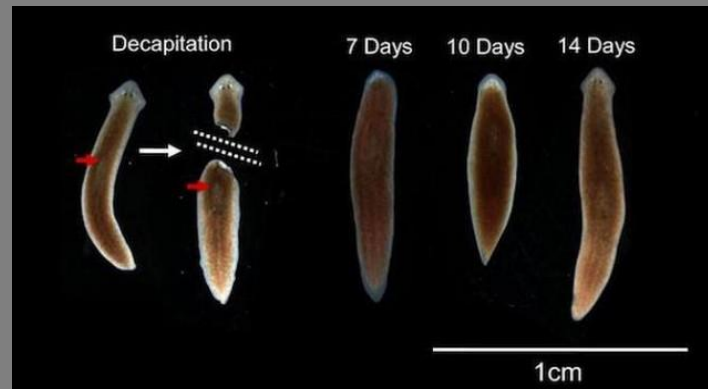
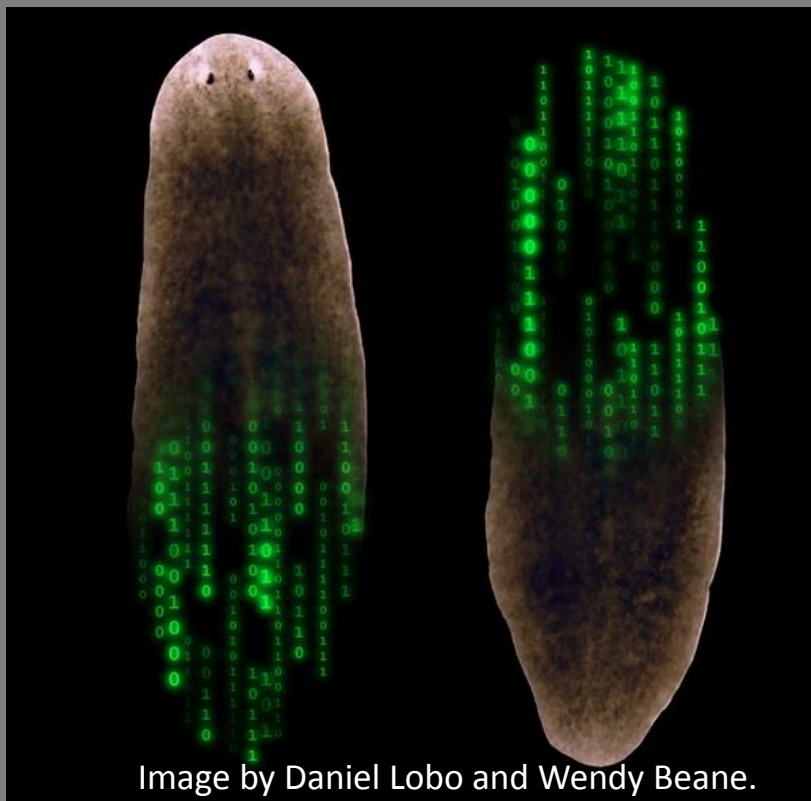




*Среда 23.09.15 16.00
Конференц-зал ИЦиГ*

*Публичная лекция
Алексея Дорошкова*



*У кого новые руки растут?
Эволюция регенерации для чайников.*

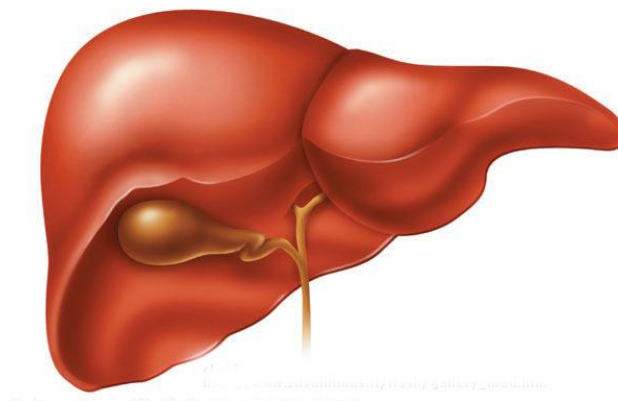
Регенерация: Что такое и как это работает?

Регенерация – это восстановление утраченного фрагмента ткани, органа или тела из оставшихся тканей:

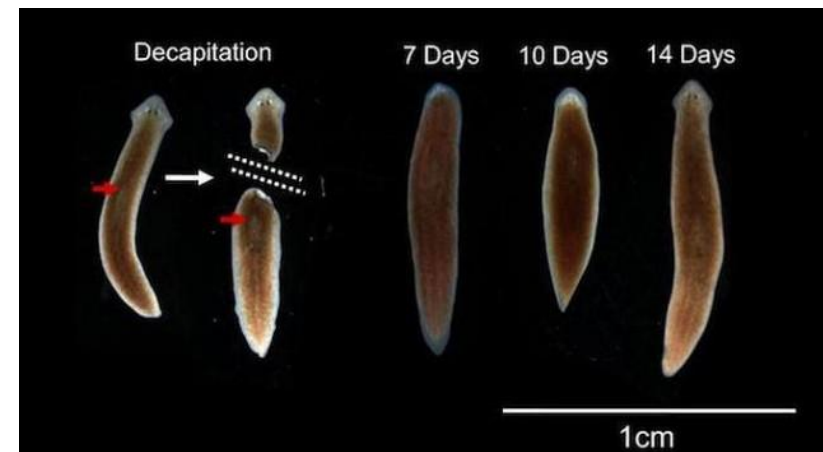
Восстановление с
заменой типа
ткани



Восстановление
первоначальной
ткани



Полное
восстановление
структуры



Регенерация: Что такое и как это работает?

Регенерация – это восстановление утраченного фрагмента ткани, органа или тела из оставшихся тканей:

Восстановление с
заменой типа
ткани

Восстановление
первоначальной
ткани

Полное
восстановление
структуры

Механизм:

Быстрое деление
однородных клеток

Морфогенез
на микро
уровне

Морфогенез
на макро
уровне

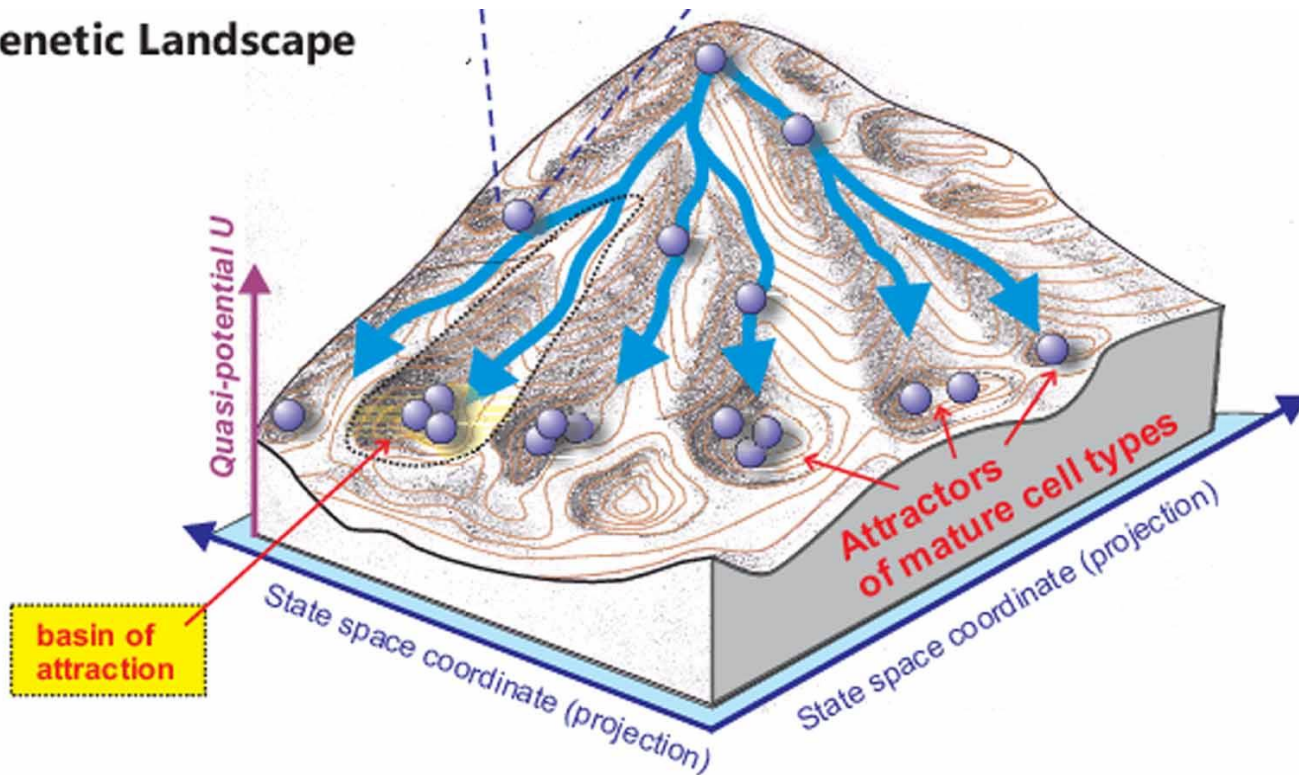


Морфогенез: Концепция эпигенетического ландшафта

(Waddington, 1957)

«Стволовые» клетки постепенно приобретают различные свойства в процессе развития

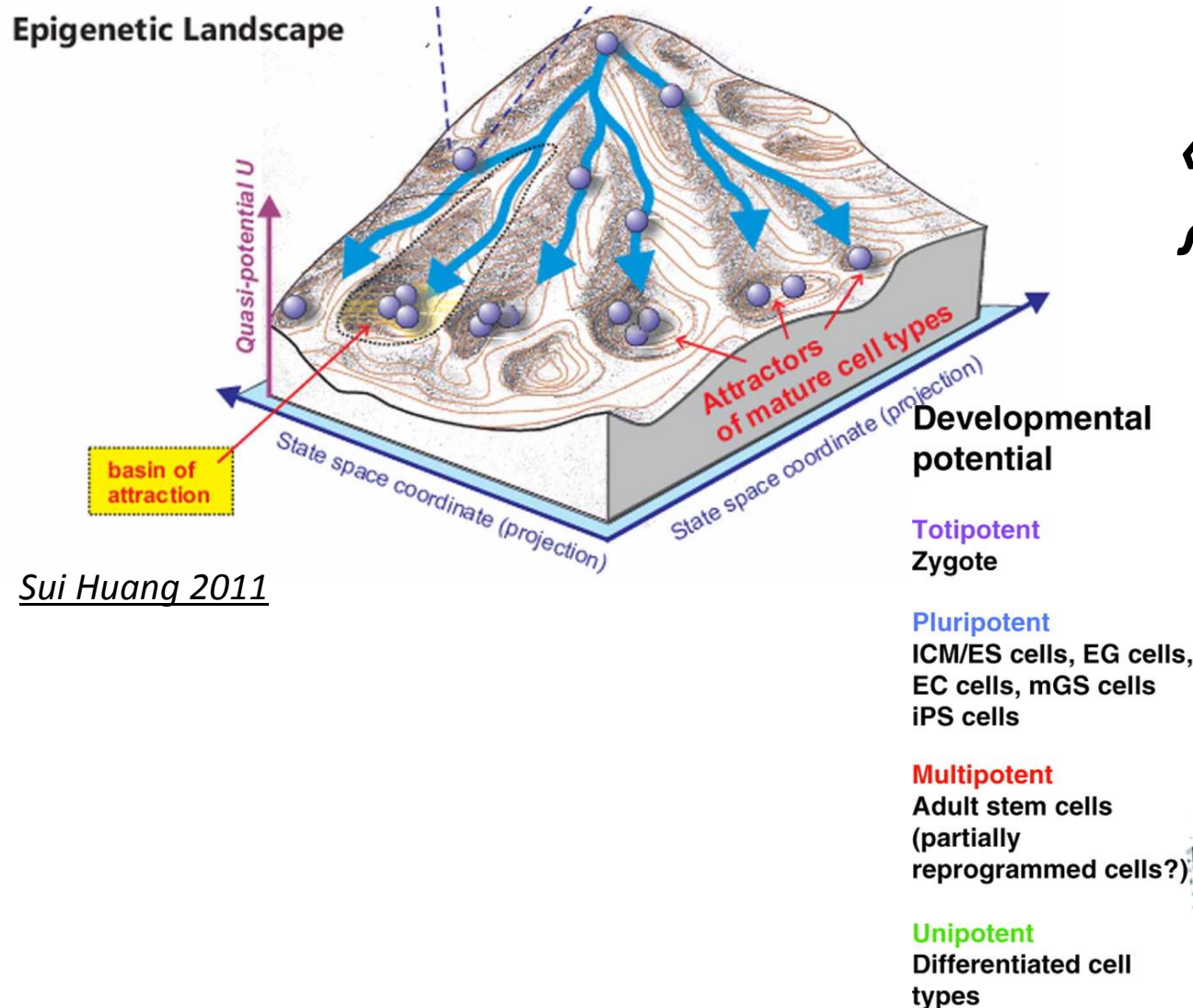
Epigenetic Landscape



Sui Huang 2011

Морфогенез: Концепция эпигенетического ландшафта

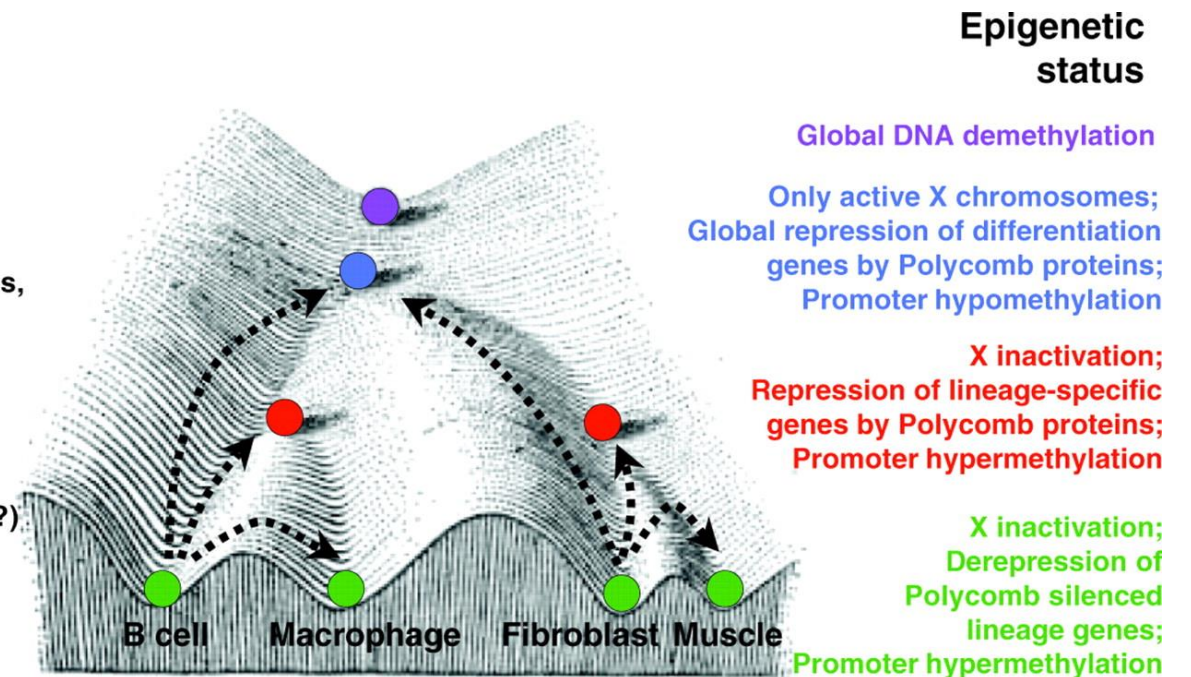
(Waddington, 1957)



Sui Huang 2011

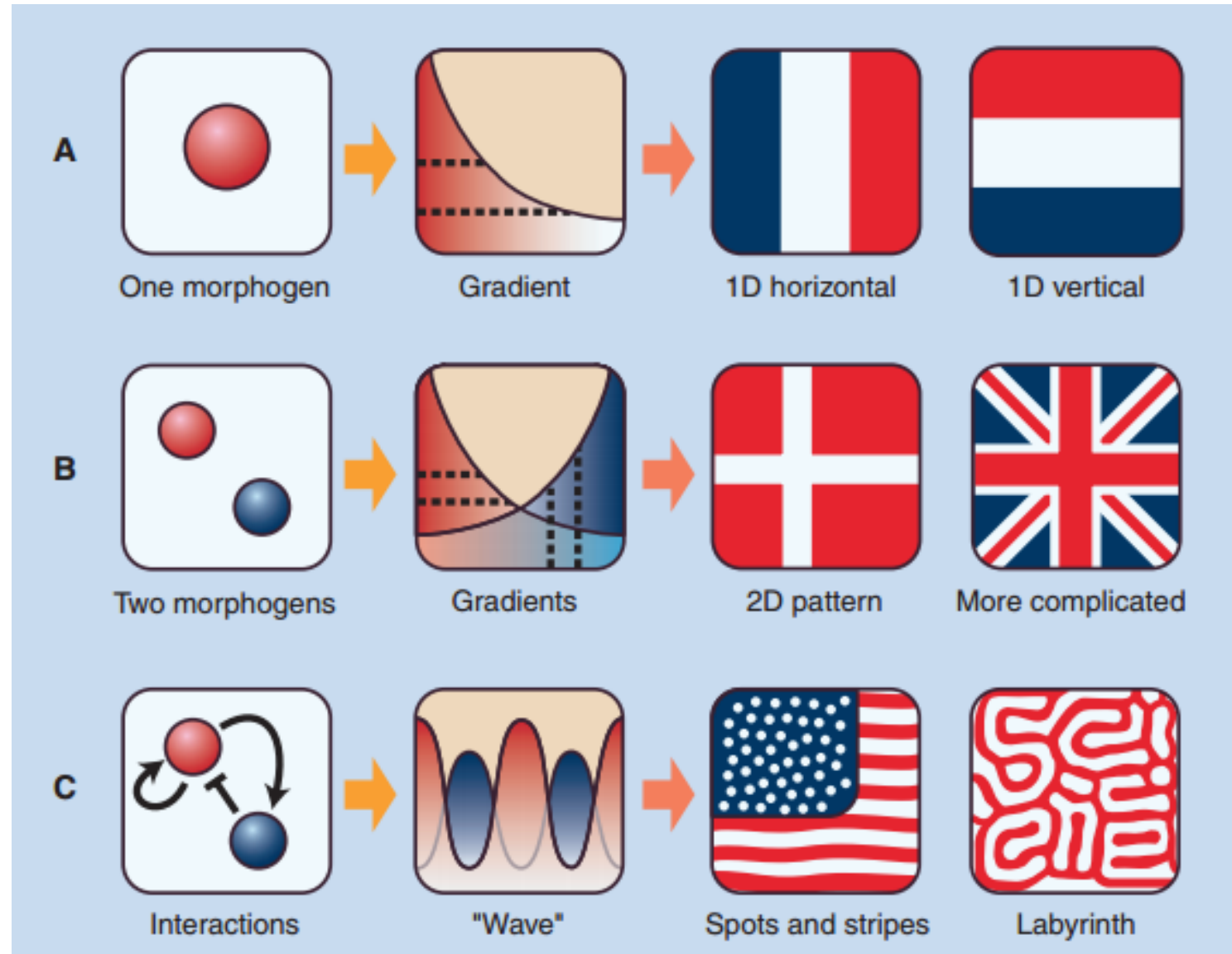
«Вверх по эпигенетическому ландшафту»:

Shinya Yamanaka
NATURE 2009

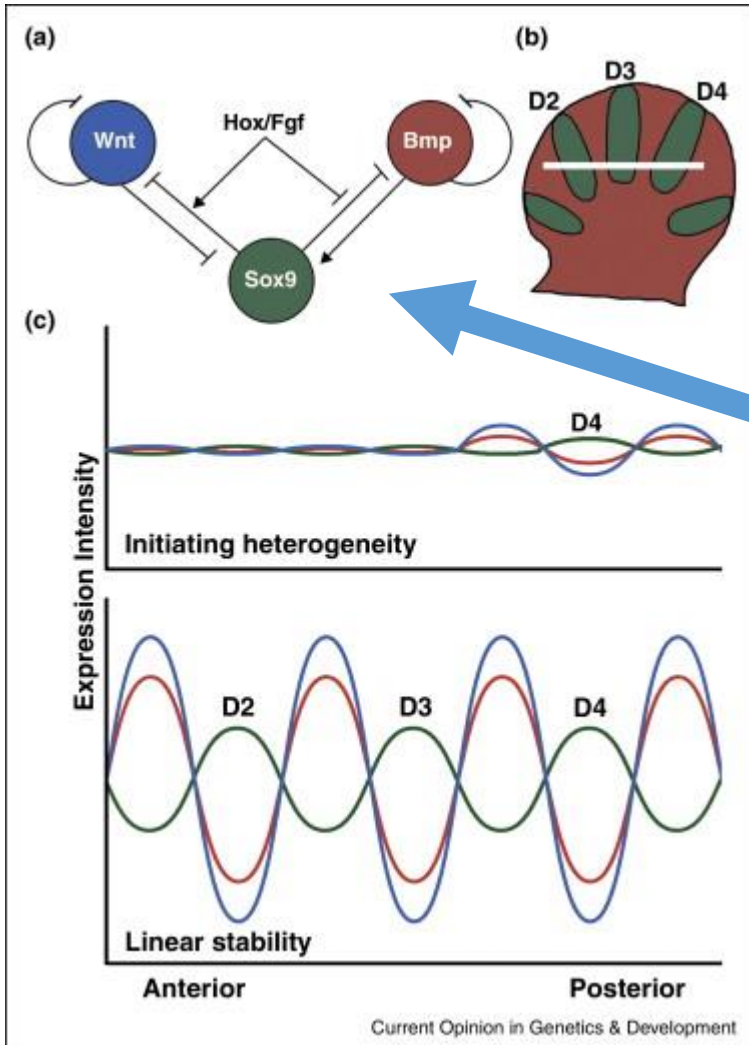


Модели распределения морфогенов.

Начальные данные
+
Сигнал
+
Механизм распределения
+
Реакция
=
паттерн



Пример: Морфогенез пальцев



Сигнал : WNT, SOX9, Bmp

Механизм распределения:
Диффузия

Реакции

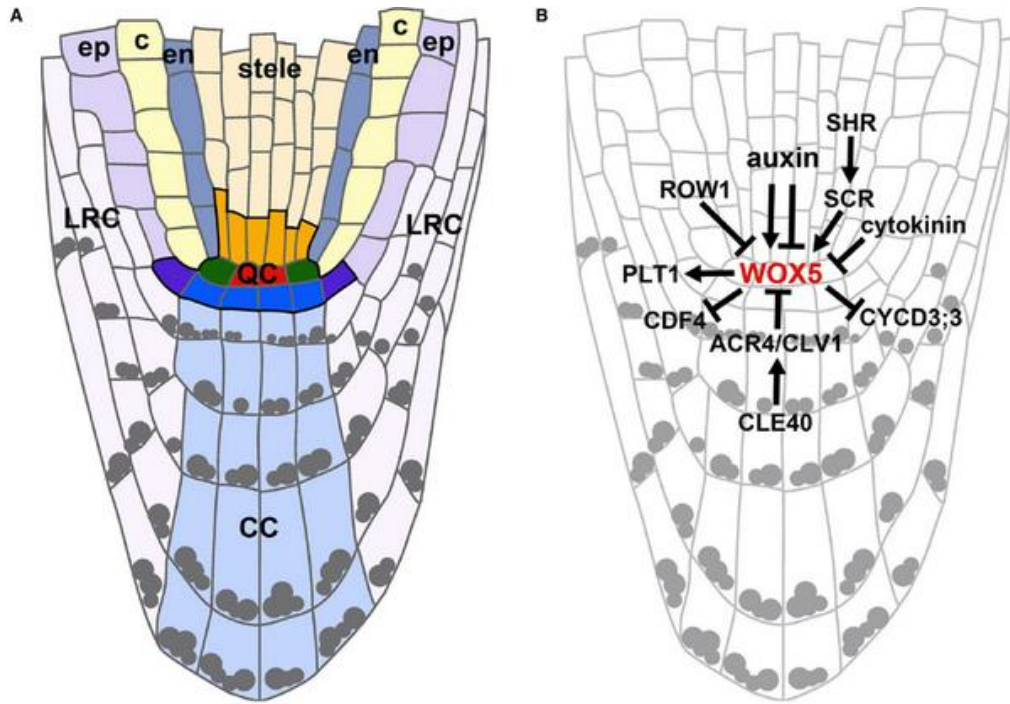
= **паттерн**



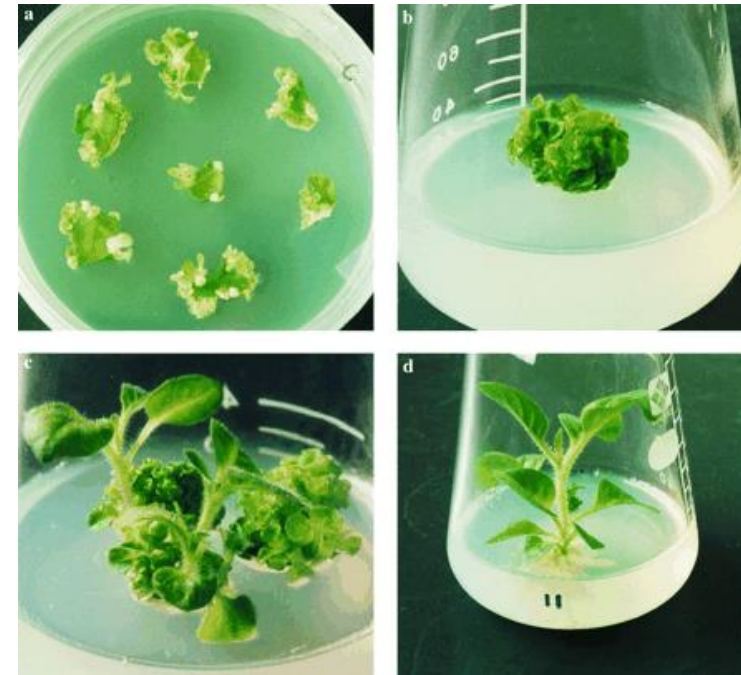
Регенерация: Что такое и как это работает?

Развитие растений:

- Морфогенез в течение всей жизни
- ниши плюрипотентных стволовых клеток в течение всей жизни.

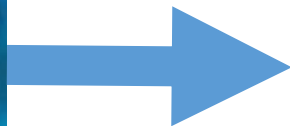


Ниша стволовых клеток в
кончике корня



Восстановление всего растения
из фрагмента листа

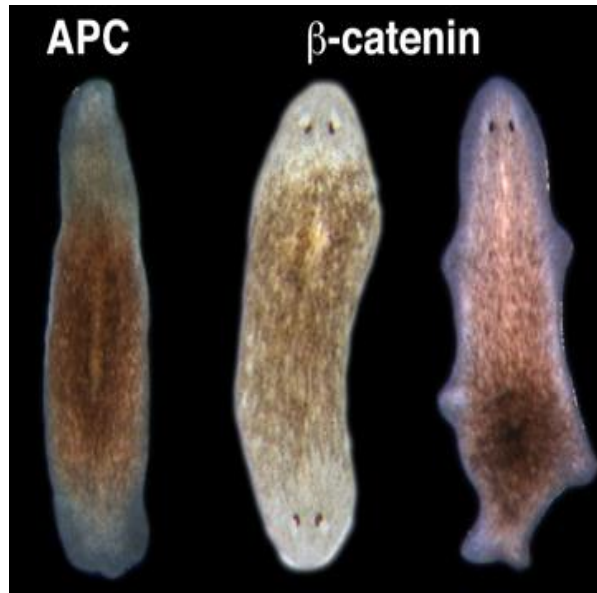
Регенеративный морфогенез животных.



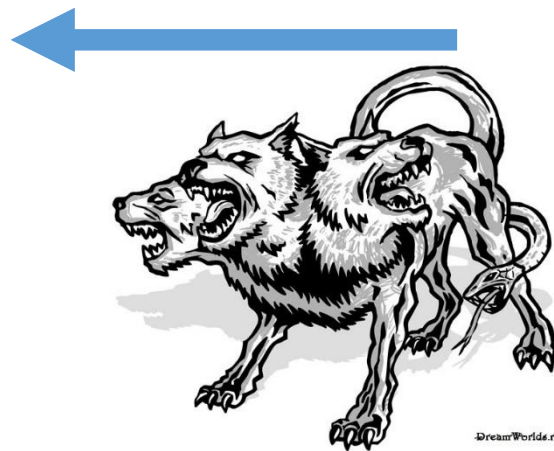
Регенерация у планарии



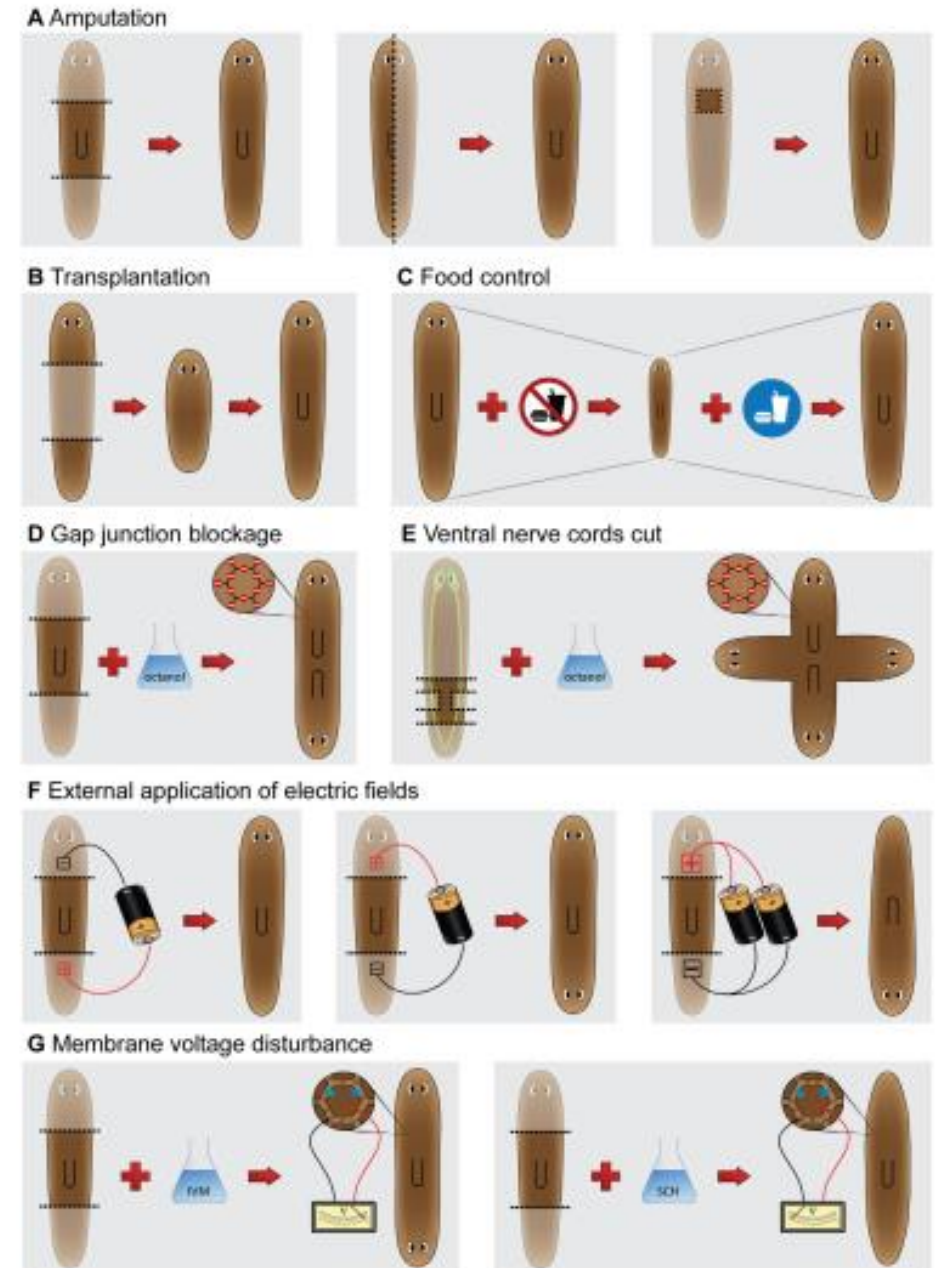
Schmidtea mediterranea



Супрессия β -Катенина



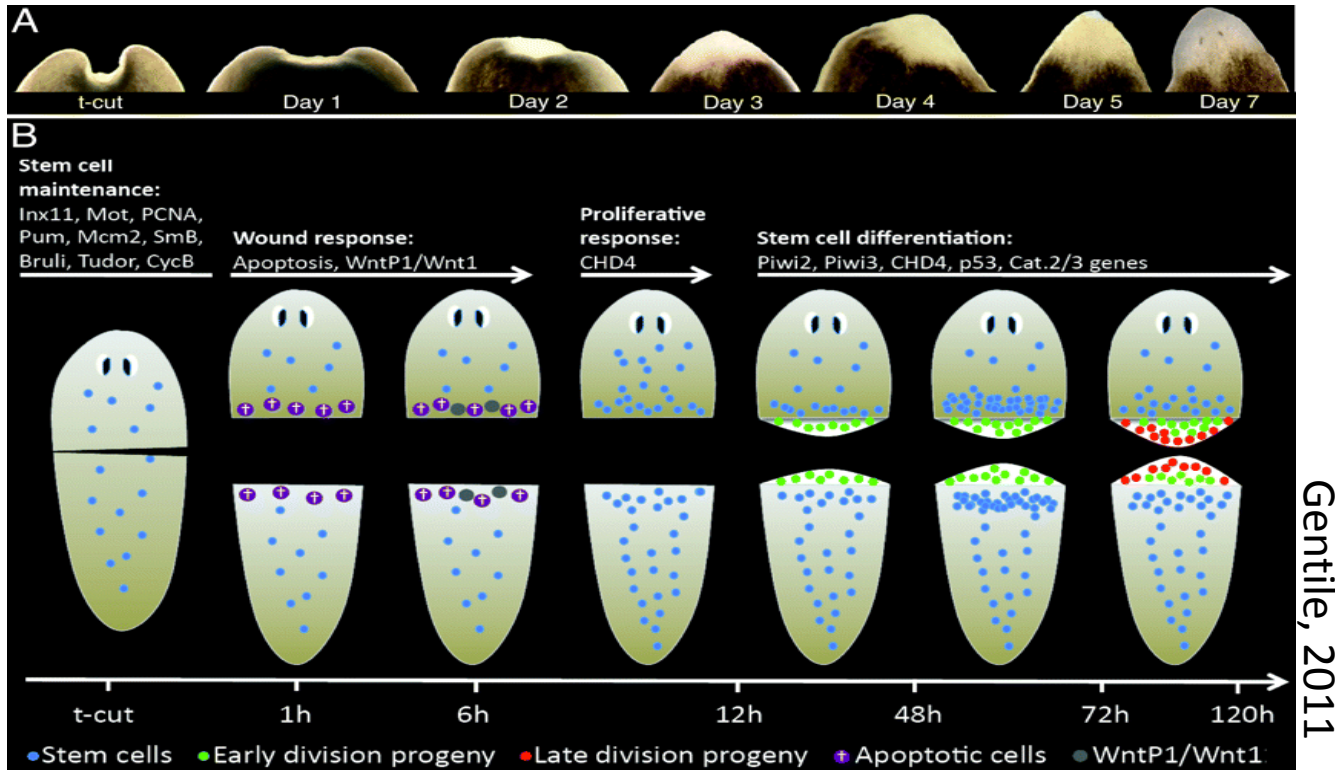
Kyle et.al., (2007) Science



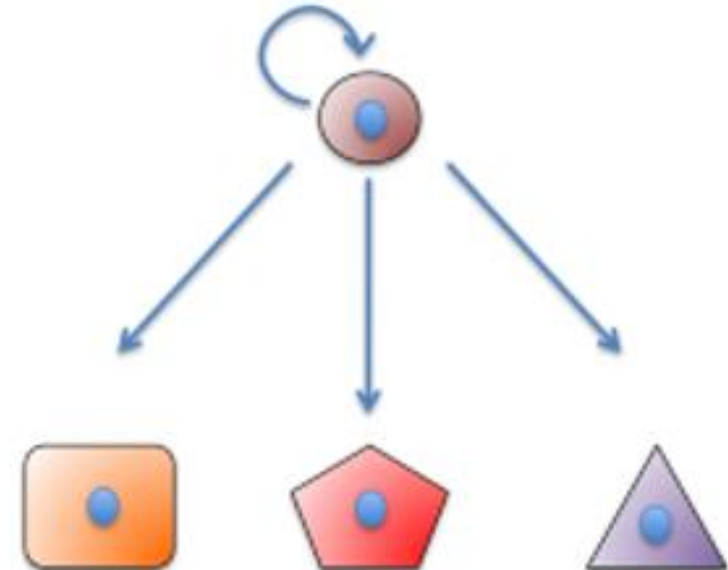
Lobo et. al., (2012)

Регенерация у планарии

«Эмбриональный морфогенез во взрослом состоянии»



- Деление и специализация стволовых клеток
- +
- Переопределение клеточной судьбы специализированных клеток

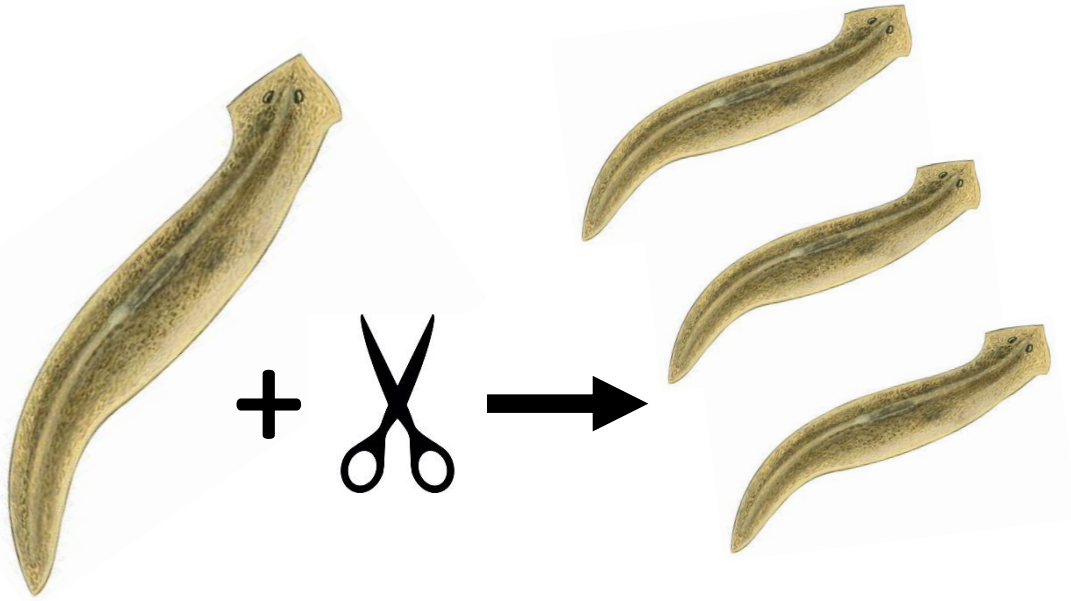


Brain regeneration from pluripotent stem cells in planarian

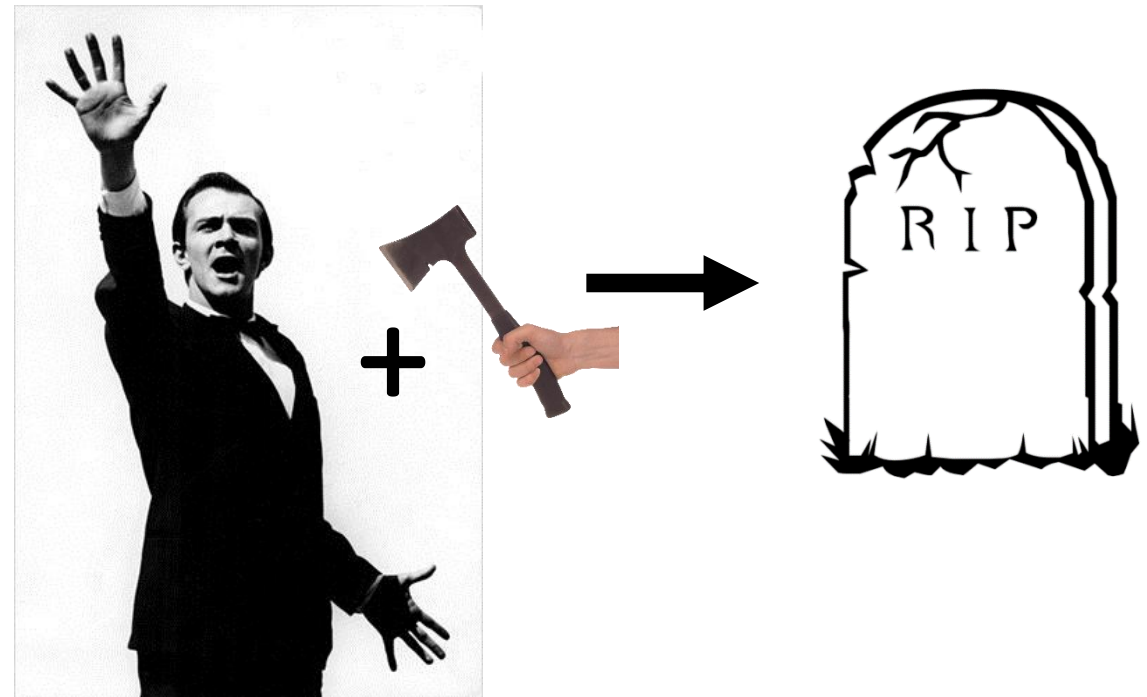
Kiyokazu Agata, Yoshihiko Umesono

Published 27 June 2008. DOI: 10.1098/rstb.2008.2260

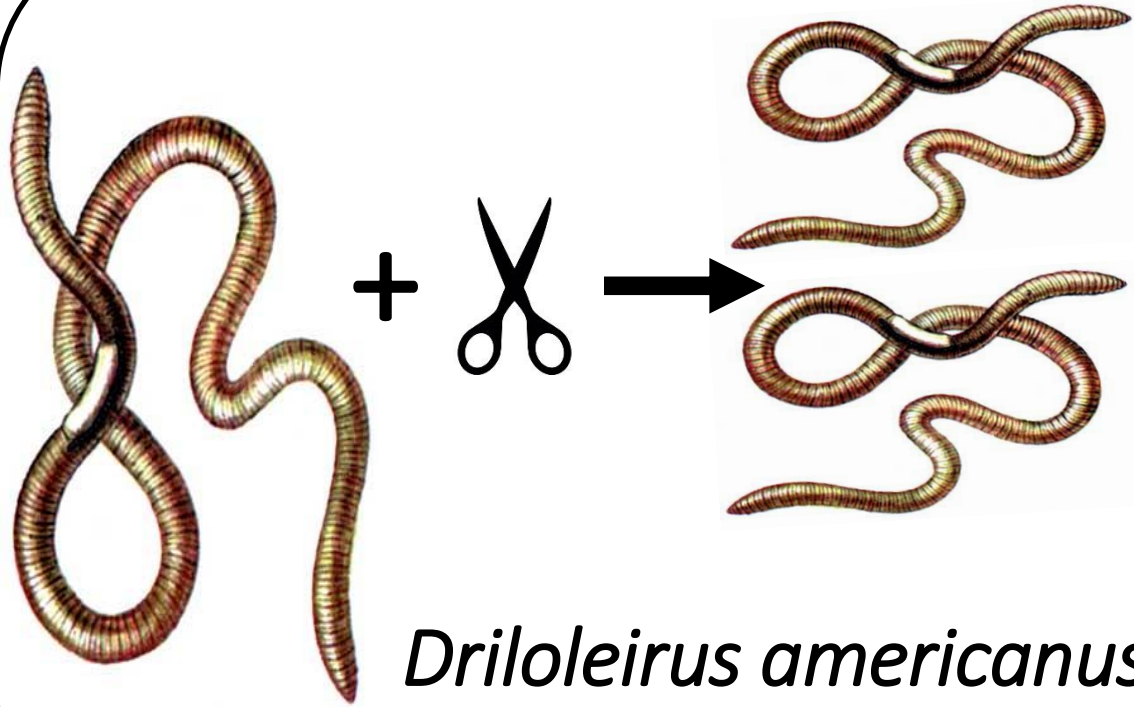
С чем связана различная способность к регенерации?



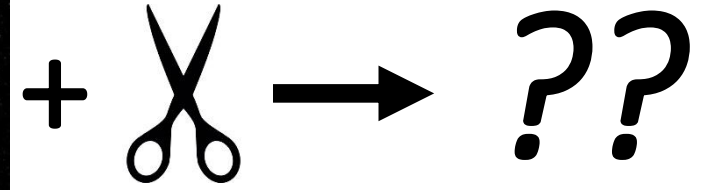
**Дело в сложности
организма?**



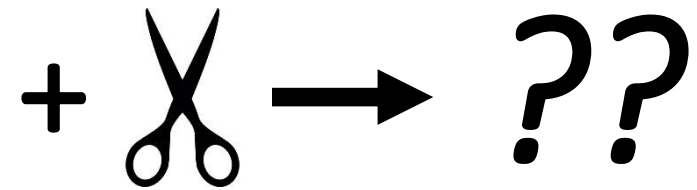
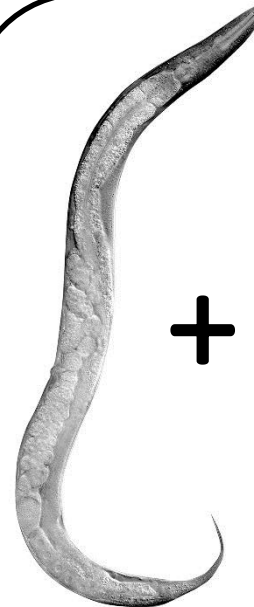
Регенерация: Дело в сложности организма?



Driloleirus americanus

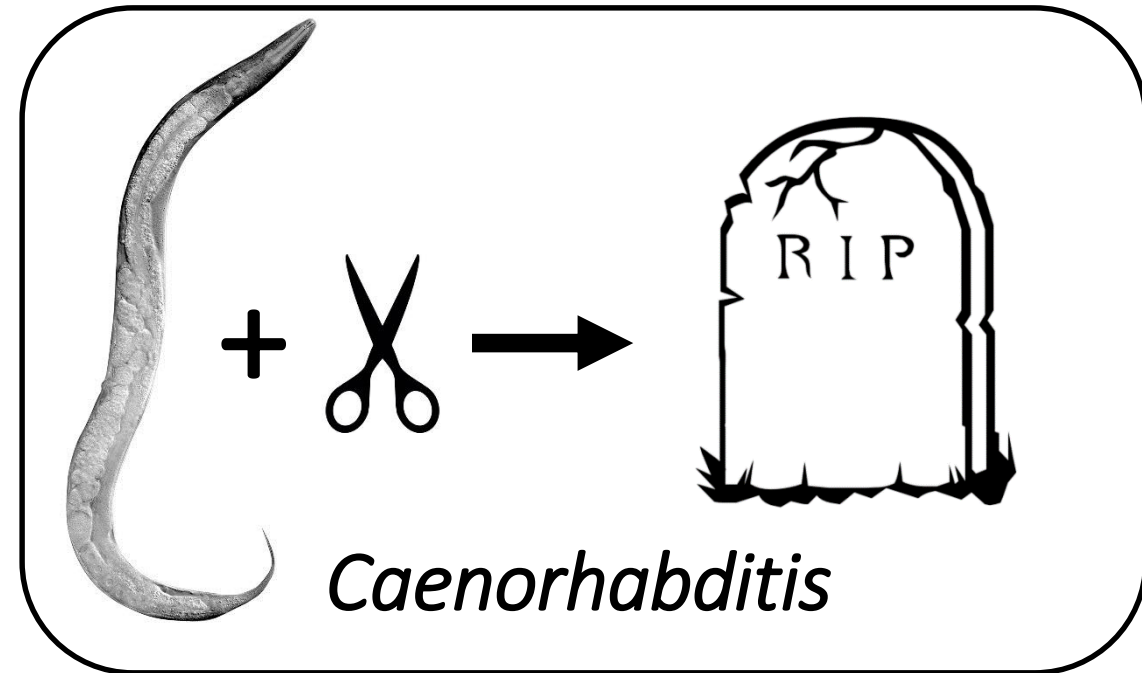
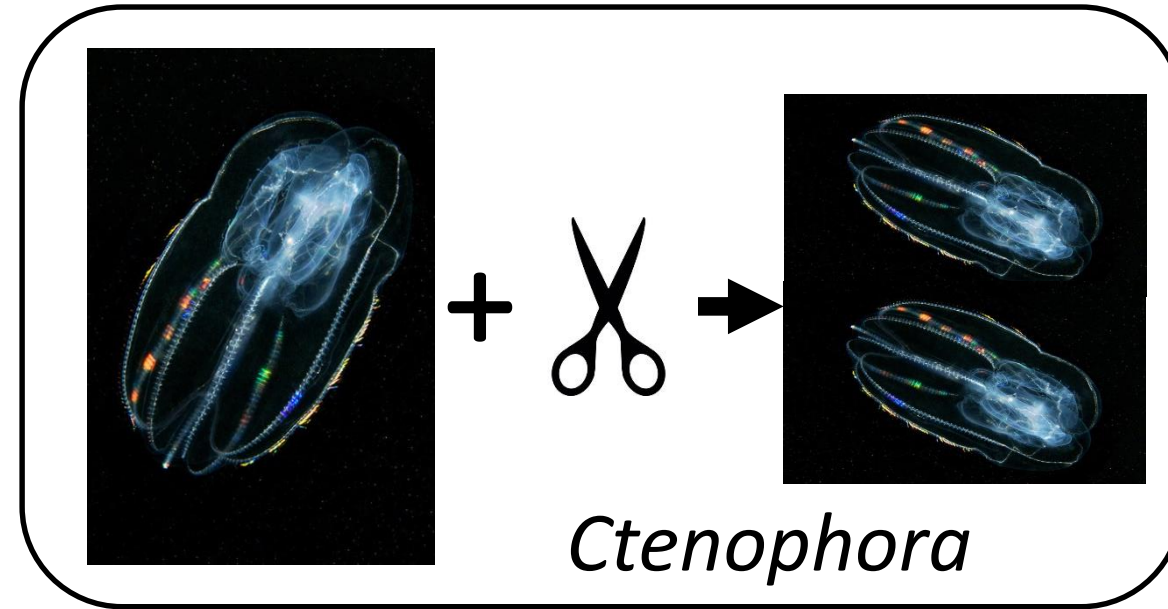
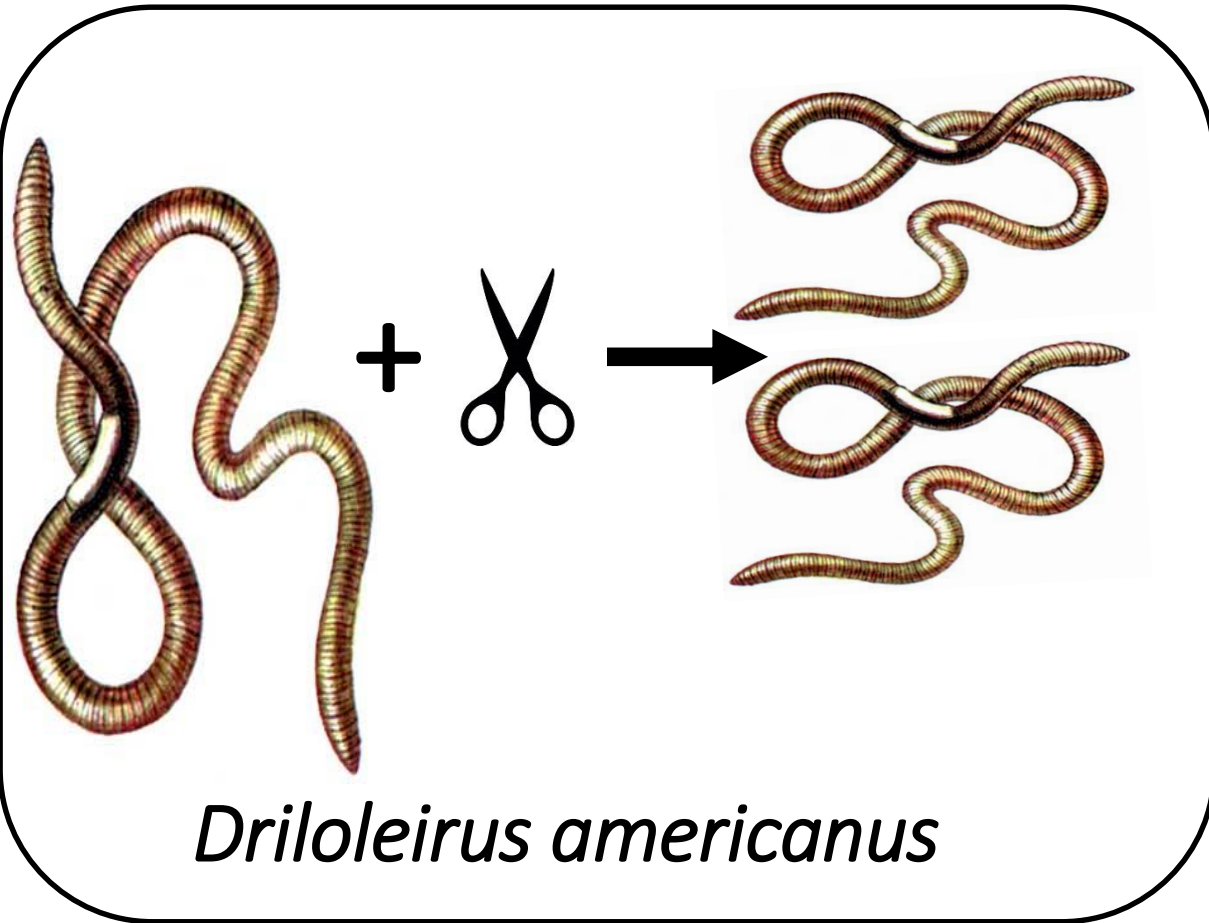


Ctenophora



Caenorhabditis

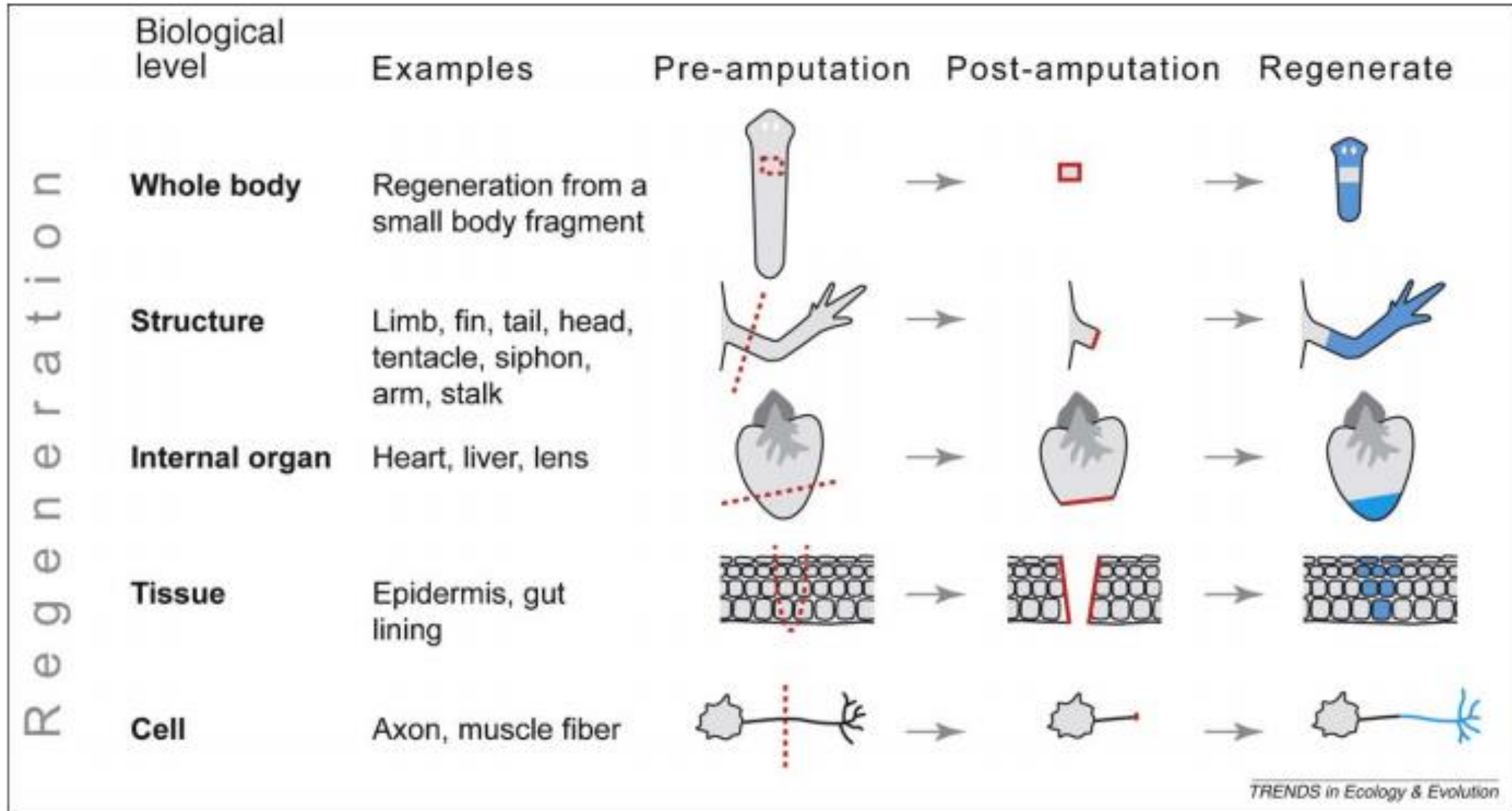
Регенерация: Дело в сложности организма?



*** Высокая специализация клеток**
→ → →

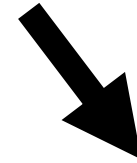
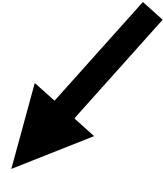
Насколько распространена регенерация?

Bely and Nyberg 2009



Эволюция регенерации: прогресс или регресс?

Регенерация органов и
частей тела



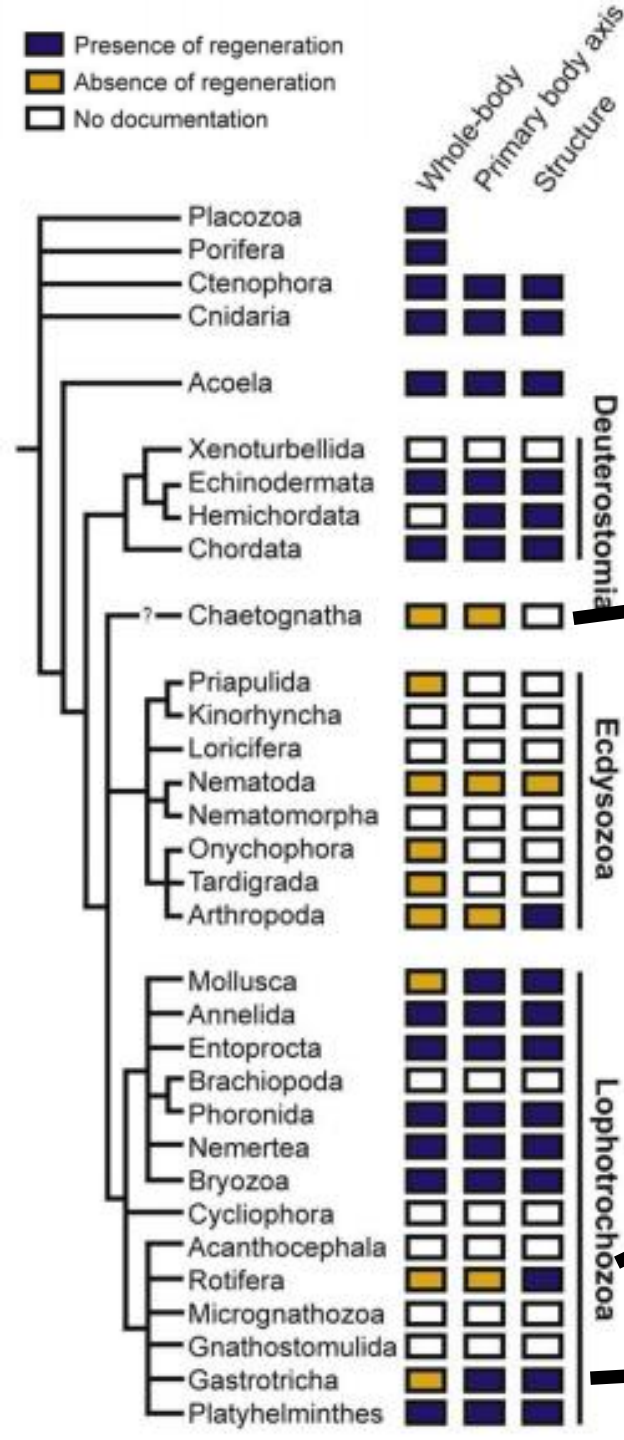
Универсальный механизм
для всех живых организмов

- Консервативность отдельных механизмов (участие Wnt пути)

Адаптивный механизм для
отдельных групп организмов

- Неравномерная распространённость регенерации у животных

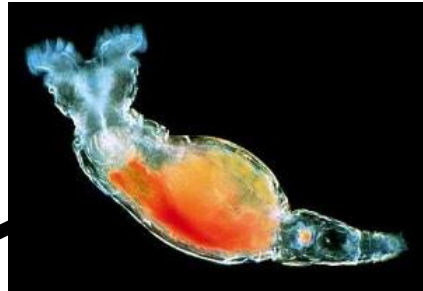
Эволюция регенерации: прогресс или регресс?



Deuterostomia

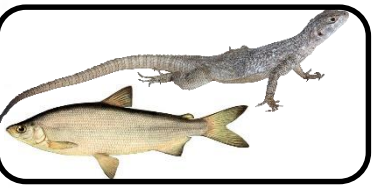
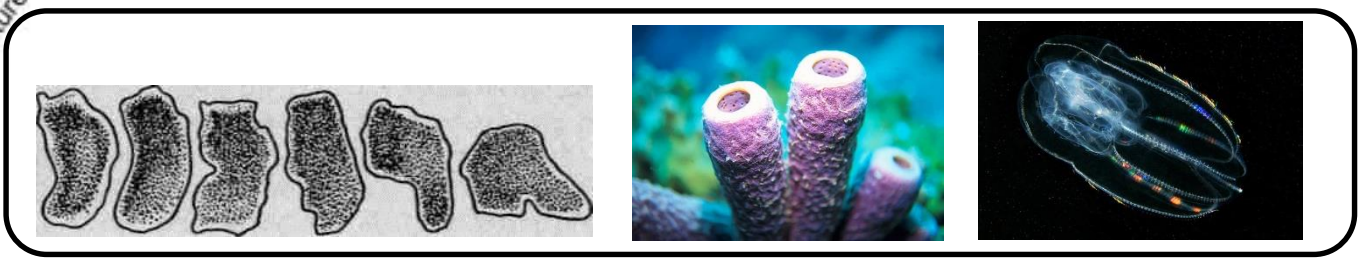
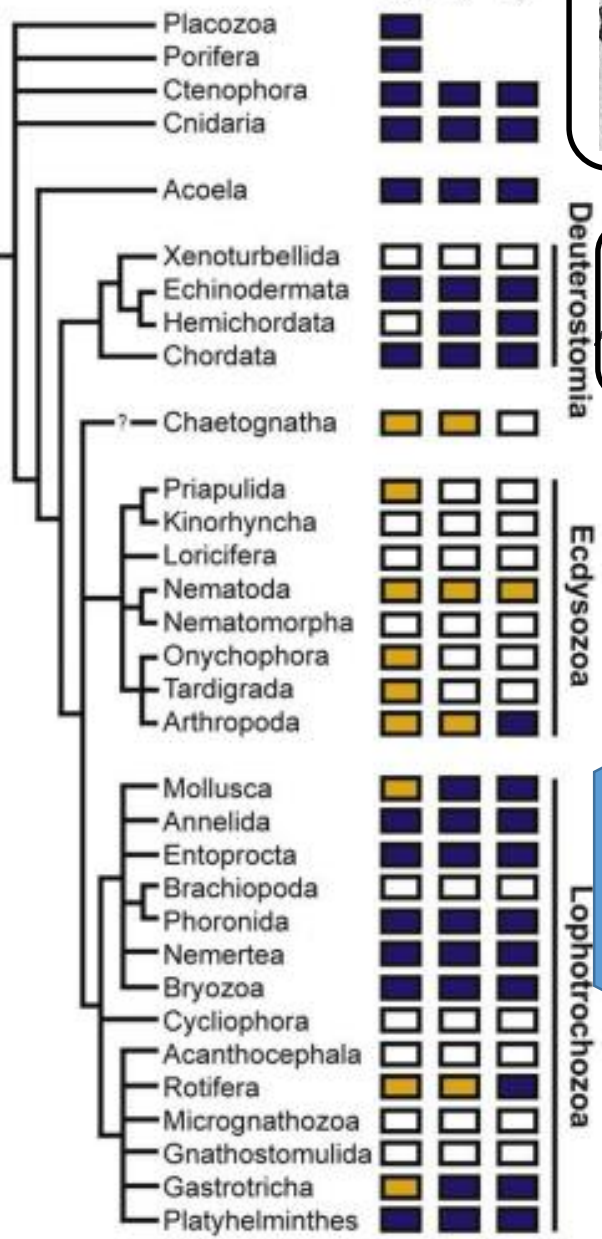
Ecdysozoa

Lophotrochozoa



Низкая степень
регенерации

Presence of regeneration
 Absence of regeneration
 No documentation



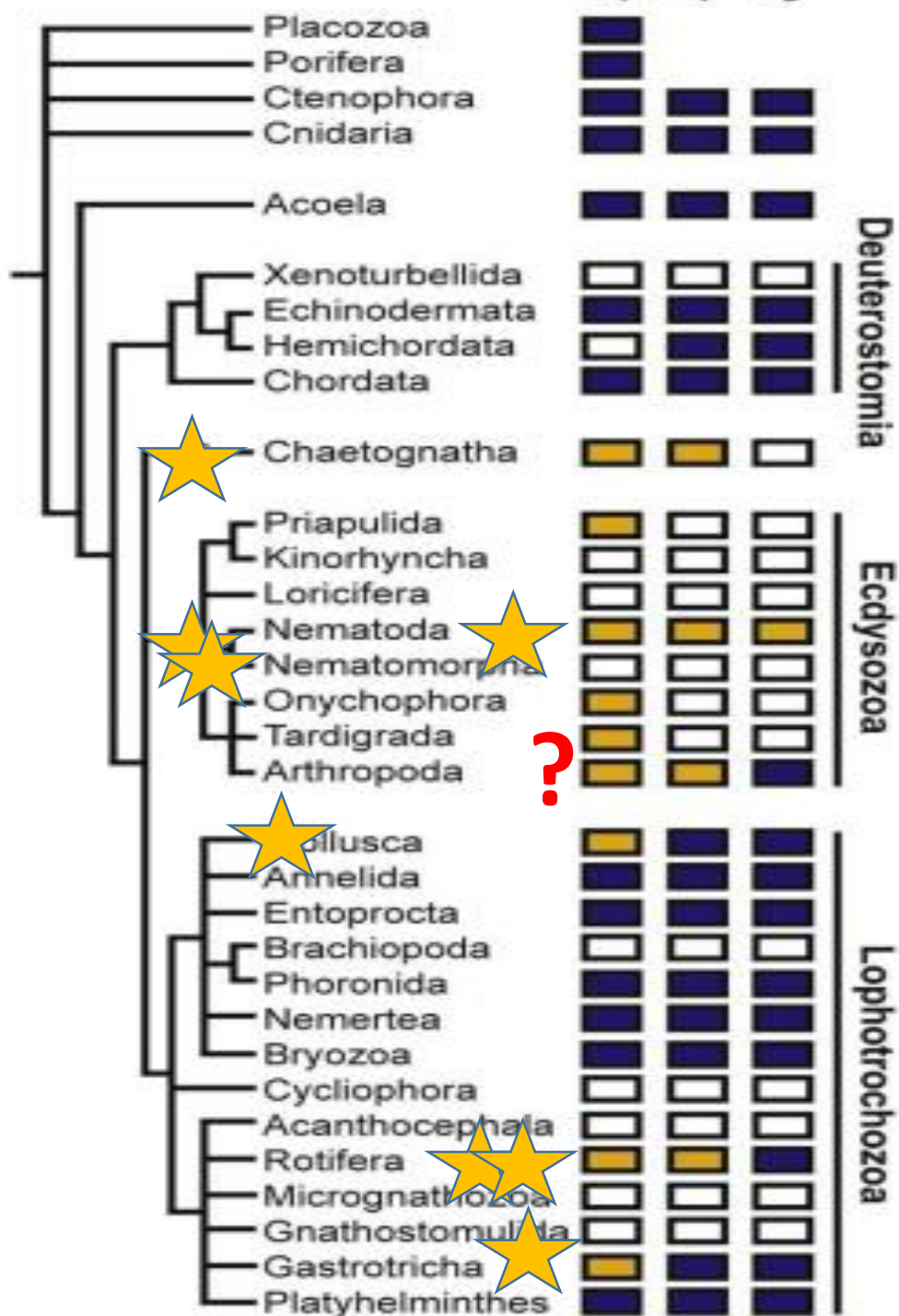
Мы здесь



Планария тут

Высокая степень регенерации

Эволюция регенерации: прогресс или регресс?

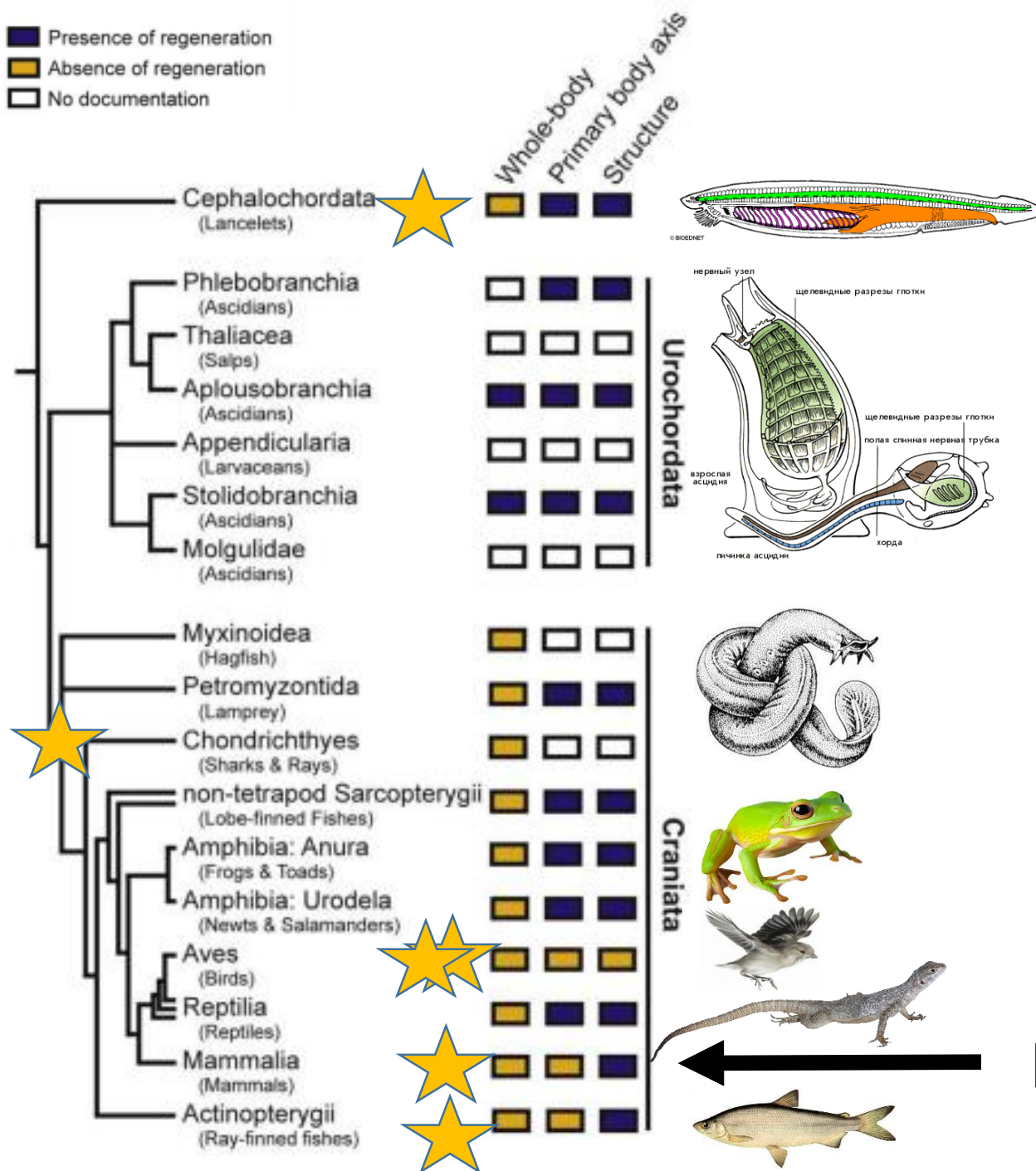


★ Утеря способности регенерации (8)

VS

★ Приобретение способности регенерации (0?)

Эволюция регенерации: прогресс или регресс?



6 ★ VS 0 ★

Эволюция позвоночных
шла по пути утраты
способности к
регенерации?

Мы здесь

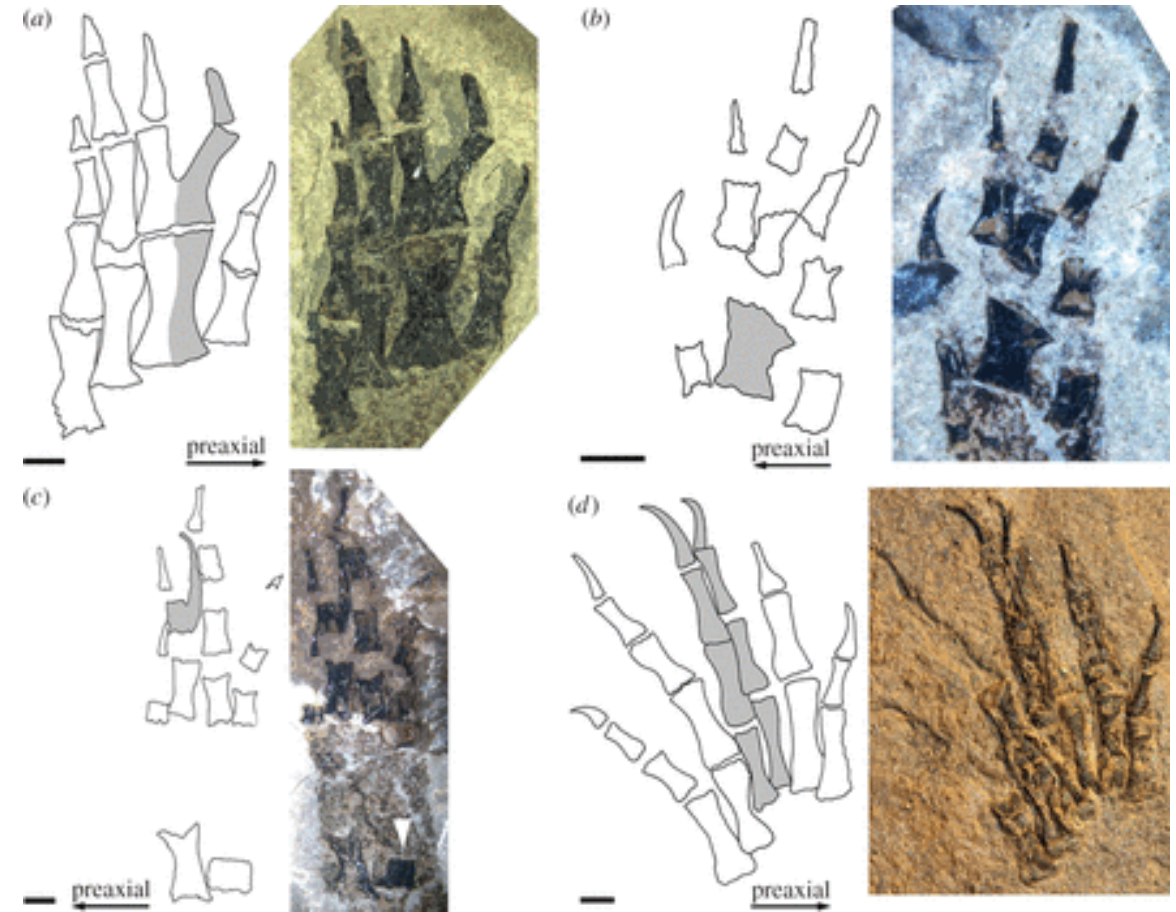
Эволюция регенерации: о чём расскажут ископаемые?

Early evolution of limb regeneration in tetrapods: evidence from a 300-million-year-old amphibian

Nadia B. Fröbisch, Constanze Bickelmann, Florian Witzmann

Published 24 September 2014. DOI: 10.1098/rspb.2014.1550

Micromelerpeton – древняя амфибия



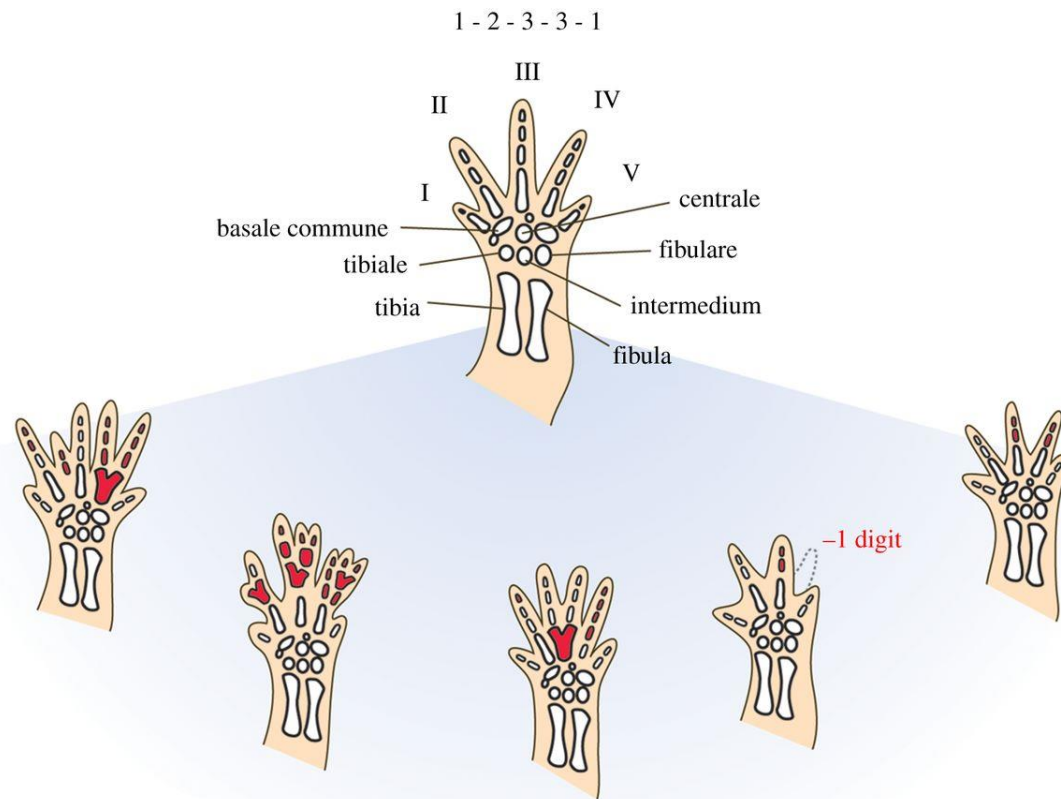
Высокая частота аномалий развития конечностей
У современных саламандр связаны с
регенеративной активностью

Эволюция регенерации: о чём расскажут ископаемые?

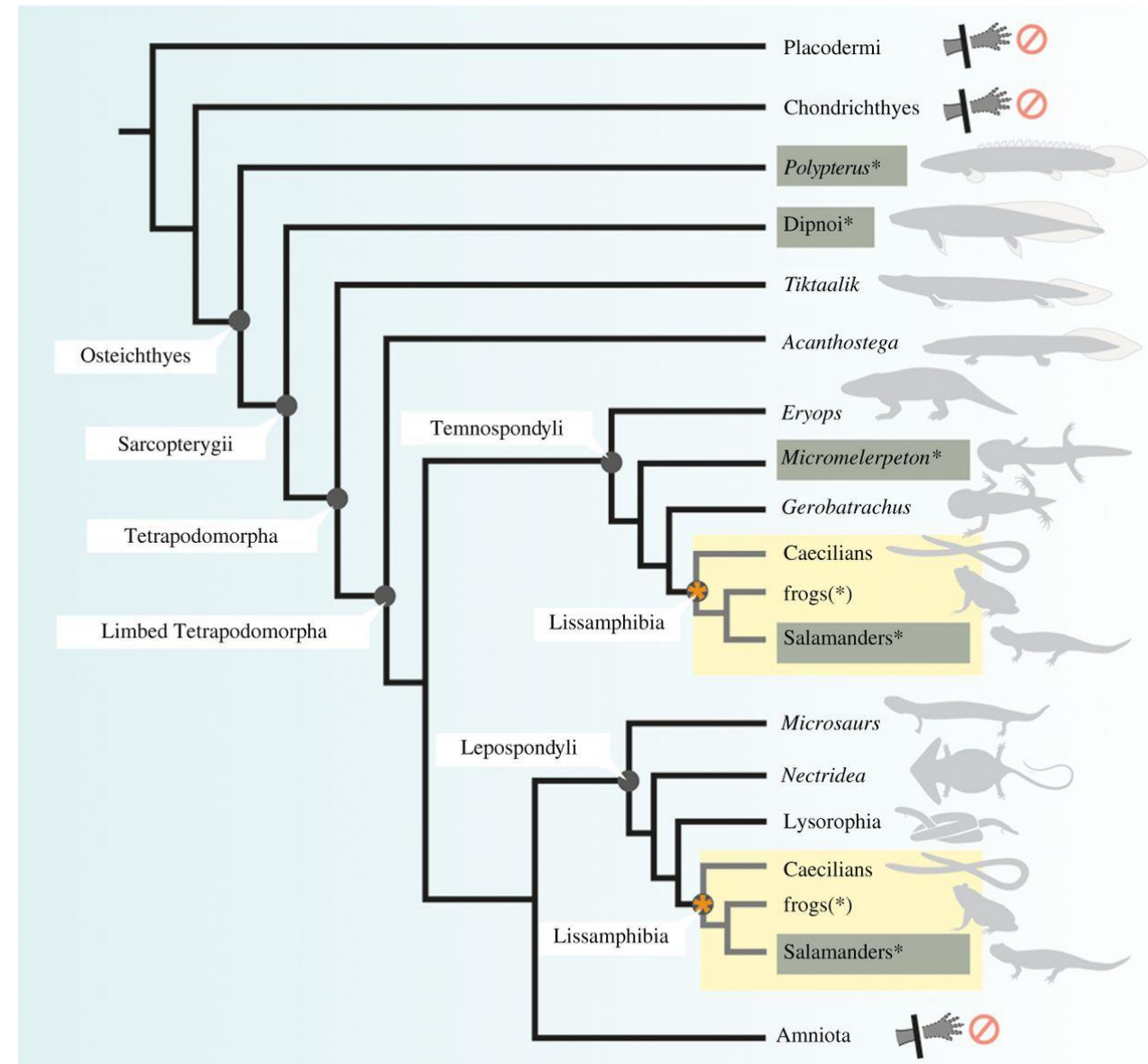
Early evolution of limb regeneration in tetrapods: evidence from a 300-million-year-old amphibian

Nadia B. Fröbisch, Constanze Bickelmann, Florian Witzmann

Published 24 September 2014. DOI: 10.1098/rspb.2014.1550



Типичные аномалии развития конечностей у *Micromelerpeton*



Почему способность к регенерации различается?

- Различная сложность организма – разная «цена вопроса»
- Часть эволюционной стратегии – маложивущие и продуктивные организмы могут пожертвовать регенерацией.
- Потерянную в процессе эволюции способность к регенерации сложно развить заново

Цена регенерации «сложных» организмов:

так ли это выгодно?

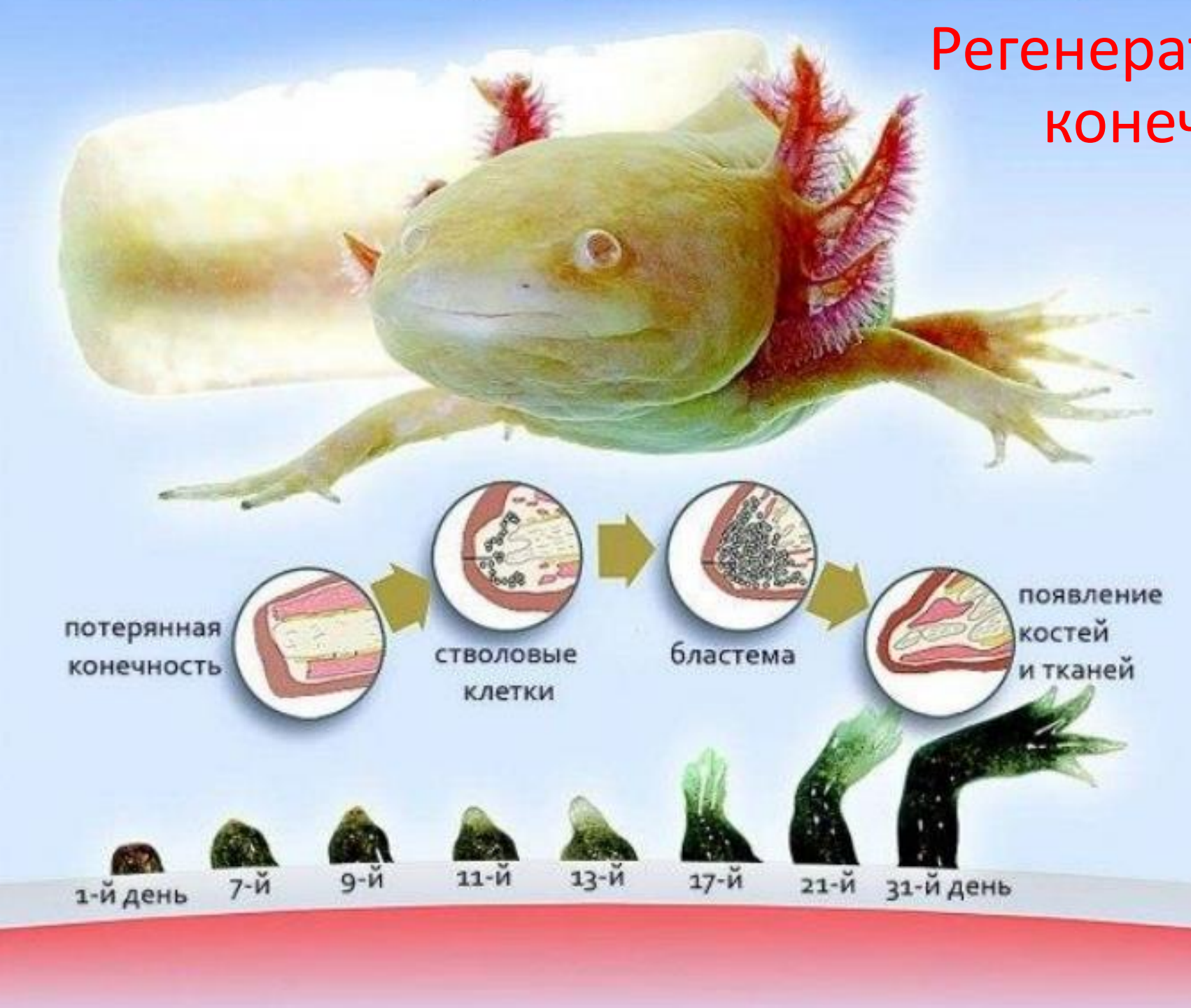
Энергозатраты (все) в условиях регенерации индивида, называются "рекуперативной нагрузкой" и могут привести к замедлению роста, воспроизводства и других функций организма. Эти эффекты усиливаются если потеря структуры приводит к значительной потере запасов энергии (лучи иглокожих, хвост ящериц).

Энергозатраты промежуточных стадий регенерации: частично восстановленная структура нередко мешает даже больше, чем её отсутствие (конечности пауков, инфекционное поражение поранений).

Fidelity cost: несовершенная копия бывает хуже оригинала. Однако дефекты могут быть адаптивны.

Выгода от замены структуры должна быть выше, чем потери от её отсутствия.

Регенеративный морфогенез: конечность аксолотля



Повреждение



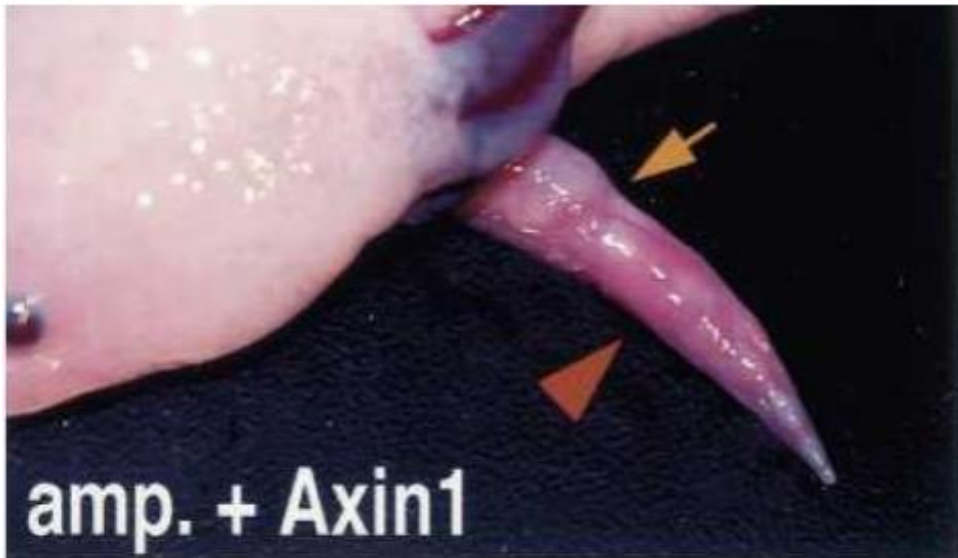
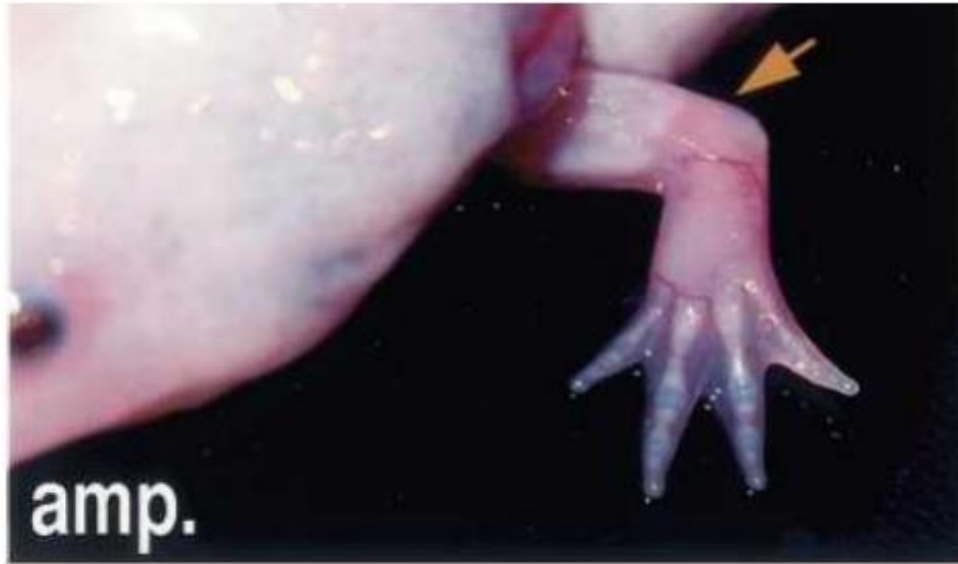
Бластема (ПСК??)



Новая конечность

Всё просто?

Wnt/бета катениновый путь регулирует поздние стадии восстановления конечности



Этот путь также работает в эмбриогенезе позвоночных



Genes
& Development

NOW AVAILABLE!
CRISPR/Cas9 an

[HOME](#) | [ABOUT](#) | [SUBMIT](#) | [SUBSCRIBE](#) | [ADVERTISE](#) | [AUTHOR INFO](#) | [ARCHIVE](#) | [CONT.](#)

Wnt/ β -catenin signaling regulates vertebrate limb regeneration

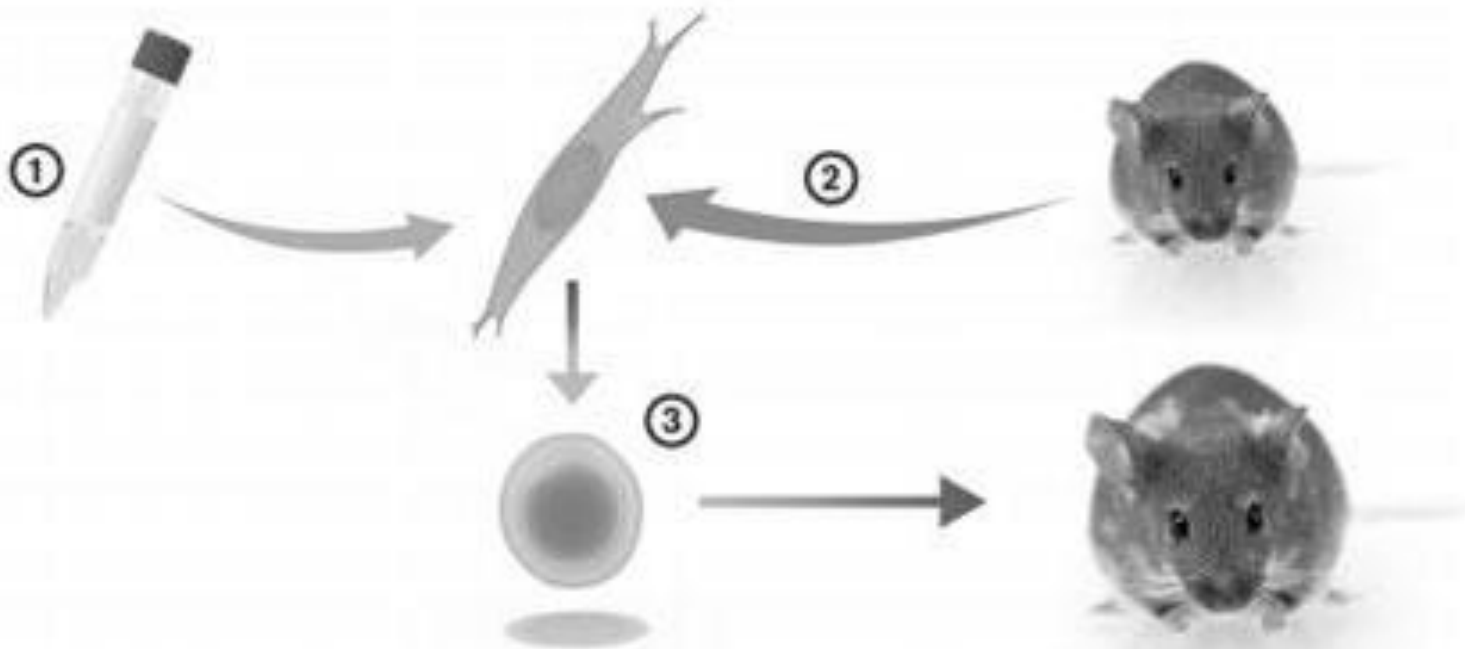
Yasuhiko Kawakami¹, Concepción Rodríguez Esteban¹, Marina Raya²,
Hiroko Kawakami¹, Mercè Martí², Ilir Dubova^{1,2}, and
Juan Carlos Izpisua Belmonte^{1,2,3}

[+](#) Author Affiliations

Abstract

Нужны стволовые клетки!

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2012



Shinya Yamanaka

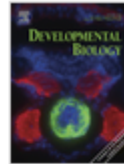
Shinya Yamanaka studied genes that are important for stem cell function. When he transferred four such genes (1) into cells taken from the skin (2), they were reprogrammed into pluripotent stem cells (3) that could develop into all cell types of an adult mouse. He named these cells induced pluripotent stem (iPS) cells.

GFP аксолотль помог понять почему регенерированная конечность отличается от утраченной



Developmental Biology

Volume 290, Issue 2, 15 February 2006, Pages 386–397



A germline GFP transgenic axolotl and its use to track cell fate:
Dual origin of the fin mesenchyme during development and the
fate of blood cells during regeneration

Lidia Sobkow^a,  , Hans-Henning Epperlein^b, Stephan Herklotz^a, Werner L.
Straube^a, Elly M. Tanaka^a,  

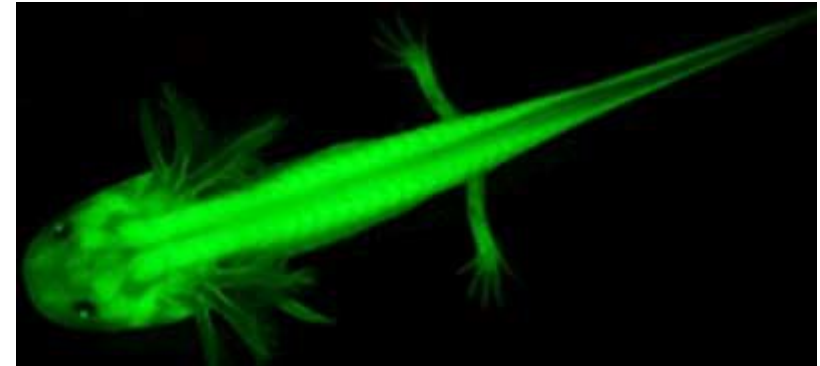
Under an Elsevier user license

 [Show more](#)

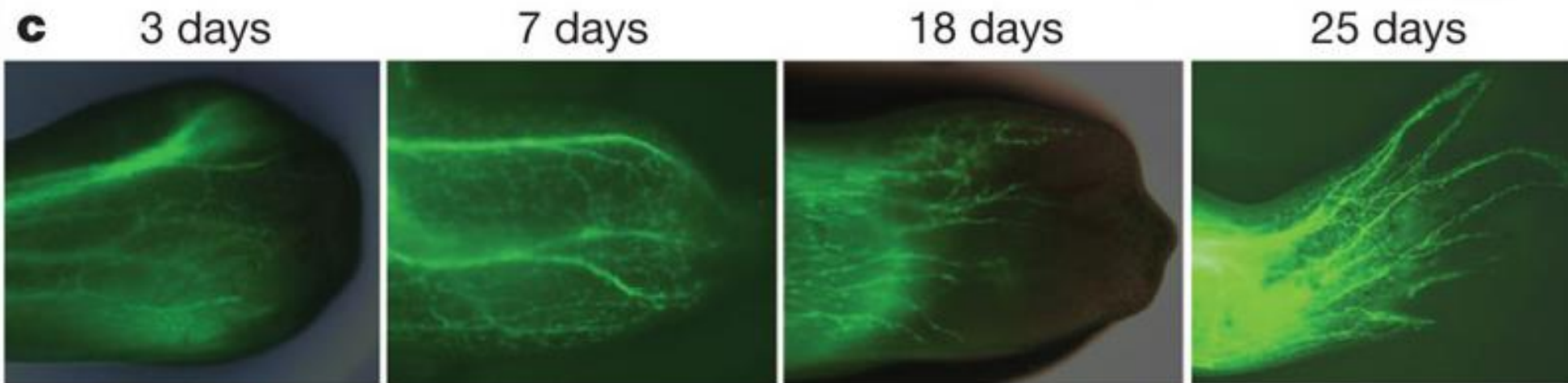
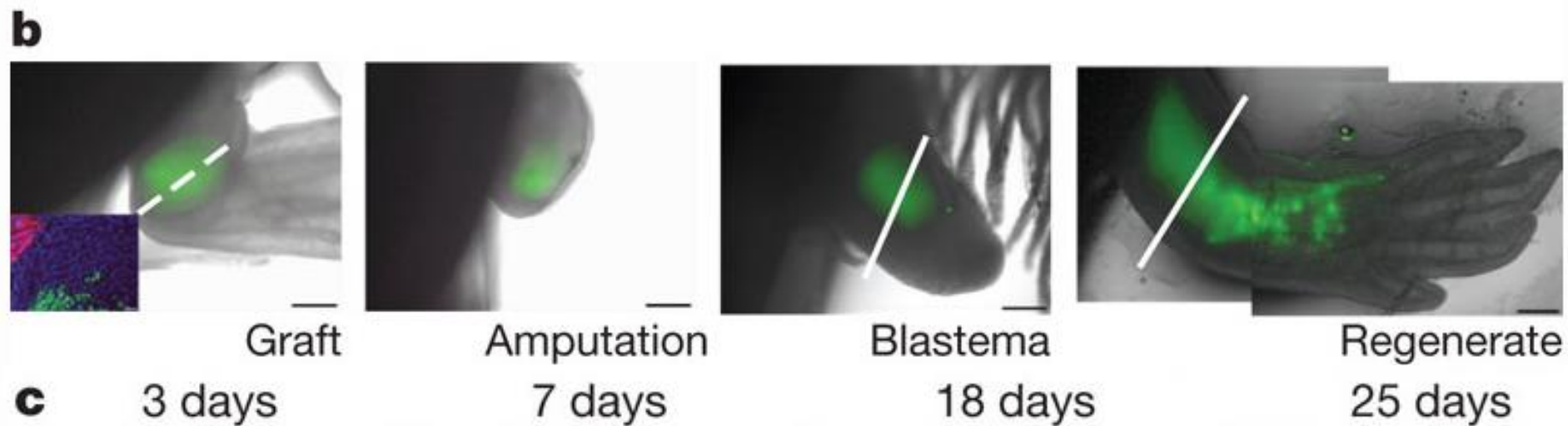
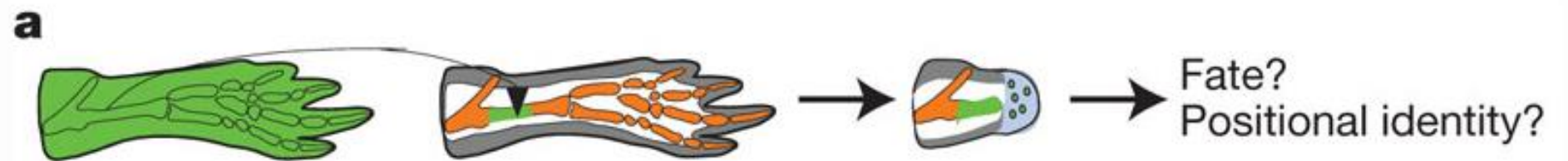
doi:10.1016/j.ydbio.2005.11.037

[Get rights and content](#)

[Open Archive](#)

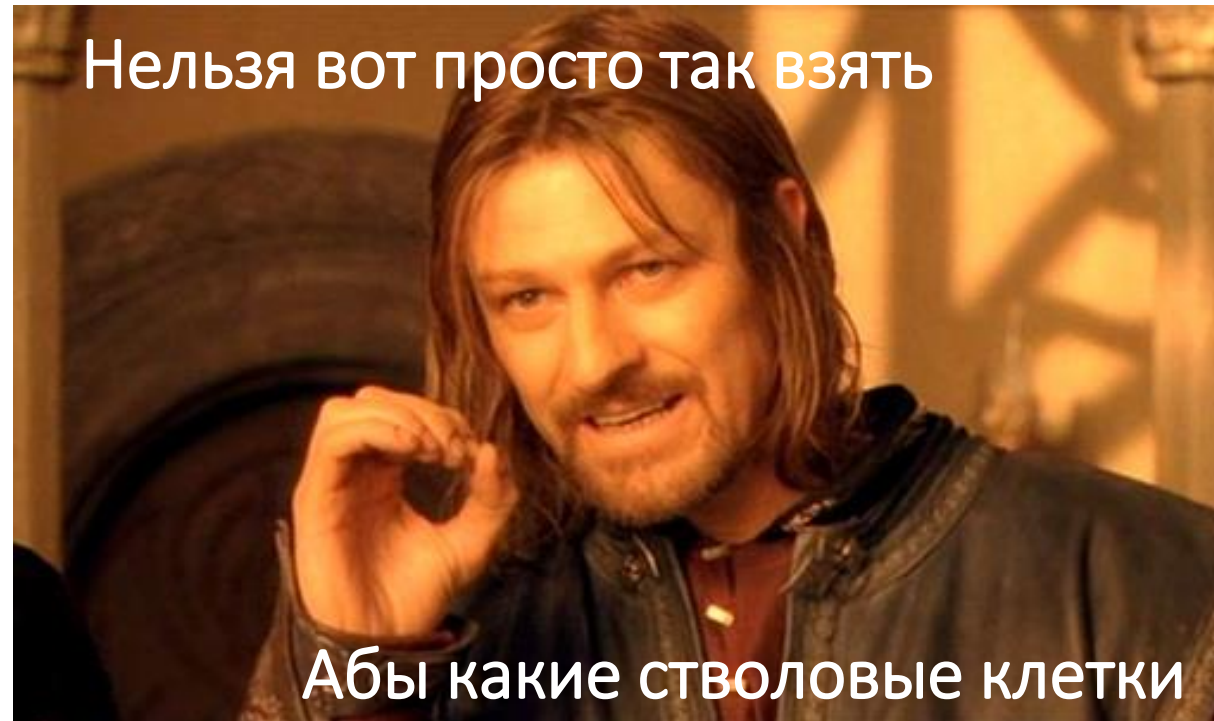


Регенеративный морфогенез: следим за клетками



Регенеративный морфогенез

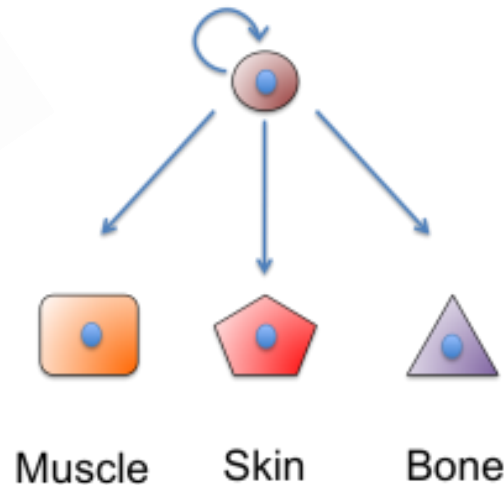
Клетки каждого клеточного типа
восстанавливают только себе
подобных



Эволюция регенерации: два разных клеточных механизма

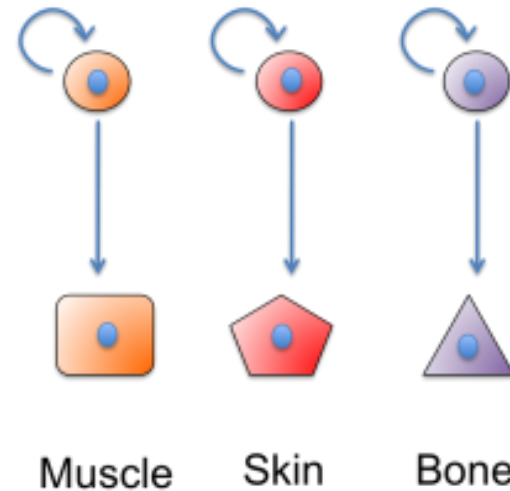


A. Multipotent stem cell makes all the tissues needed



OR

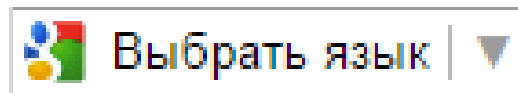
B. Several different stem cells are needed to make the different tissue types



Для перепрограммирования клеток ЧЕЛОВЕКА не нужно деление

Cell Cycle

Volume 14, Issue 8, 2015



[Translator disclaimer](#)



CrossMark

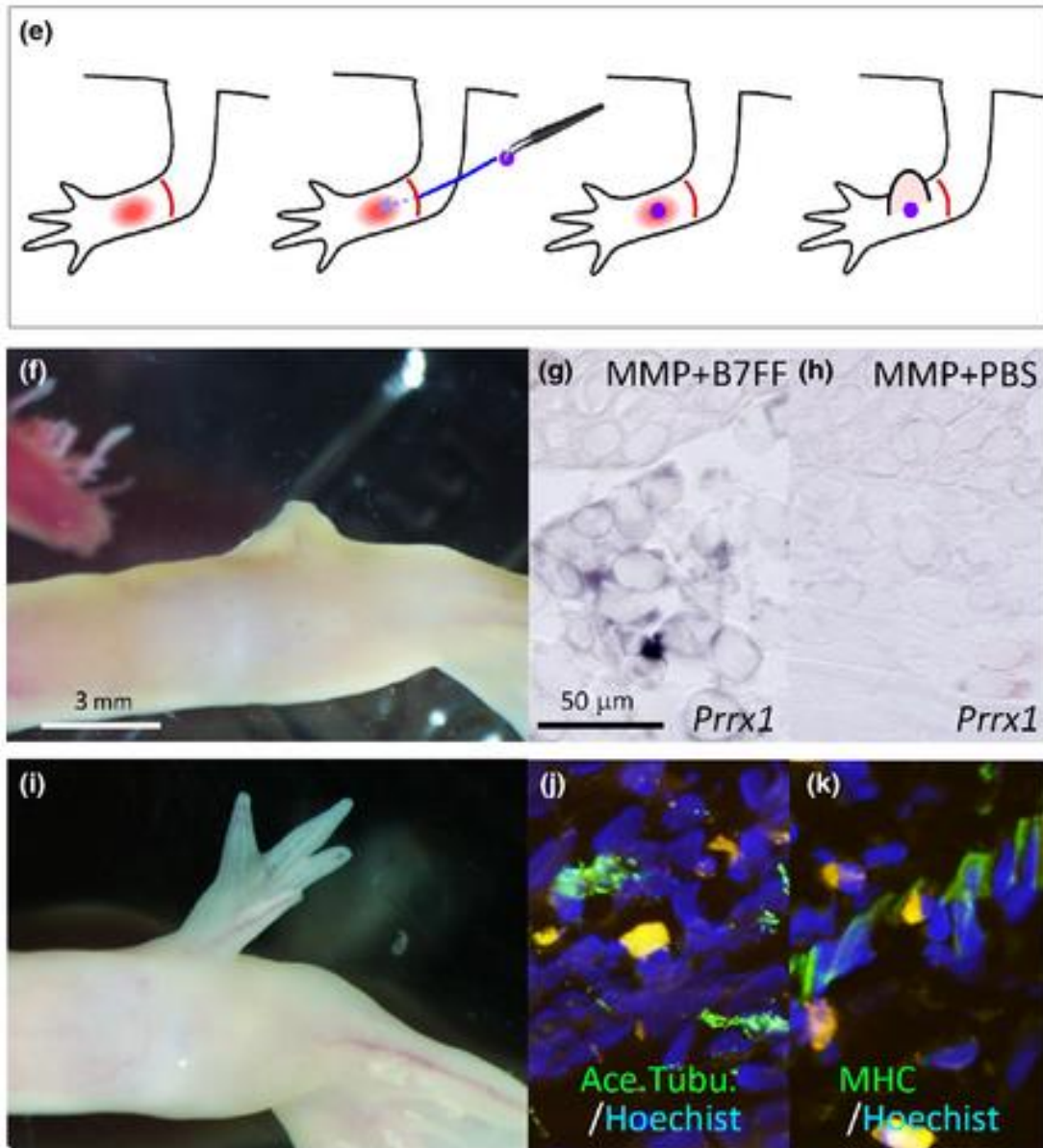
[click for updates](#)

Cell divisions are not essential for the direct
conversion of fibroblasts into neuronal cells

VS Fishman^{abc}, TA Shnayder^{ab}, KE Orishchenko^{ad}, M Bader^c, N
Alenina^{ce*} & OL Serov^{ab*}

pages 1188-1196

Регенеративный морфогенез: индукторы



Развитие конечностей у аксолотля можно вызвать протеолизом и добавлением индукторов

Запуск регенерации отличается от планарии!!

Результатов: примерно 107 000 (0,14 сек.)

Минобороны РФ будет выращивать конечности для ...

www.newsru.com › В России › 26 апреля 2008 г. ▼

6 июня 2008 г. - ... РФ будет выращивать конечности для своих искалеченных солдат. ... Минобороны РФ проводит исследования по регенерации ...

тело техники - Совершенно секретно

www.sovsekretno.ru/articles/id/4519/ ▼

19 дек. 2014 г. - Сообщается, что в России возможностью регенерации военные интересовались ... Интегрированные в одежду солдата и связанные в единую систему, эти ... как гипсовый бинт, фиксировать перелом конечностей.

Минобороны РФ будет выращивать конечности для ...

www.rlw.ru/russia_events22582.html

Минобороны РФ будет выращивать конечности для своих искалеченных солдат. Минобороны РФ проводит исследования по регенерации ...

Минобороны РФ будет выращивать конечности для ...

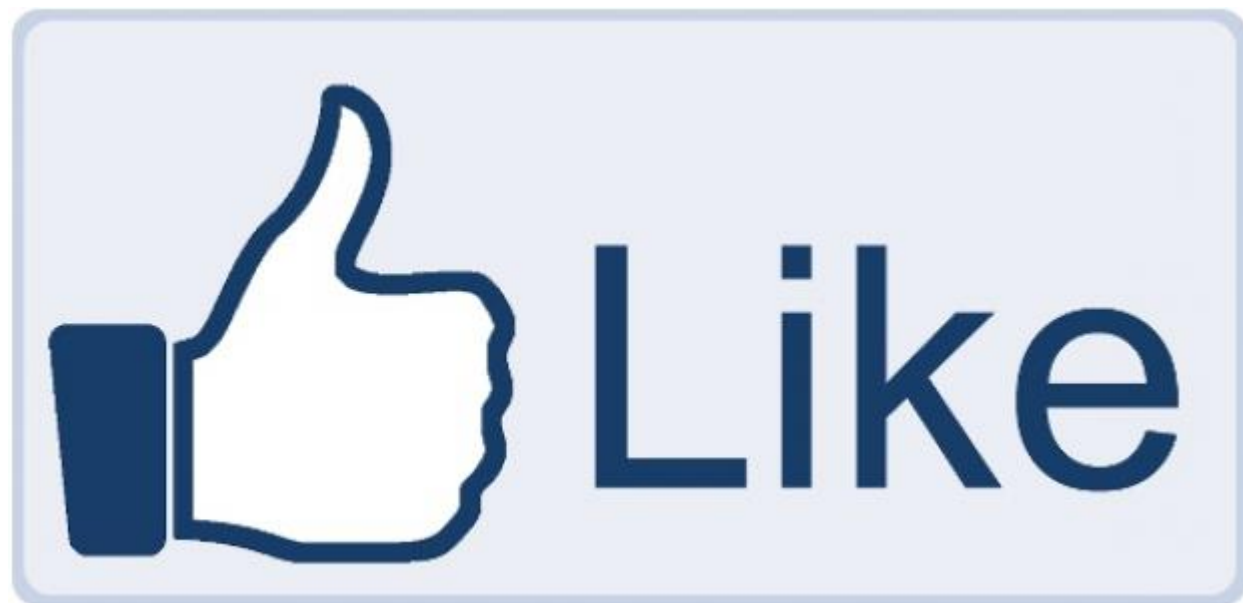
www.news2.ru/story/106142/

6 июня 2008 г. - Минобороны РФ проводит исследования по регенерации ... РФ будет выращивать конечности для своих искалеченных солдат ...

???



Google
Академия



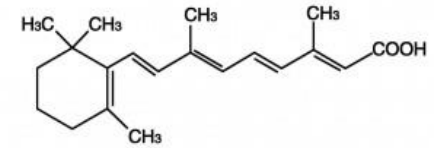
Морфогенез = конструктор?



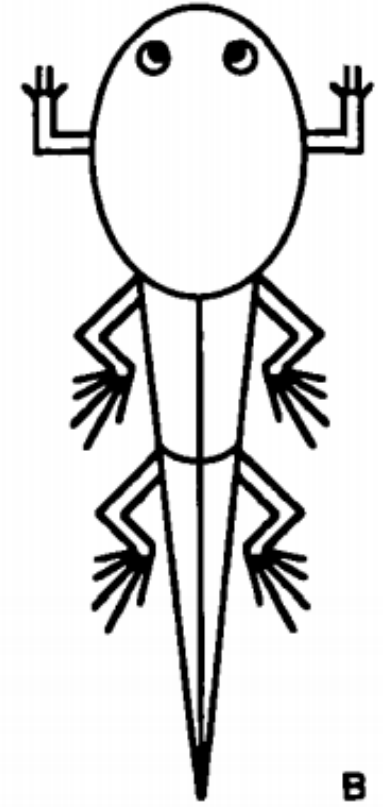
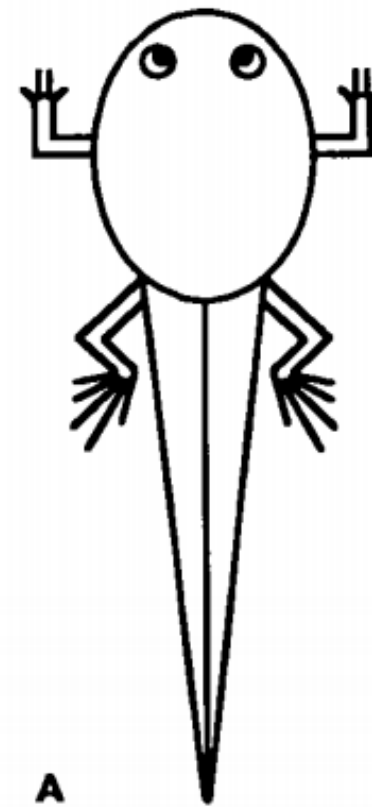
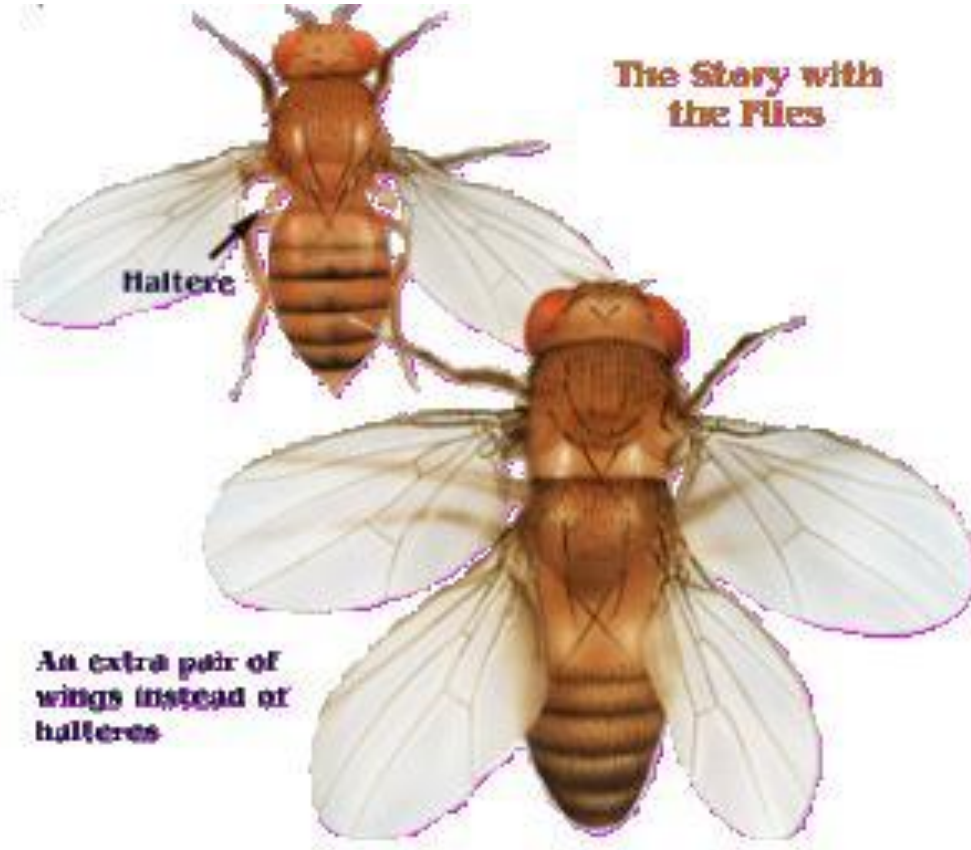
Можно ли комбинировать
признаки разных видов?



Морфогенез = конструктор?



treatment with retinoic acid

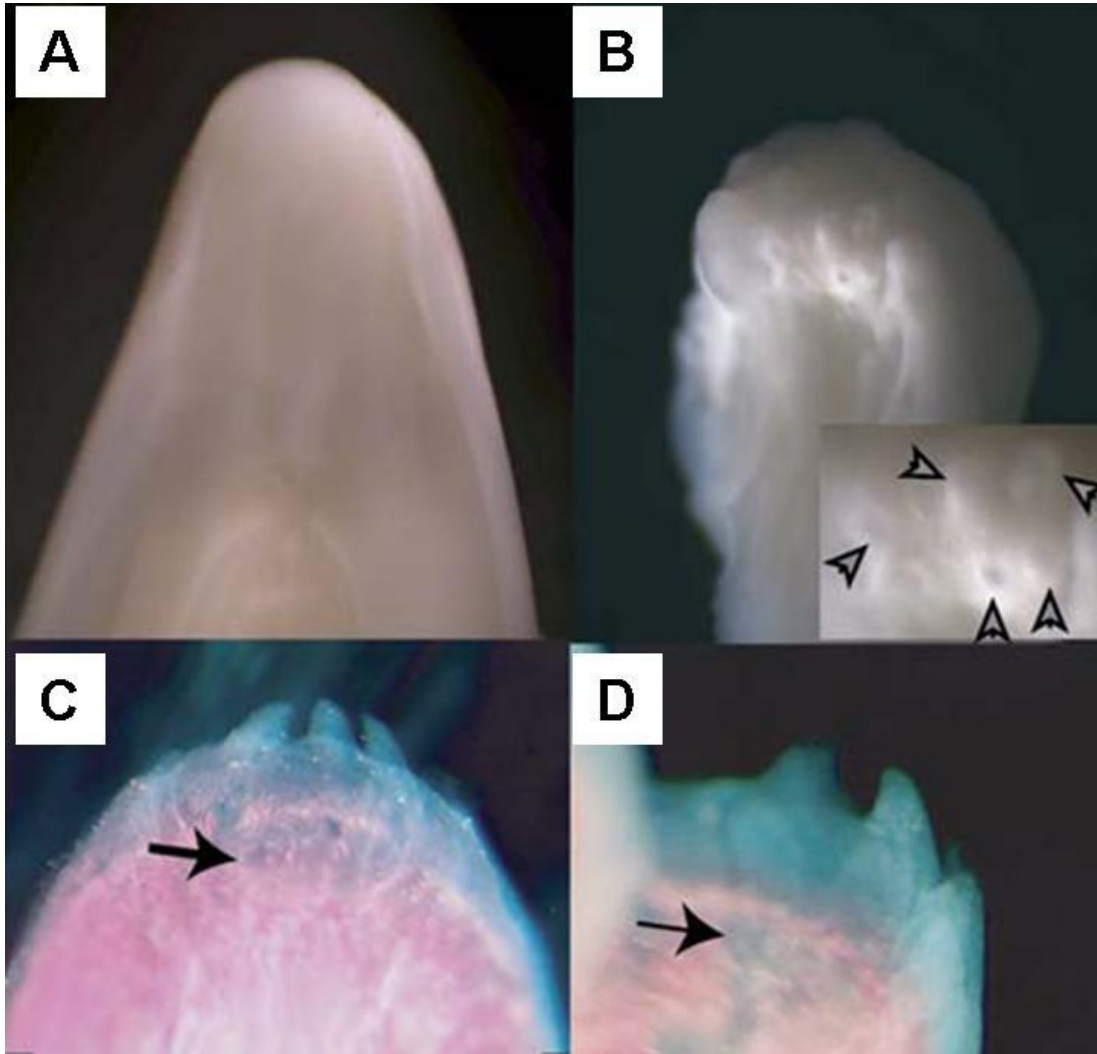


Морфогенез = конструктор?

Chick tooth induction revisited

Jinglei Cai¹, Sung-Won Cho¹, Mikio Ishiyama², Masato Mikami³, Akihiro Hosoya⁴, Yukishige Kozawa⁵, Hayato Ohshima⁶ and Han-Sung Jung^{1,*}

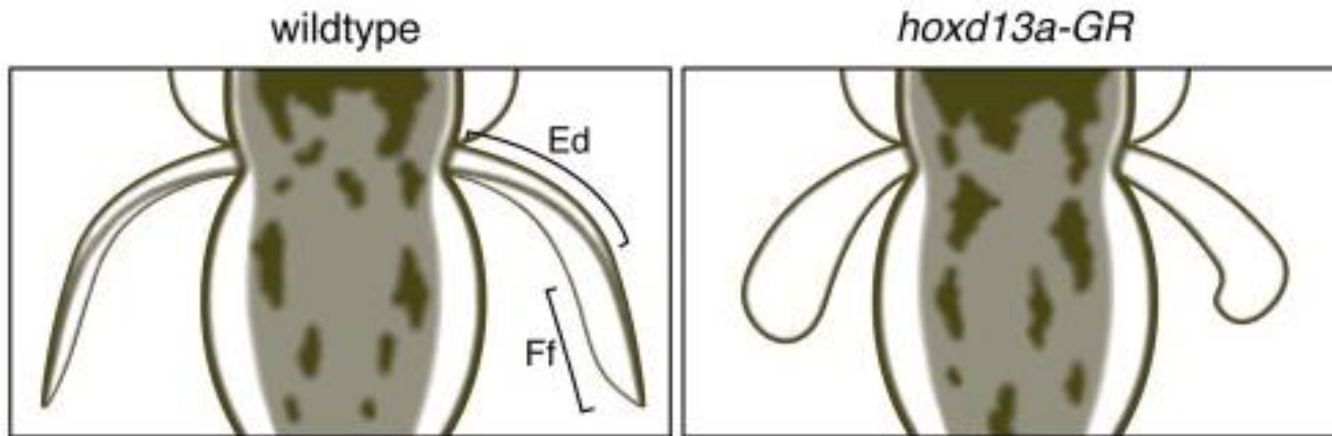
Индукция закладки зубов у птиц (утеряны более 100 млн лет назад)



Наши дни

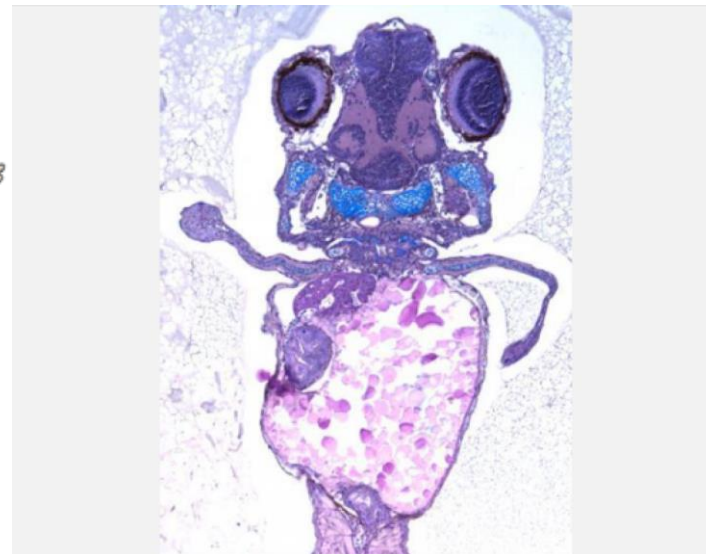
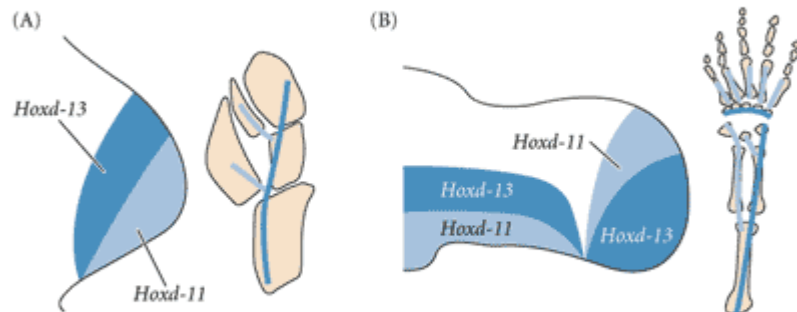


Морфогенез = конструктор?

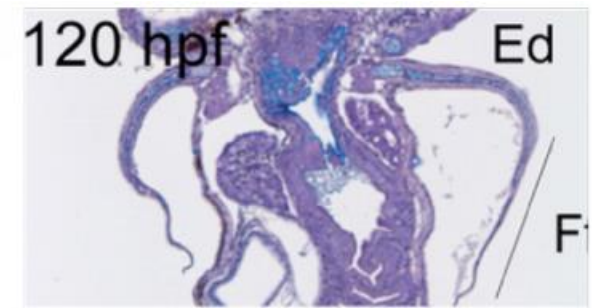


Igor Schneider and Neil H. Shubin 2012

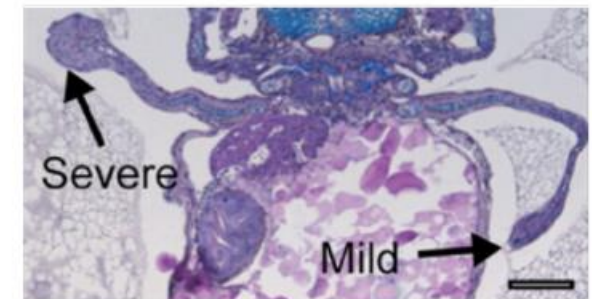
Индукция закладки
«тетраподных»
конечностей у рыбы



Normal Zebra fish
embryo



Embryo with extra
Hoxd13 gene



Морфогенез = конструктор?



Итог: надежда есть



STAR WARS: EPISODE VI - RETURN OF THE JEDI (c) Lucasfilm

В связи с консервативностью механизмов морфогенеза и распространённостью регенерации частей тела у позвоночных есть шанс, что мы доживём до практических успехов в восстановлении утраченных конечностей у человека.

Но это будет нескоро