

The background of the entire slide is a photograph of two hands, one from the left and one from the right, reaching towards each other. The hands are silhouetted against a bright, warm, yellowish-gold light source, creating a dramatic, backlit effect. The fingers are slightly curled, and the hands are positioned as if about to clasp or hold each other. The overall mood is one of connection, hope, or reaching for something.

Среда 20.05. 16:00
Конференц-зал ИЦИГ

Публичная лекция
Елены Кизиловой

Откуда руки растут:
морфогенез конечностей

План лекции



1. Откуда, когда, куда и как именно они растут?
2. Почему у человека – рука, у кота – лапа, а у козла – копыто?
3. Почему руки у всех людей одинаковые?
4. Почему у одного и того же человека руки разные?
5. Почему на руке ровно пять пальцев и когда их бывает не «ровно пять»?

План лекции



- 1. Стабильность и вариабельность анатомии конечности**
- 2. Эволюционные гомологии и аналогии, метамерия**
- 3. Эмбриональный морфогенез конечности у млекопитающих**
- 4. Генетические, эпигенетические, клеточные и иные механизмы регуляции морфогенеза конечности у млекопитающих**
- 5. Сложность и границы устойчивости системы**
- 6. Патологические процессы и состояния**
- 7. Диагностика врожденных аномалий**

Evo-Devo

сравнительная эмбриология

частная эмбриология

генетика развития

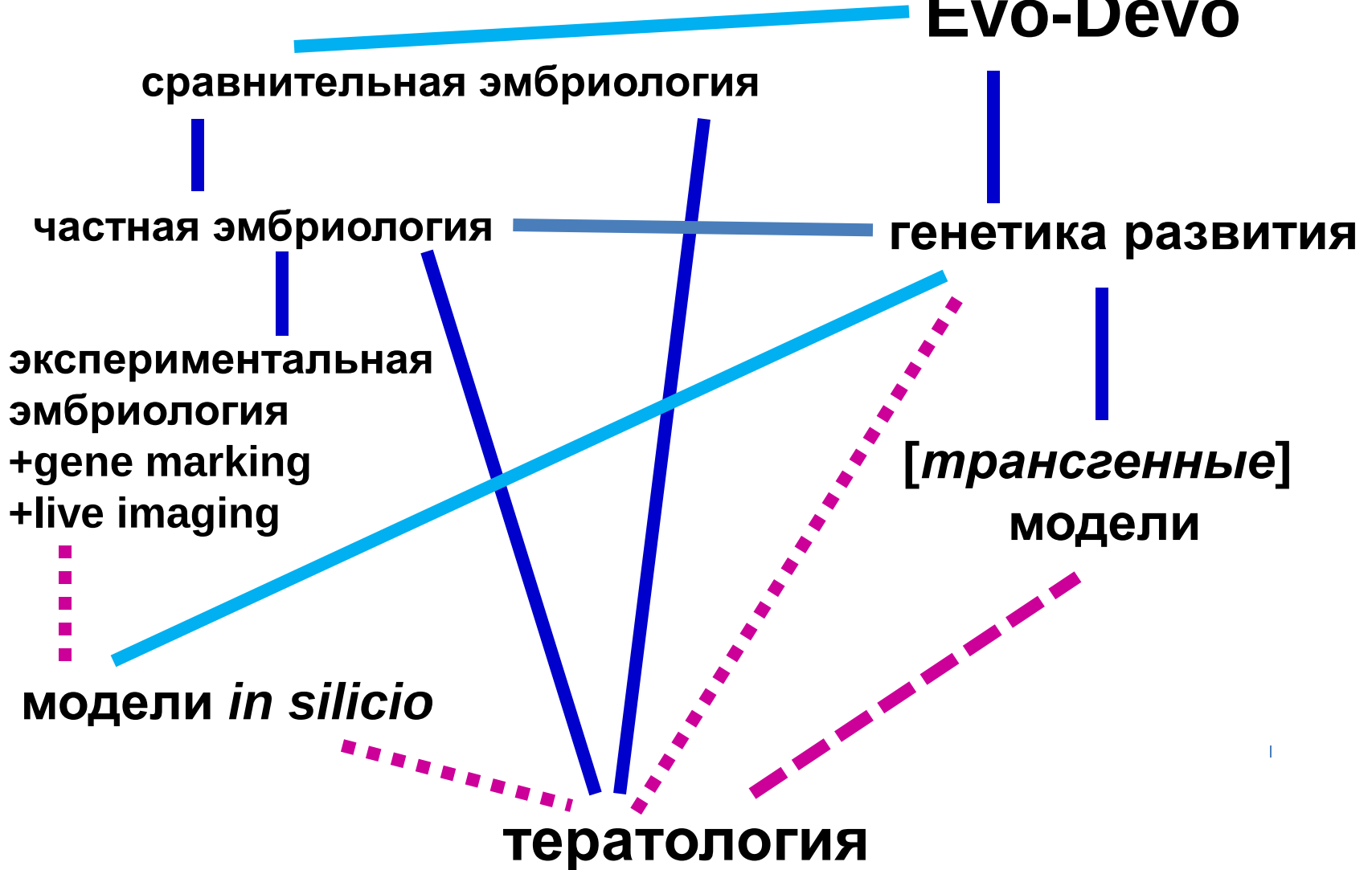
экспериментальная
эмбриология
+gene marking
+live imaging

[*трансгенные*]
модели

модели *in silicio*

тератология

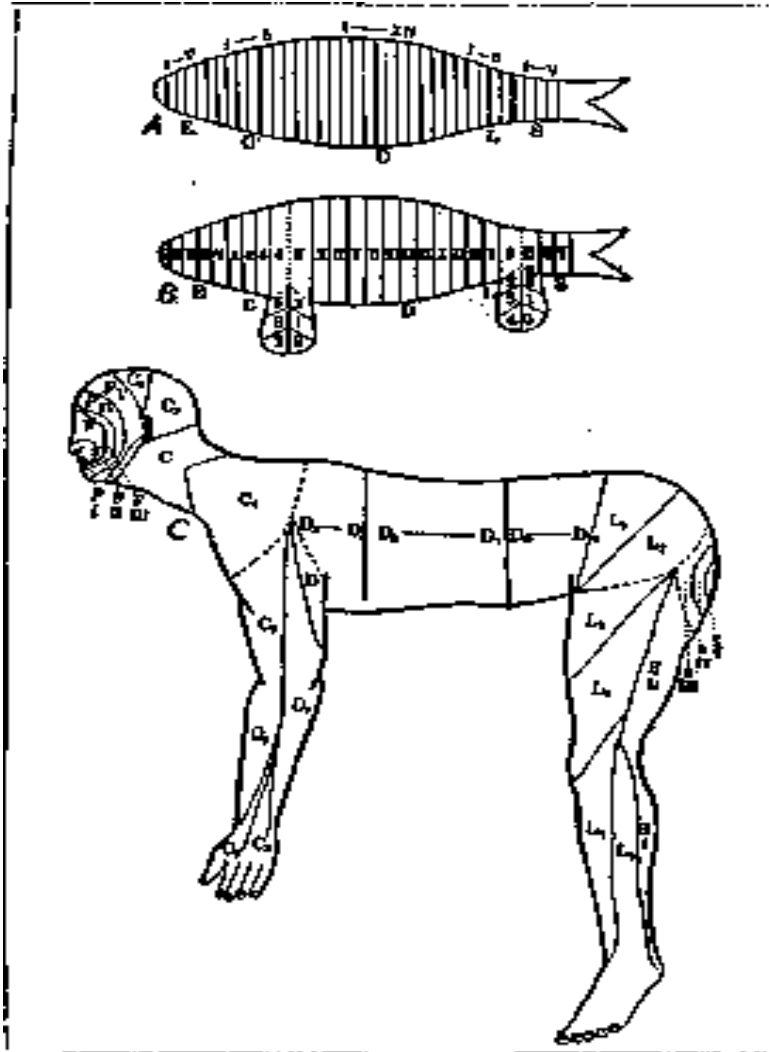
ВОВЛЕЧЕННЫЕ ДИСКУРСЫ



**Стабильность и вариабельность
анатомии конечности**

**Эволюционные гомологии и
анalogии, метамерия**

МЕТАМЕРИЯ (= МЕТАМЕРНОСТЬ ТЕЛА)



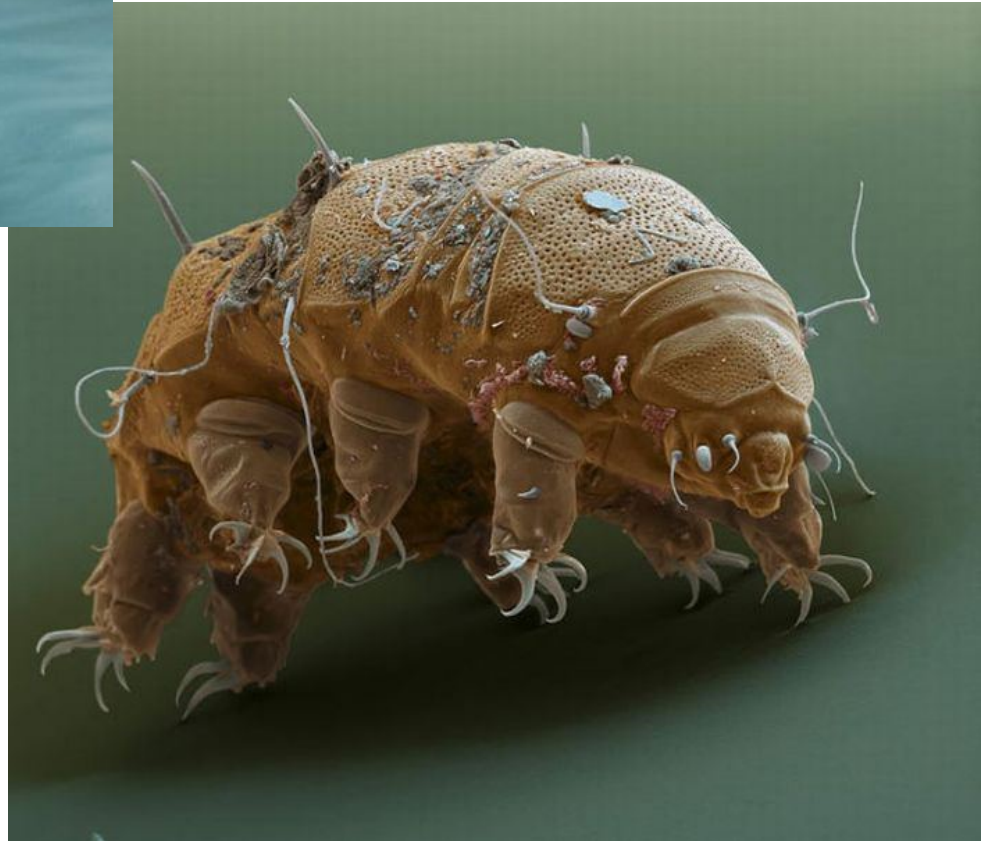
олигомеризация

***сложное
слияние передних
метамеров***

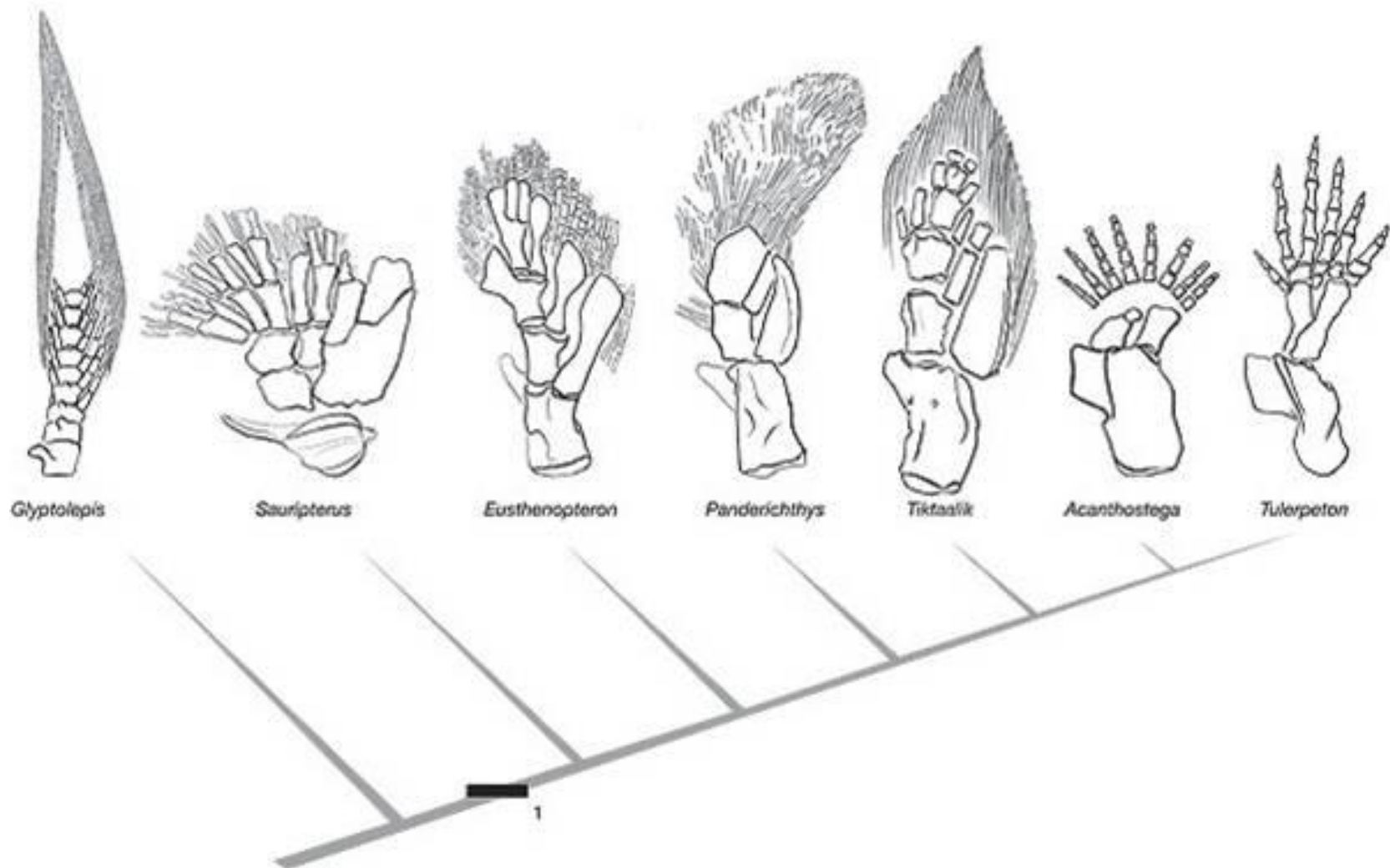
***возникает
ортогональная
сегментация***



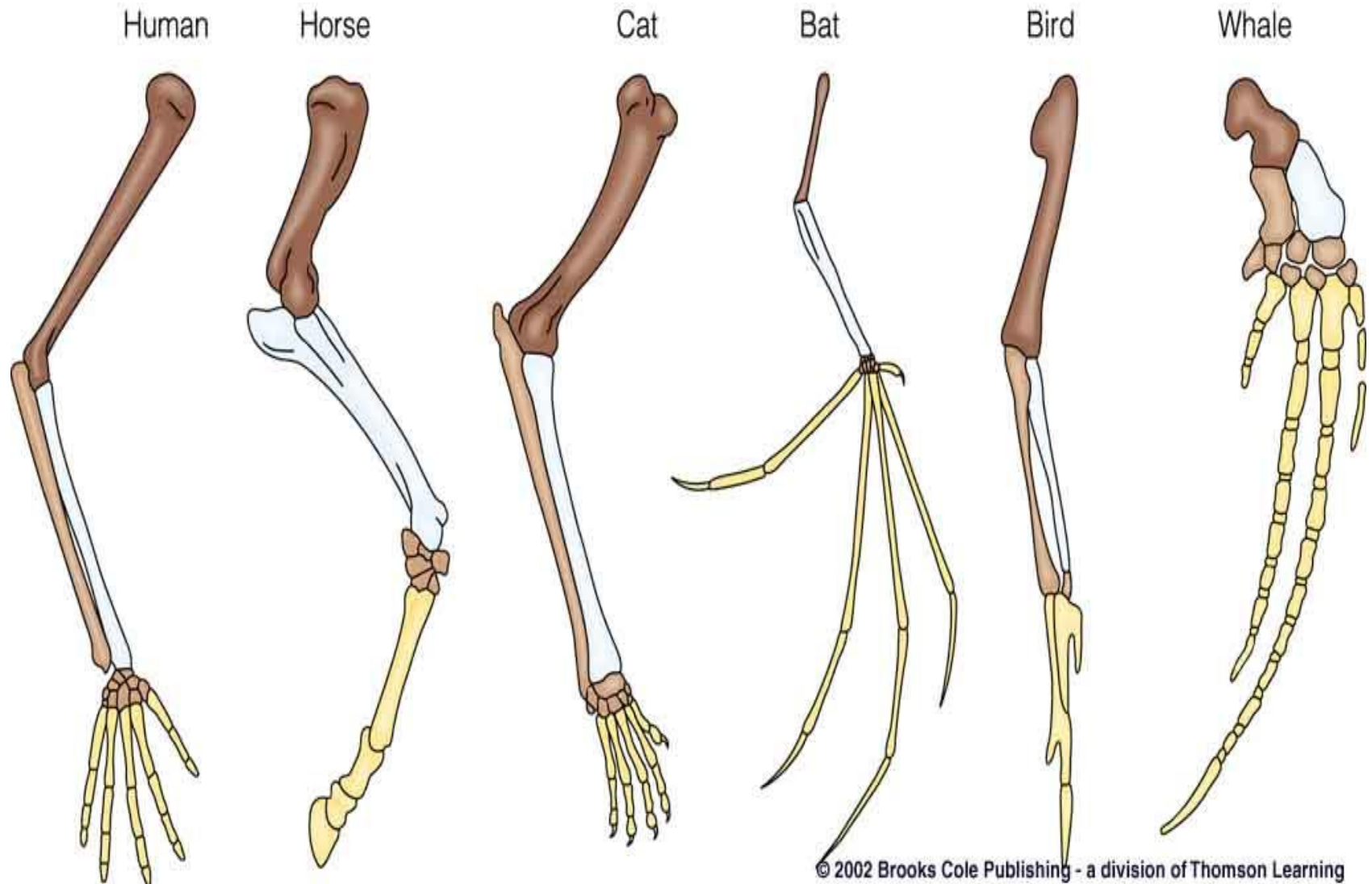
Tardigrada



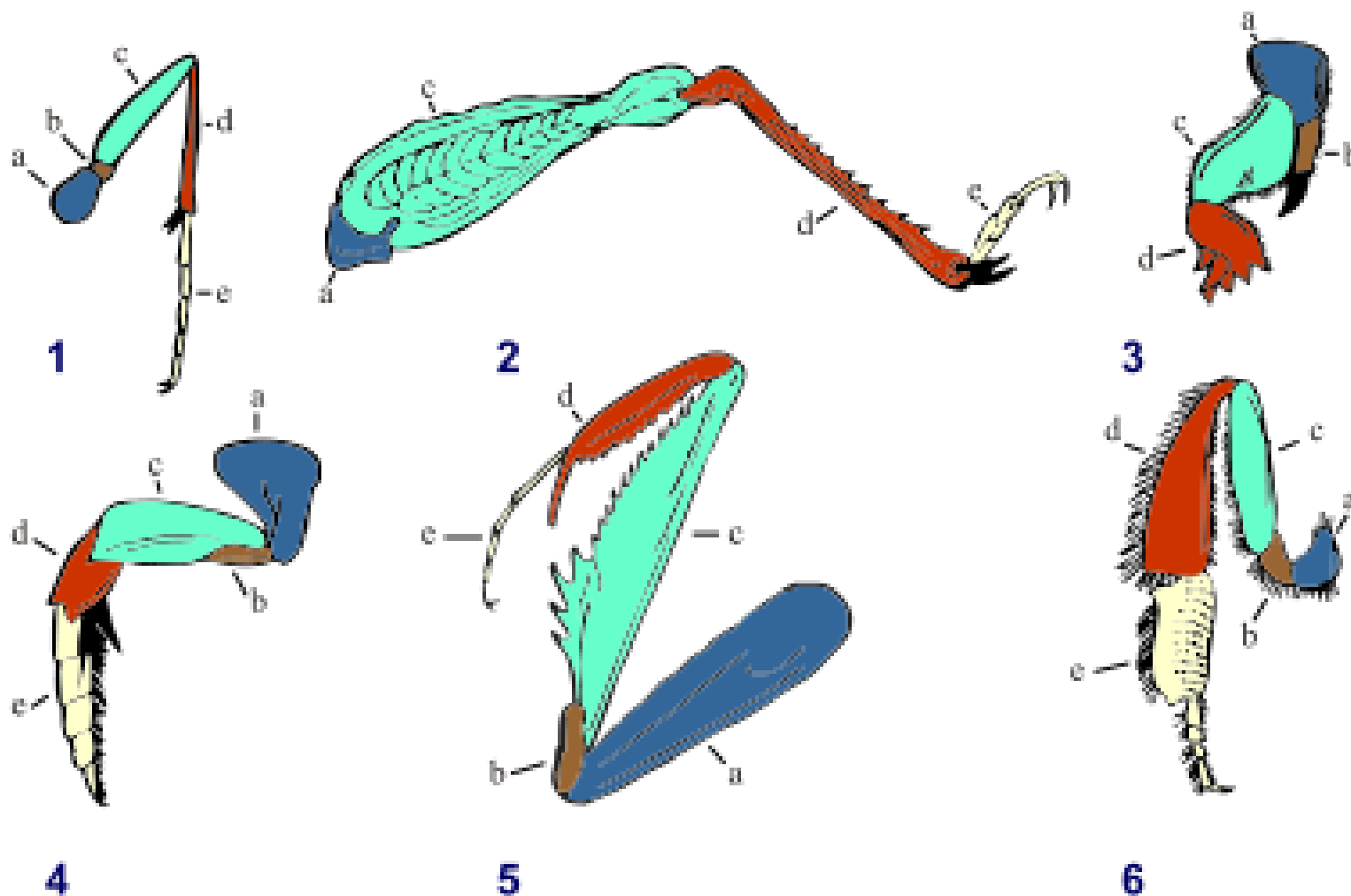
Скелет конечностей ископаемых рыб



Гомология строения передних конечностей у современных амниот

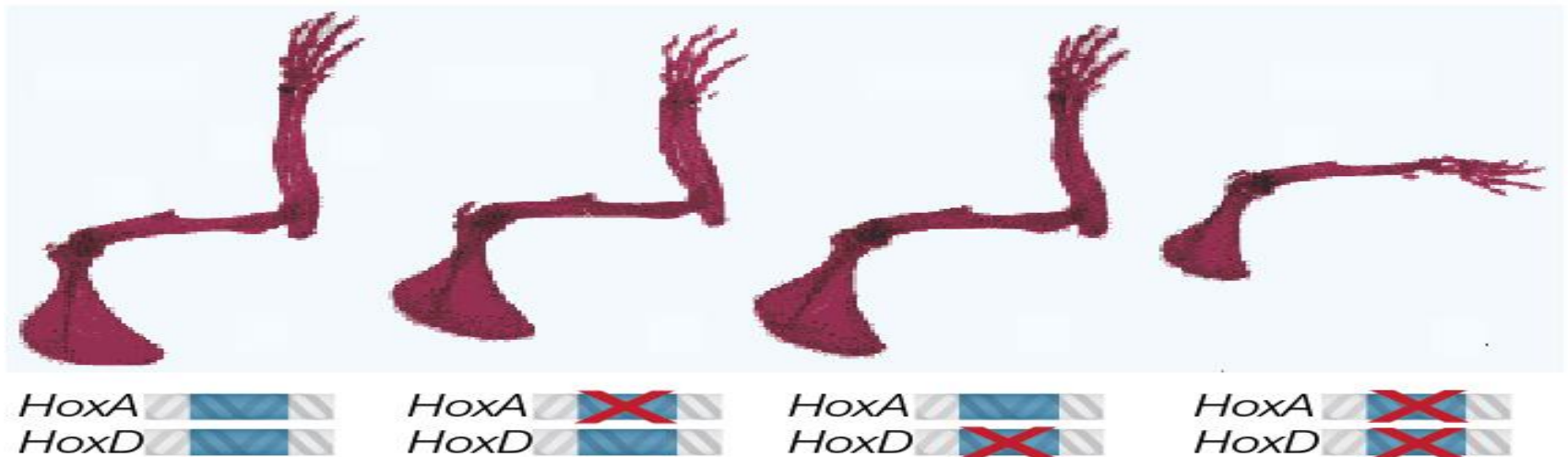
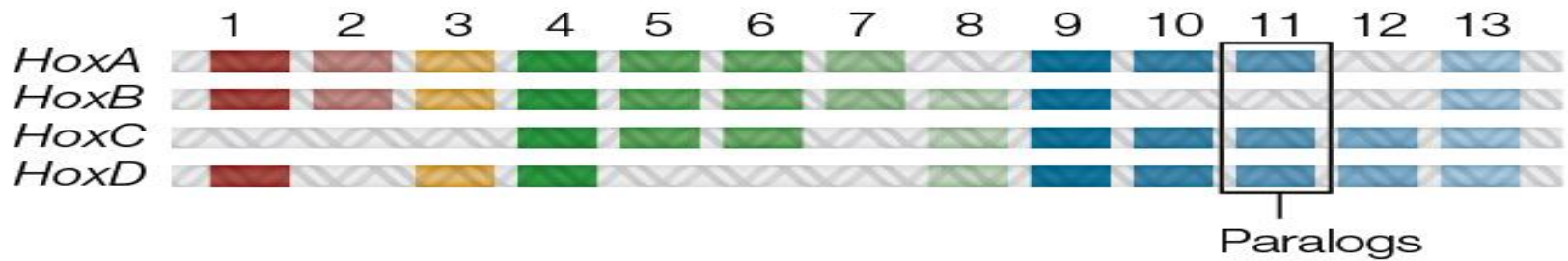


Гомология строения конечностей у насекомых

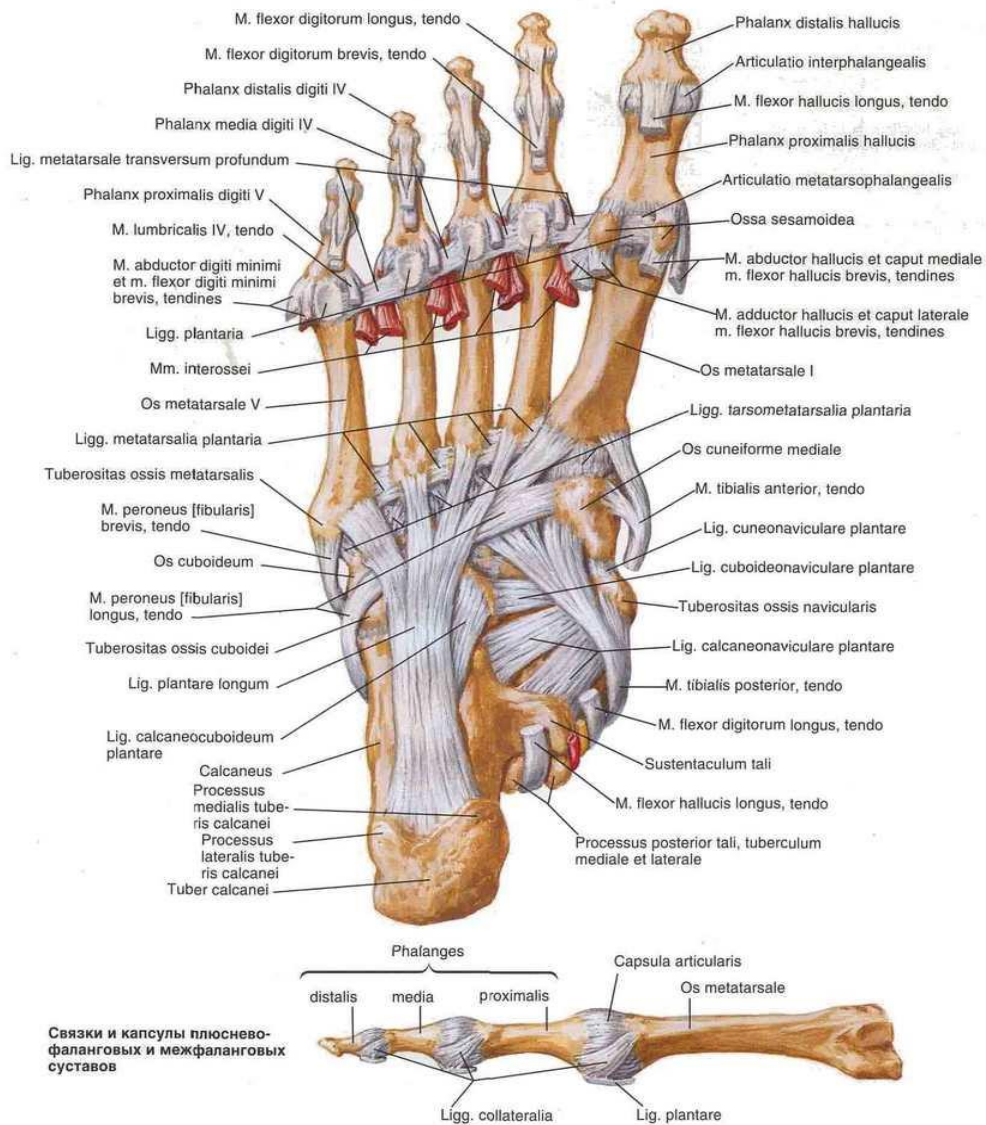


Гомеозисные гены определяют метамерию конечностей

Mouse Hox genes, located on 4 different chromosomes



Дистальные отделы конечностей (стопы и кисти) – самые сложные



HoxD13

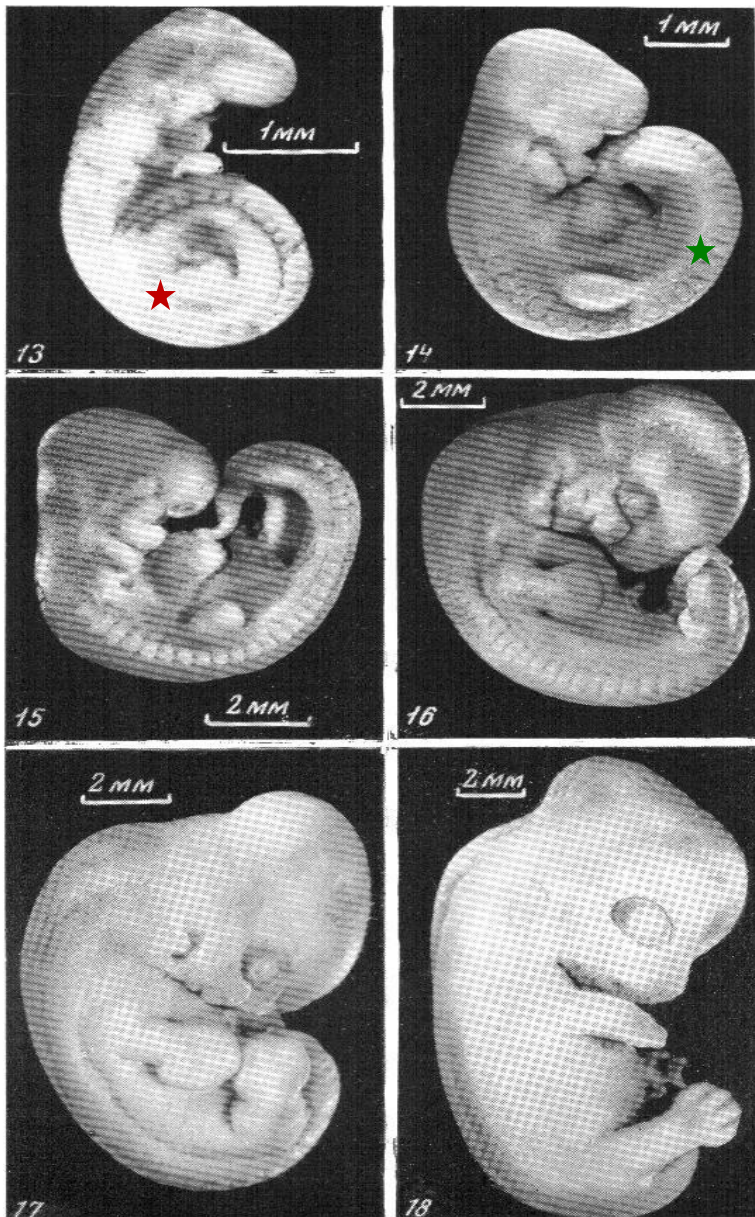
Да, но как именно?

Морфогенез гениталий у амниот связан с морфогенезом конечностей

1. 2D/4D test

1. **HoxA** и **HoxD** принимают участие в морфогенезе гениталий в эмбриональный и перинатальный периоды развития.
3. **Shh**, **BMP** и **Ptc** отвечают за постнатальный рост и морфогенез пениса у некоторых млекопитающих.
4. В некоторых случаях устойчивые проблемы с эректильной функцией связаны с нарушениями структуры собственно гена **Shh**.
5. **У рептилий и птиц (?) нижние конечности и гениталии развиваются из одного эмбрионального зачатка.**

регуляция морфогенеза конечности у млекопитающих



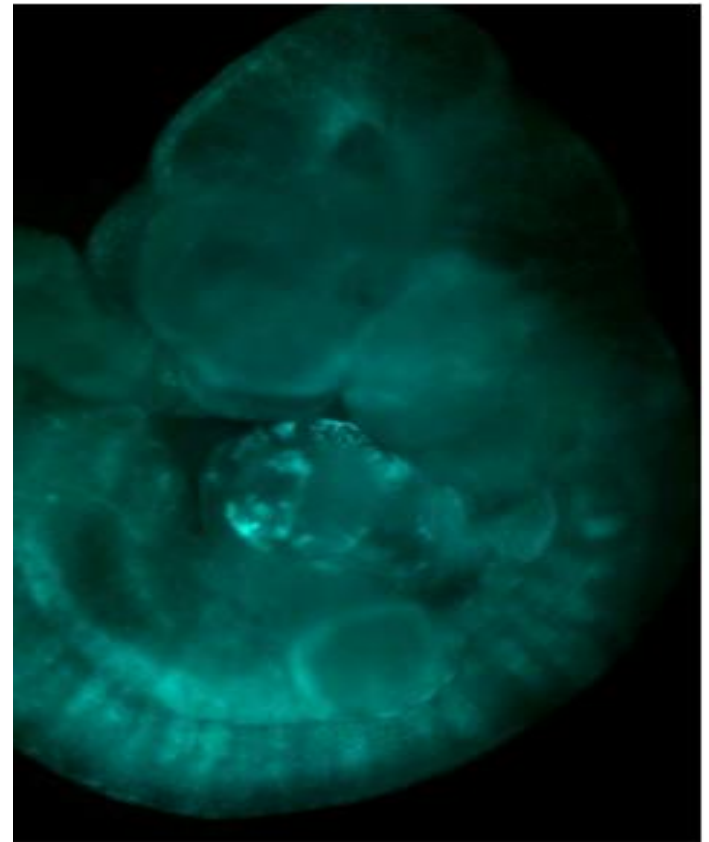
Почка передней★
и задней★ конечности

Пальцевая пластинка

Ластообразные конечности

Эмбриональный морфогенез конечности у млекопитающих

Основные (элементарные) морфогенетические процессы



Клеточная адгезия --- **!**

Пассивные движения групп клеток --- **!**

Активные движения отдельных клеток и групп клеток --- **?**

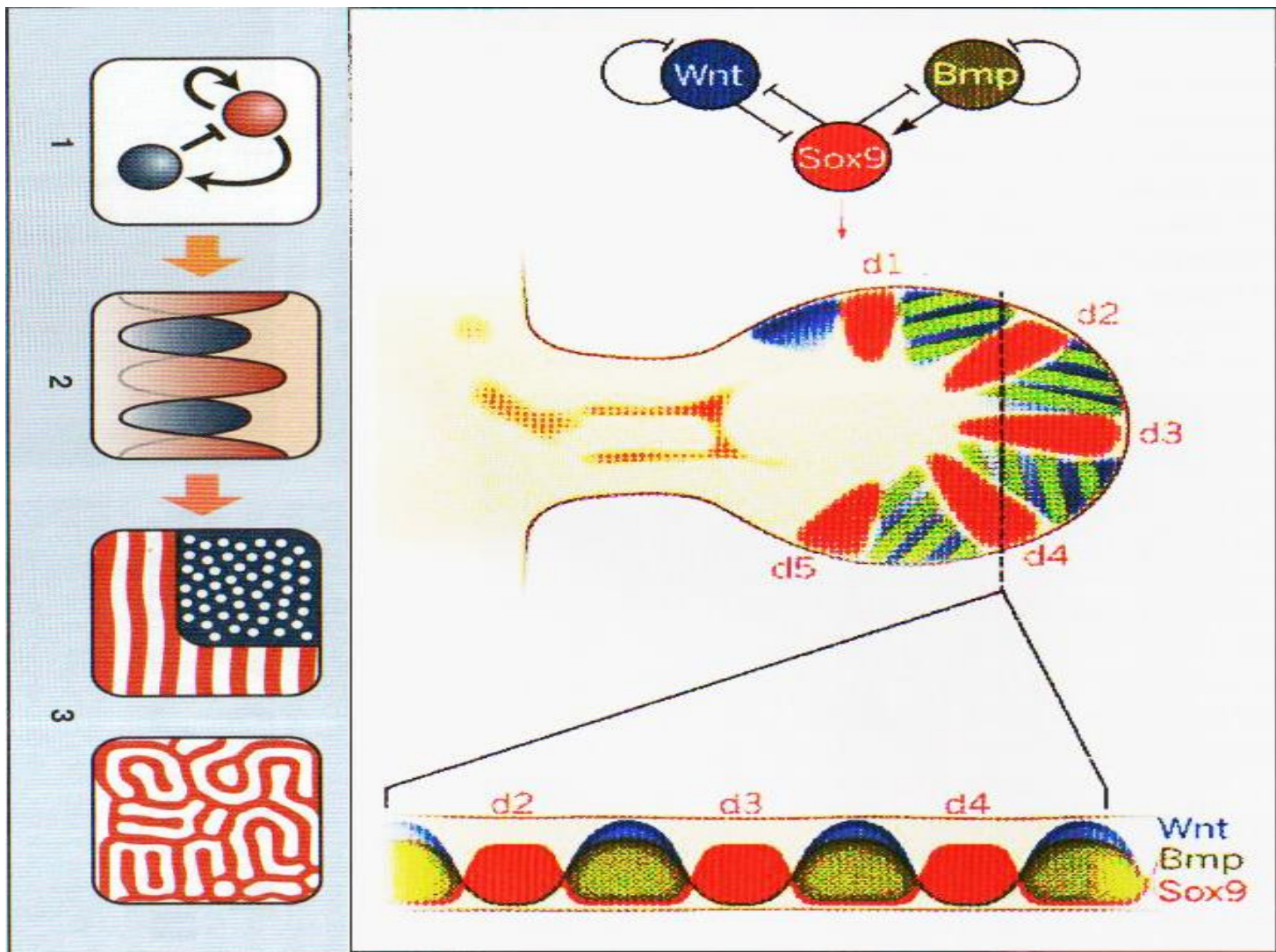
Избирательная клеточная гибель - **!**

Эпителиальные морфогенезы --- **нет**

**Тератогены,
действующие преимущественно на почку
конечности**

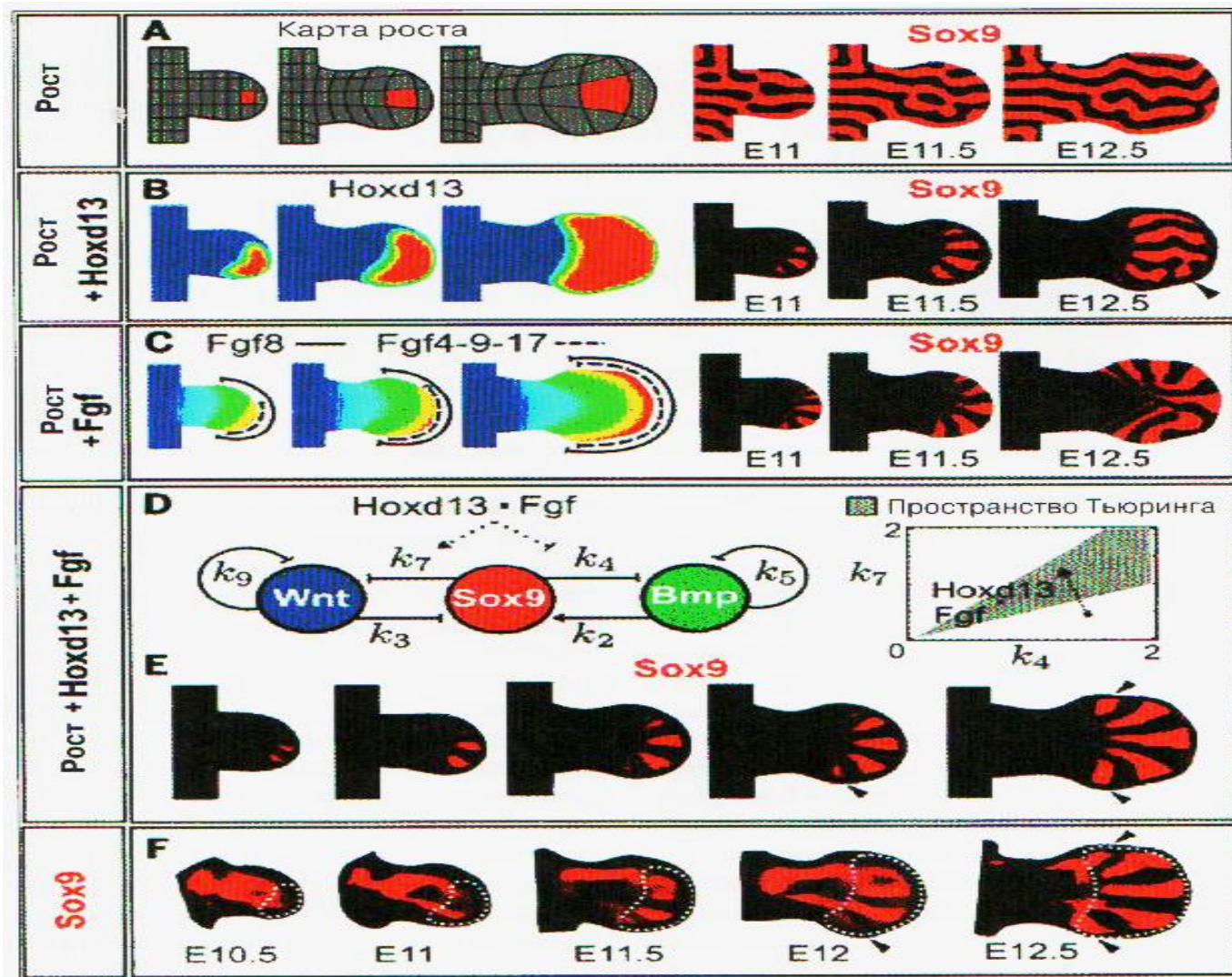
- Сульфаниламид**
- Диэтиленгликоль**
- Талидомид**
- DDT**
- Agent Orang**

и т.д.



Модель Тьюринга, описывающая морфогенез пальцев

Kondo, Miura 2010; Zuniga, Zeller 2014



Дальнейшее развитие модели: учет разных факторов

Модели самоорганизации

1.«Стадо скворцов»

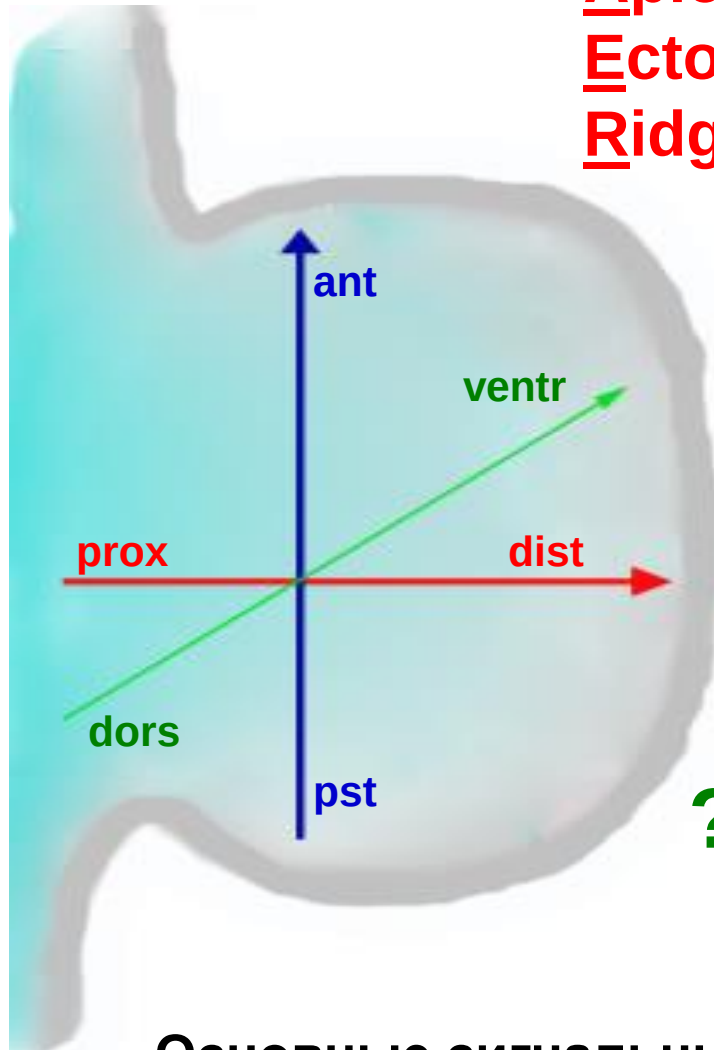
2.Изменения организующего поля
(«поля директора»)

1.Динамика кракелюров

2.«Логистические модели»

Apical
Ectoderm
Ridge

FGFs, EGFs

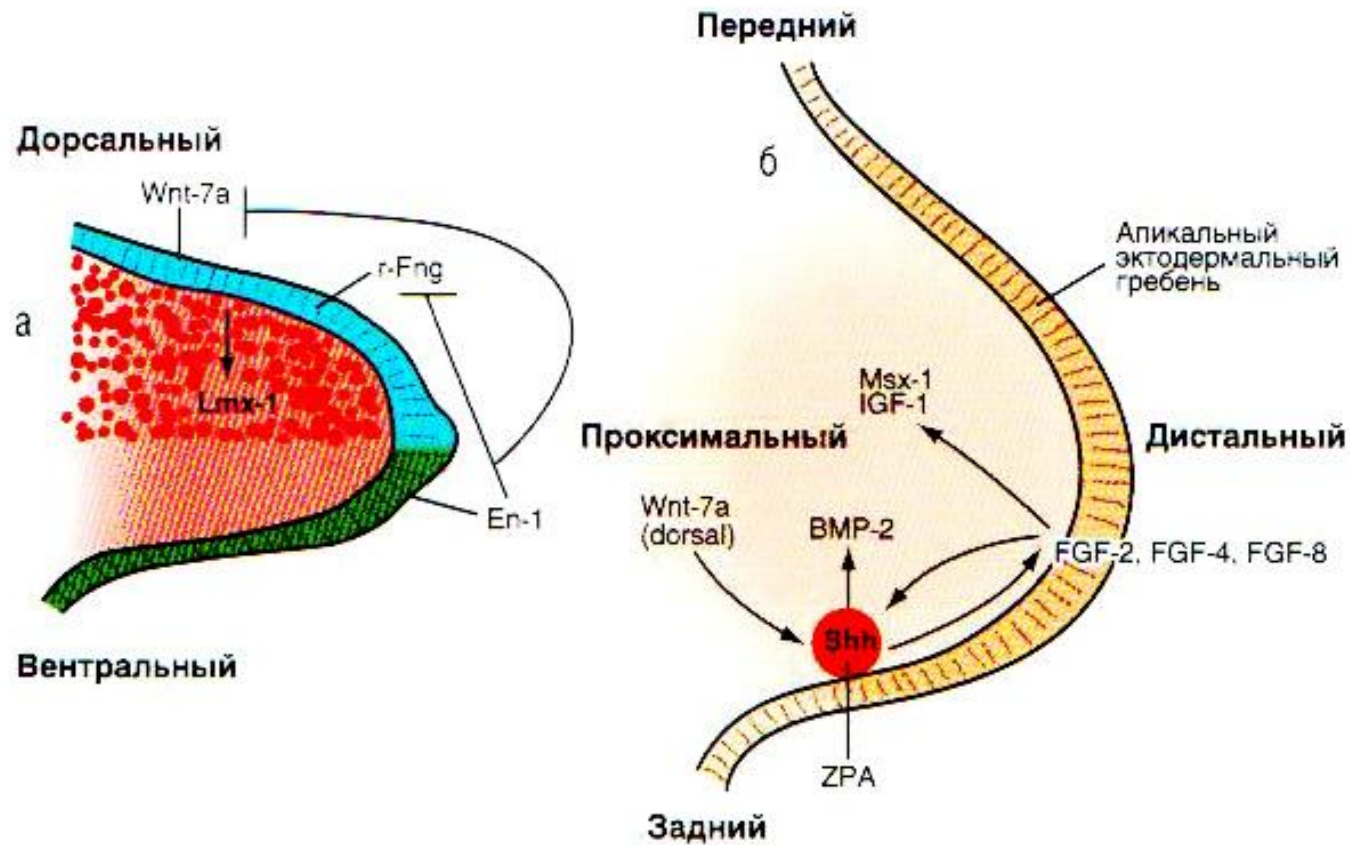


Zone
of Polarizing
Activity

SHH

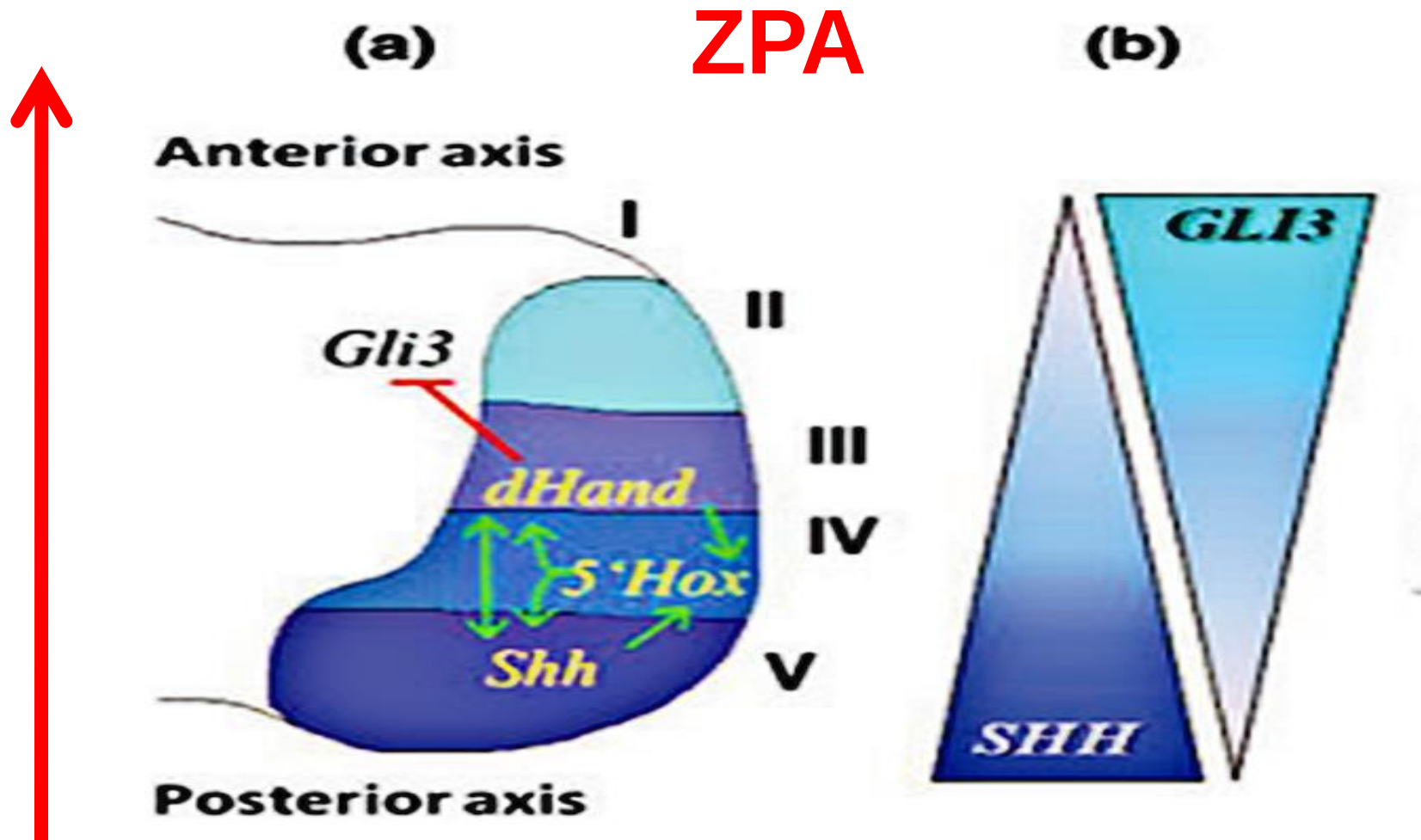
? **Wnt-7a (Lmx-1, En-1)**

**Основные сигнальные пути, задействованные
в спецификации почки конечности по трем осям**

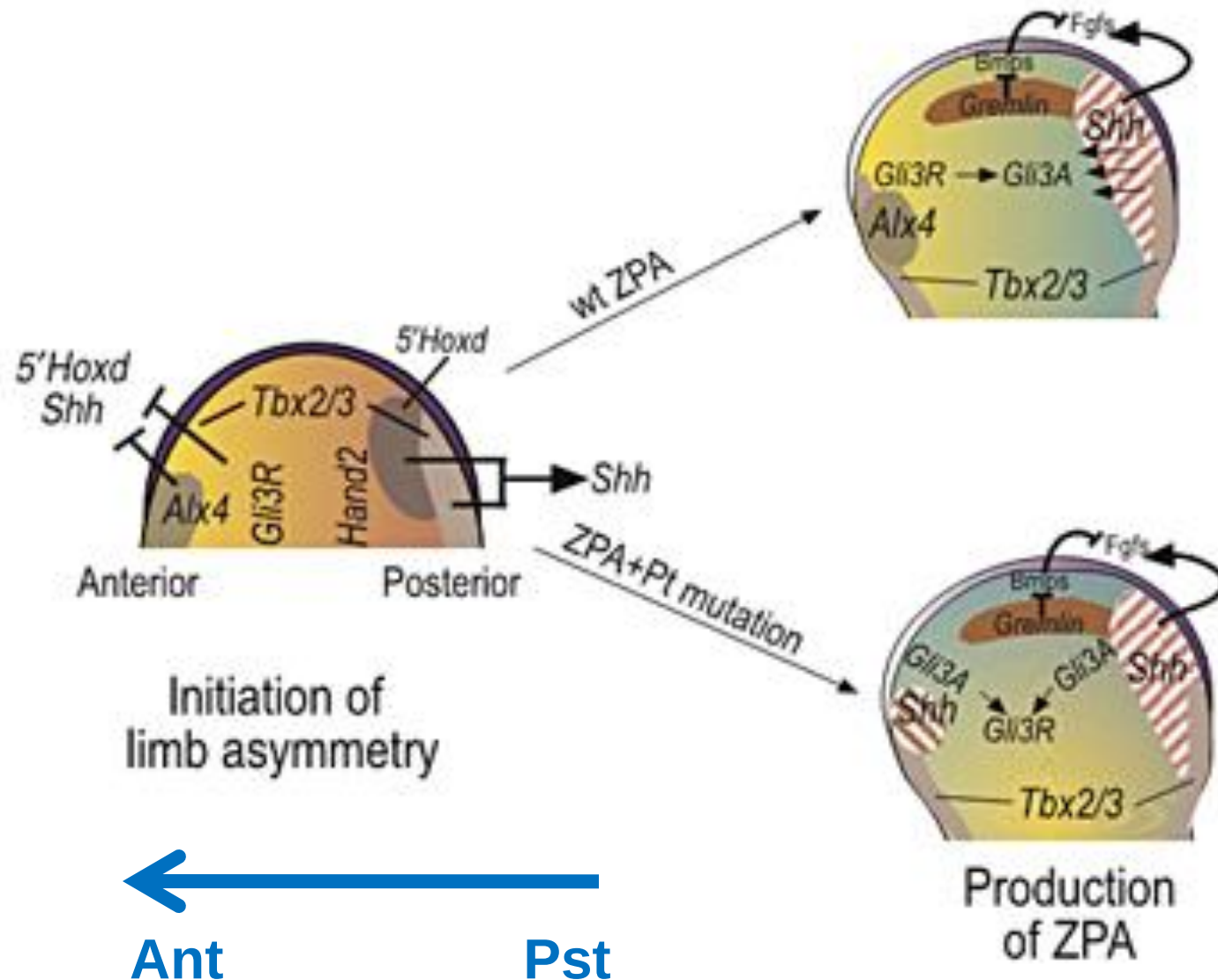


Основные сигнальные пути, задействованные в спецификации почки конечности по двум осям

МЕХАНИЗМЫ ЗАКЛАДКИ ПЕРЕДНЕ-ЗАДНЕЙ ОСИ В ПОЧКЕ КОНЕЧНОСТИ

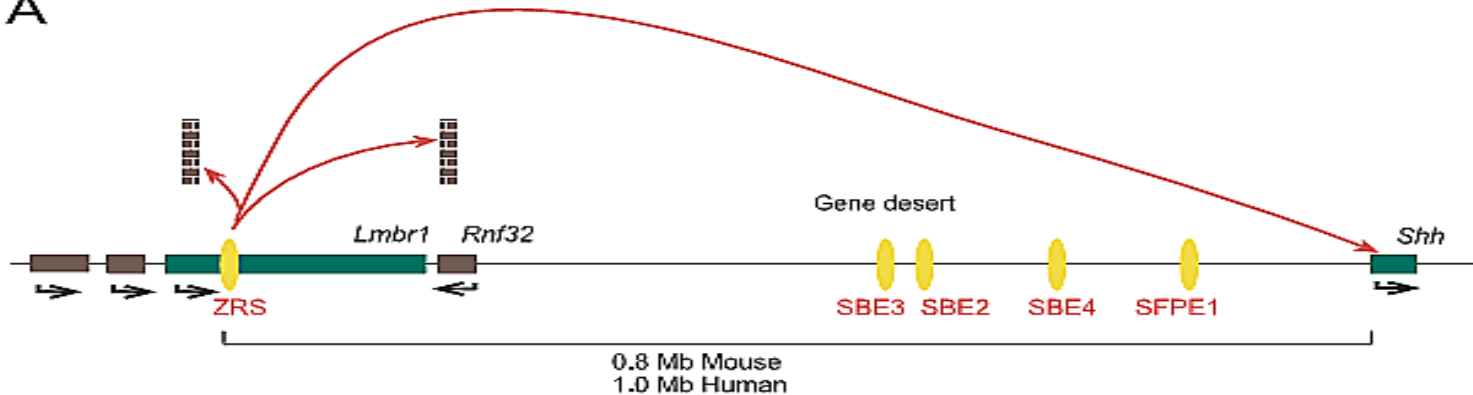


ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЕНОВ ПРИ ОБРАЗОВАНИИ ЗРА

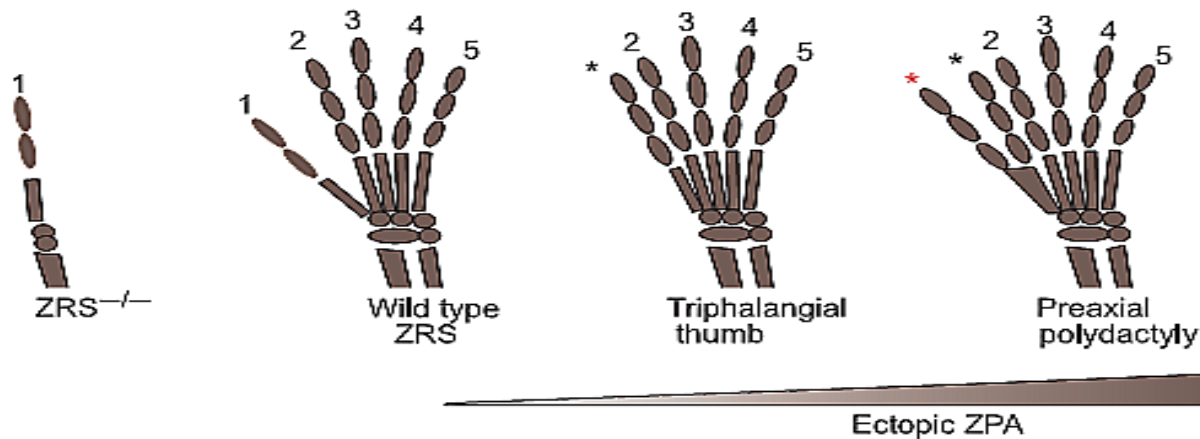


(A) РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ МАСТЕР-ГЕНА SHH

A

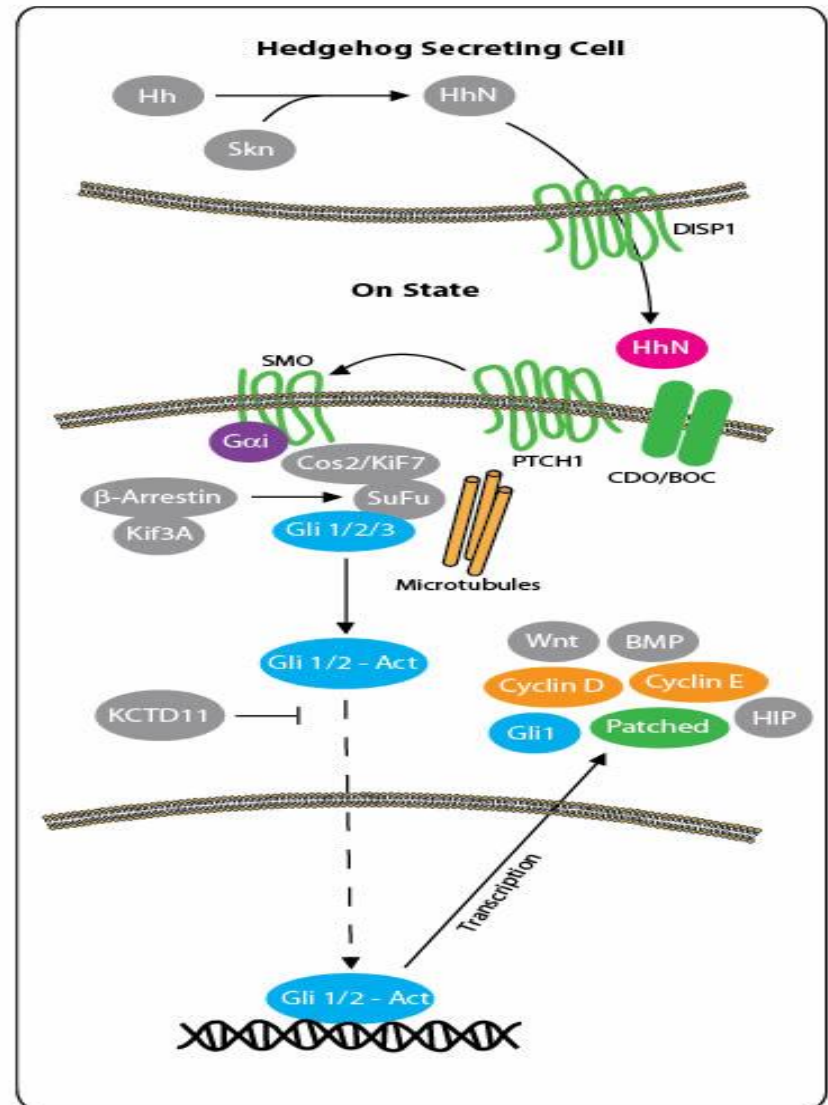
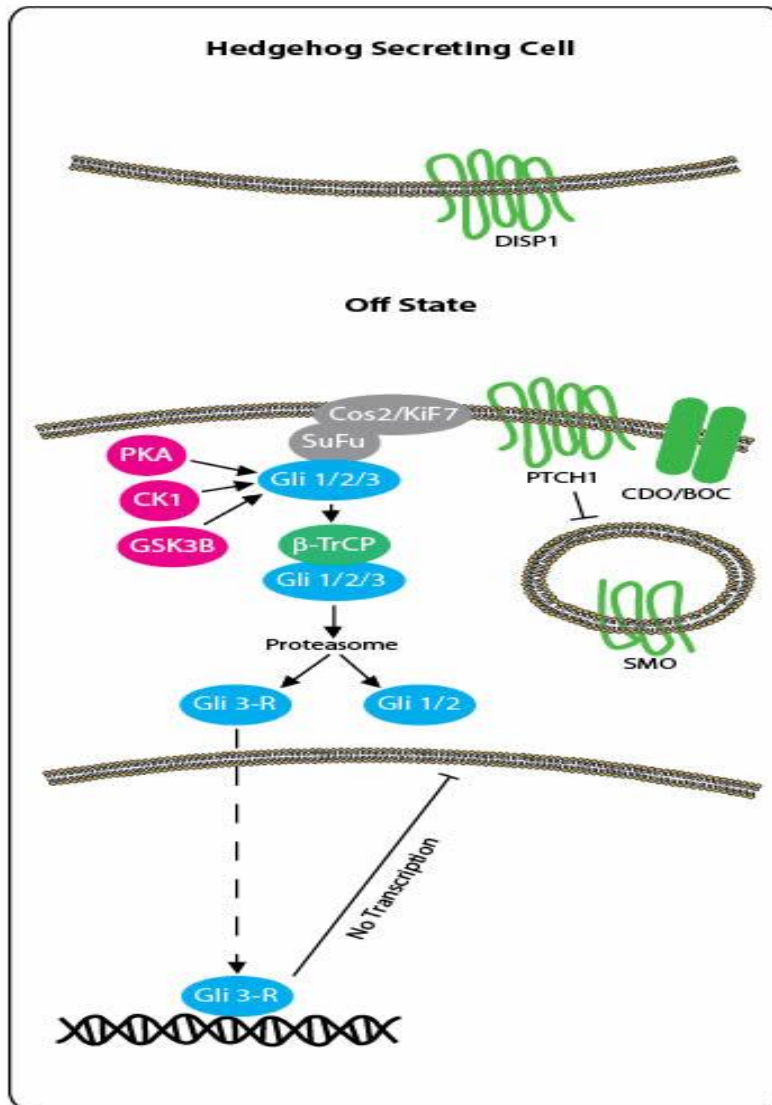


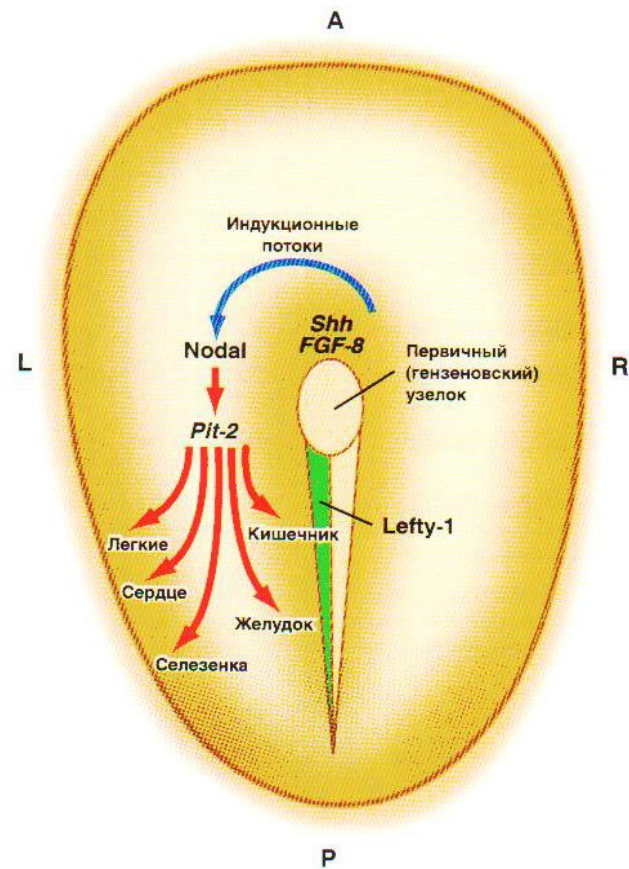
B



(B) ФЕНОТИПЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ АНОМАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ZRS

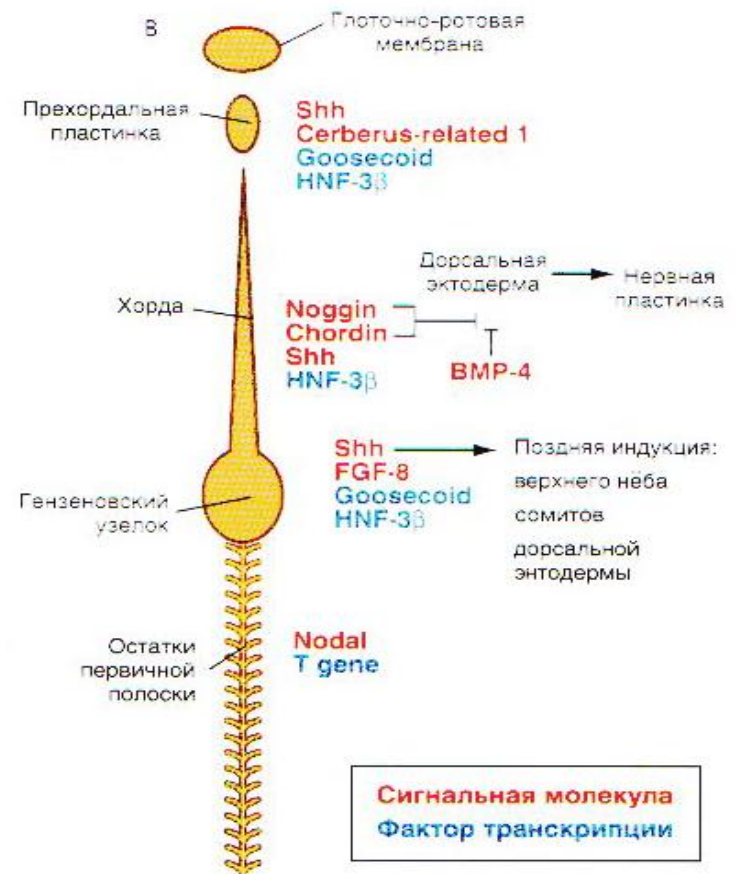
SHH сигнальный путь





Закладка лево-правой асимметрии

Гаструляция и нейруляция



тератология



**Гармония стопы и кисти
в целом сохраняется**



Гармония стопы и кисти не сохраняется

Аномалии встречаются в разных отрядах

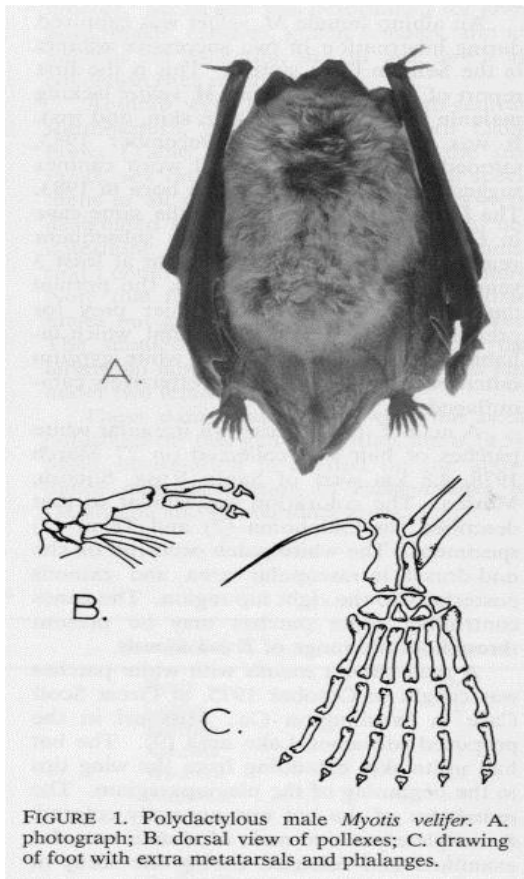


Photo © Christopher Maggio Studio, Inc.



0,3-0,6/1000 - для живых новорожденных

1,6-10,7/1000 - в целом по всем плодам

Преаксиальная ПД: **1/3000** - белые,
- американские индейцы,
- азиаты

Постаксиальная ПД: **1/143** – негры
1/1339 – белые

Билатеральный эффект – **59%**

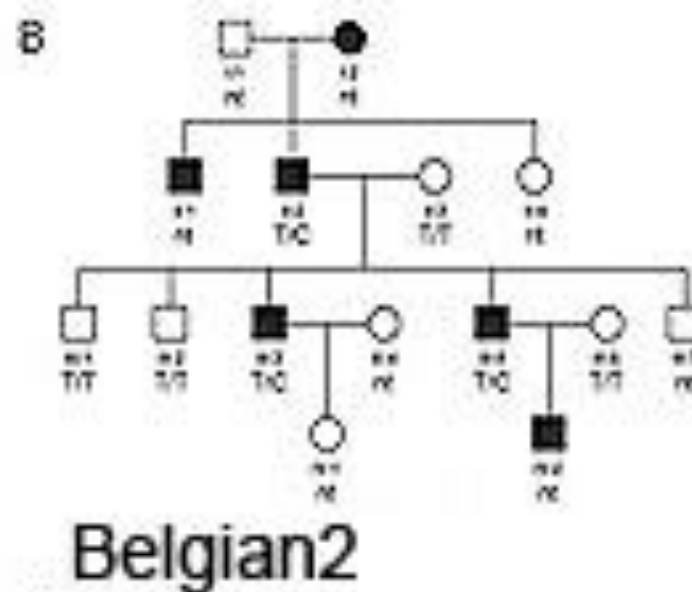
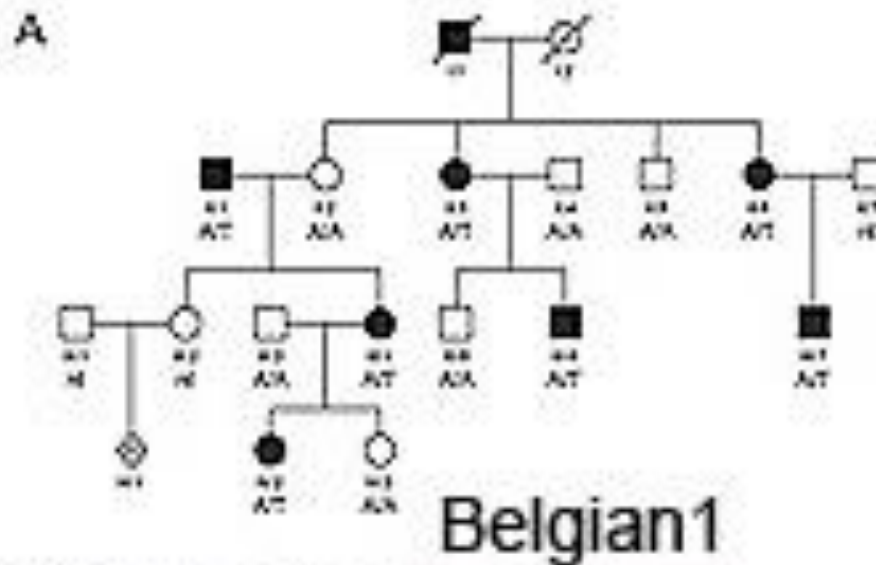
Унилатеральный эффект – преимущественно слева

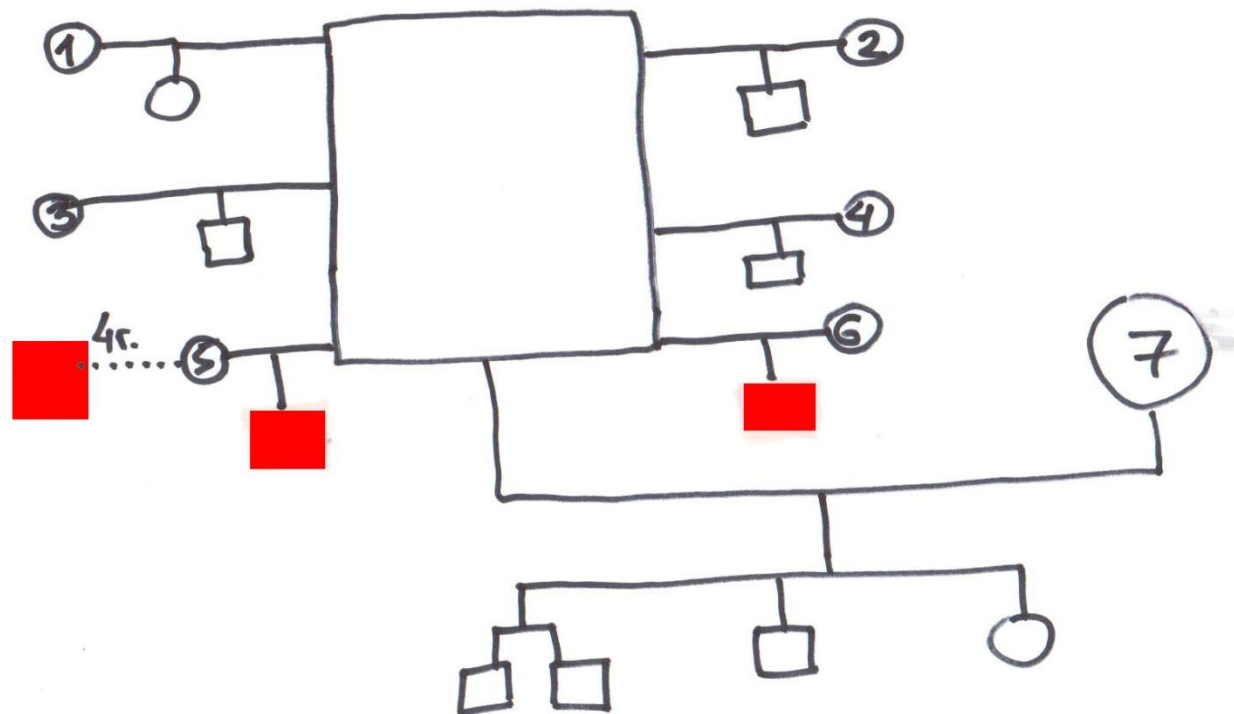
Сочетанный эффект (кисть+стопа) – **36%**

Наследуемая (семейная) ПД – **55%**

Это преимущественно симметричные и билатеральные типы

Наследование полидактилии (PPD2) по аутосомно-доминантному типу (AD)



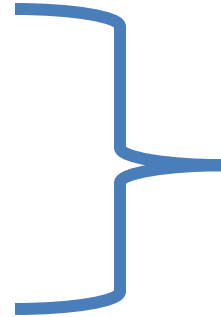


Спонтанная полидактилия встречается достаточно часто

310 видов аномалий, в том числе **290** синдромов

Наследование по Менделю:

73	аутосомное доминантное (AD)
103	аутосомное рецессивное (AR)
12	сцепленное с полом (X)



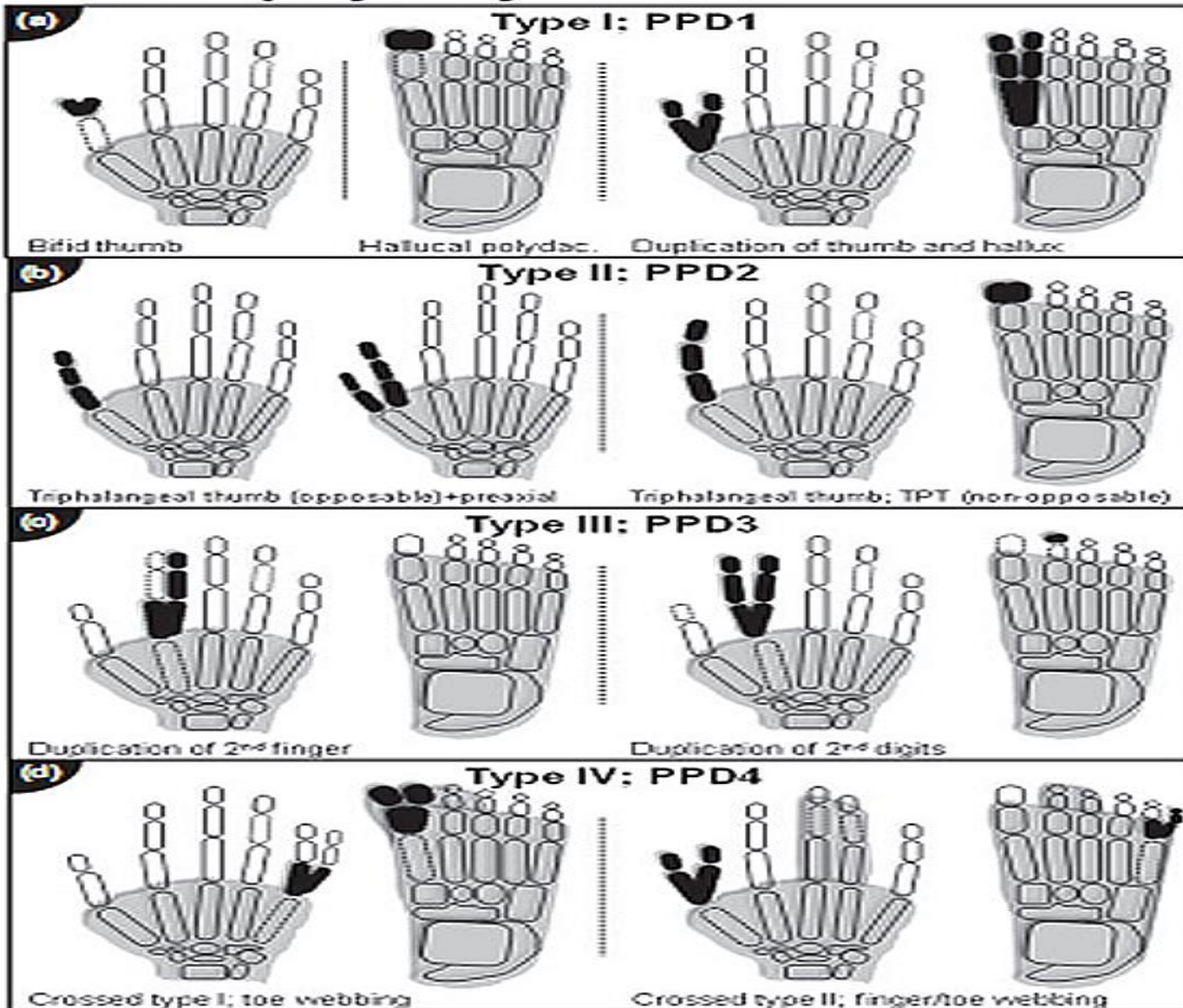
! различия
- в пенетрантности
- в экспрессивности

! плейотропия

9 имеют по меньшей мере два независимых механизма наследования

113 определённо наследуются, но механизмы пока неизвестны

Preaxial polydactyilies



Postaxial polydactylies

(a)

Type A; PAPA



Well-developed 5th digit



Branching more proximally



(b)

Type B



Pedunculus postminimus



Pedunculus postminimus, bifid 5th toes

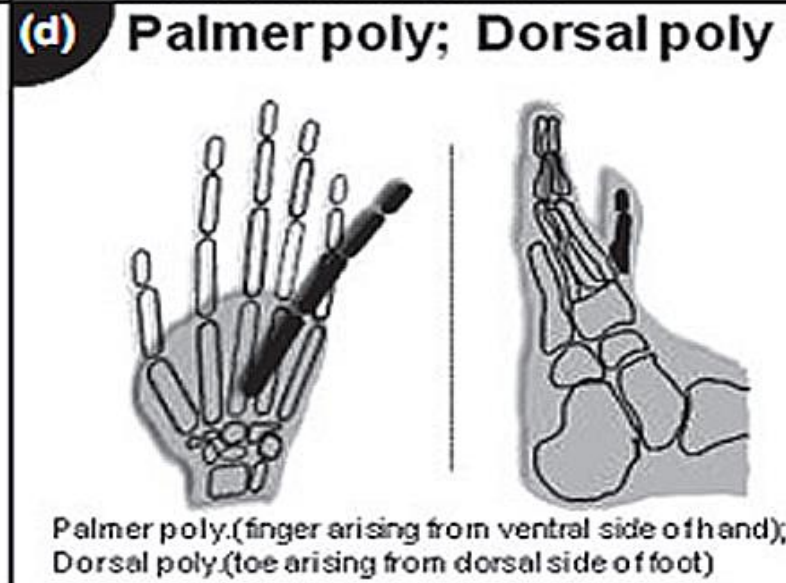
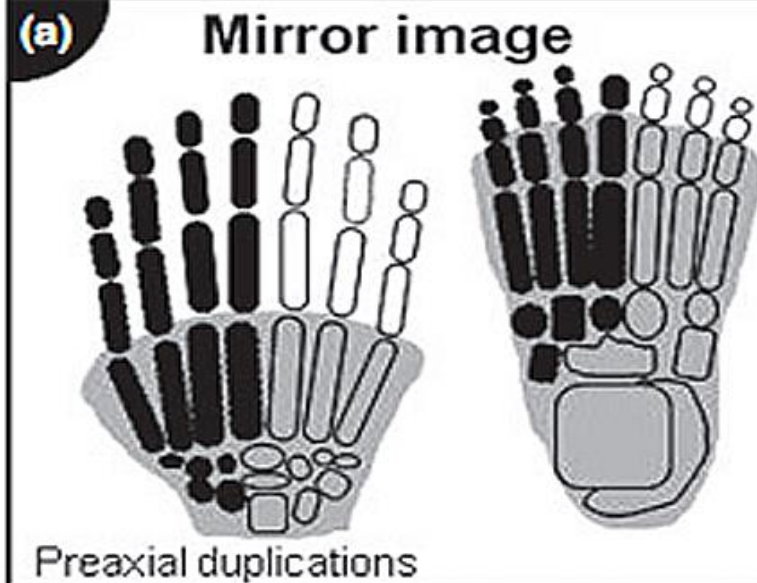


ОСНОВНЫЕ ЗАДЕЙСТВОВАННЫЕ ГЕНЫ

<i>OMIM</i>	<i>Type</i>	<i>Symbol</i>	<i>Inheritance</i>	<i>Locus</i>	<i>Gene</i>
174400	Pre-axial I	PPD1	AD, reduced penetrance	7q36	ZRS/SHH
174500	Pre-axial II	PPD2; TPT-PS	AD	7q36	ZRS/SHH
174600	Pre-axial III	PPD3	AD	?	?
1748700	Pre-axial IV Crossed polydactyly	PPD4	AD	7p14.1 7q36	GLI3 ZRS/SHH
174200	Post-axial A1 (A/B)	PAPA1	AD	7p14.1 7q36	GLI3 ZRS/SHH
602085	Post-axial A2	PAPA2	AD	13q21-32	?
607324	Post-axial A3	PAPA3	AD	19p13.1-13.2	?
608562	Post-axial A4	PAPA4	AD	7q21-q34	?
263450	Post-axial A		AR	13q13.3- q21.2	?
263450	Post-axial A		AR	4p16.3	ZNF141

По: Malik 2013, с сокращениями

Complex & other polydactylies



ОСНОВНЫЕ ЗАДЕЙСТВОВАННЫЕ ГЕНЫ

OMIM	Type	Symbol	Inheritance	Locus	Gene
135750	Mirror image polydactyly		AD	14q13	MIPOLE
				5q31.1	PITX1
186200	Haas type		AD	7p14/1	GLI3
				7q36	ZRS/SHH



Palmer polydactyly
Dorsal polydactyly

???

Polydactyly and syndromes

Related Disease

[polydactyly preaxial type 4](#)

[bardet-biedl syndrome](#)

[greig cephalopolysyndactyly syndrome](#)

[triphalangeal thumb polysyndactyly syndrome](#)

[pallister-hall syndrome](#)

[acrocallosal syndrome](#)

[polydactyly, postaxial, types a1 and b](#)

[asphyxiating thoracic dystrophy](#)

[holoprosencephaly](#)

[vacterl association](#)

Top Affiliating Genes

[GLI3](#), [ACLS](#)

[TTC8](#), [BBS4](#), [BBS10](#), [BBS7](#), [BBS5](#), [BBS2](#)

[ACLS](#), [GLI3](#)

[LMBR1](#)

[SHH](#), [GLI3](#), [ACLS](#)

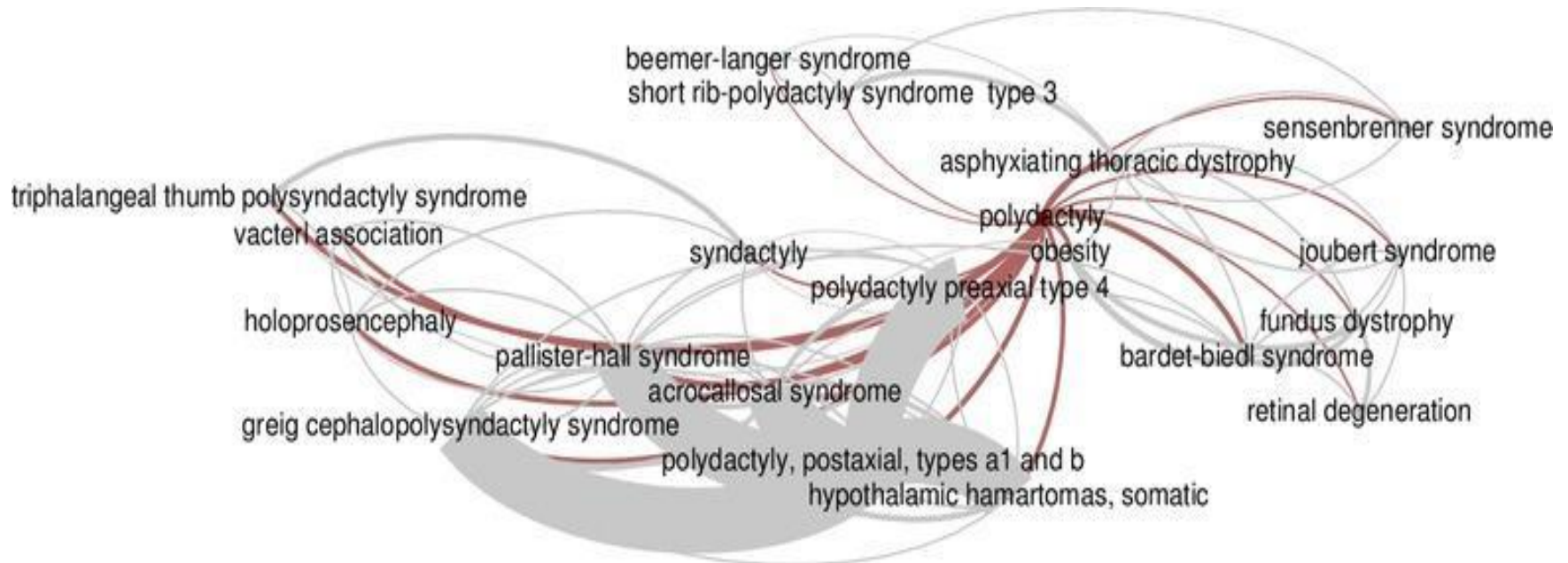
[GLI3](#), [ACLS](#)

[GLI3](#), [ACLS](#)

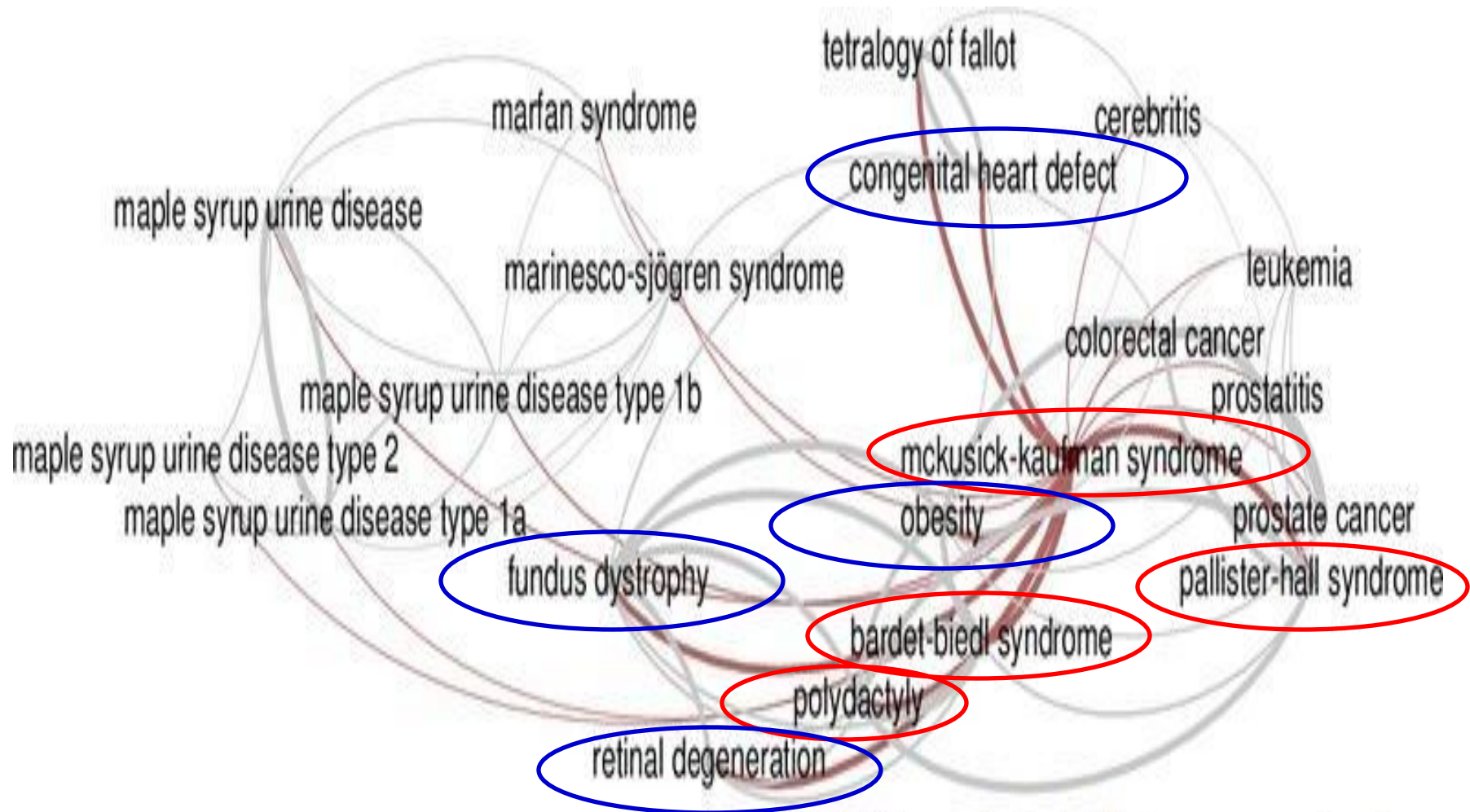
[NEK1](#), [DYNC2H1](#)

[GLI3](#), [GLI2](#), [SHH](#)

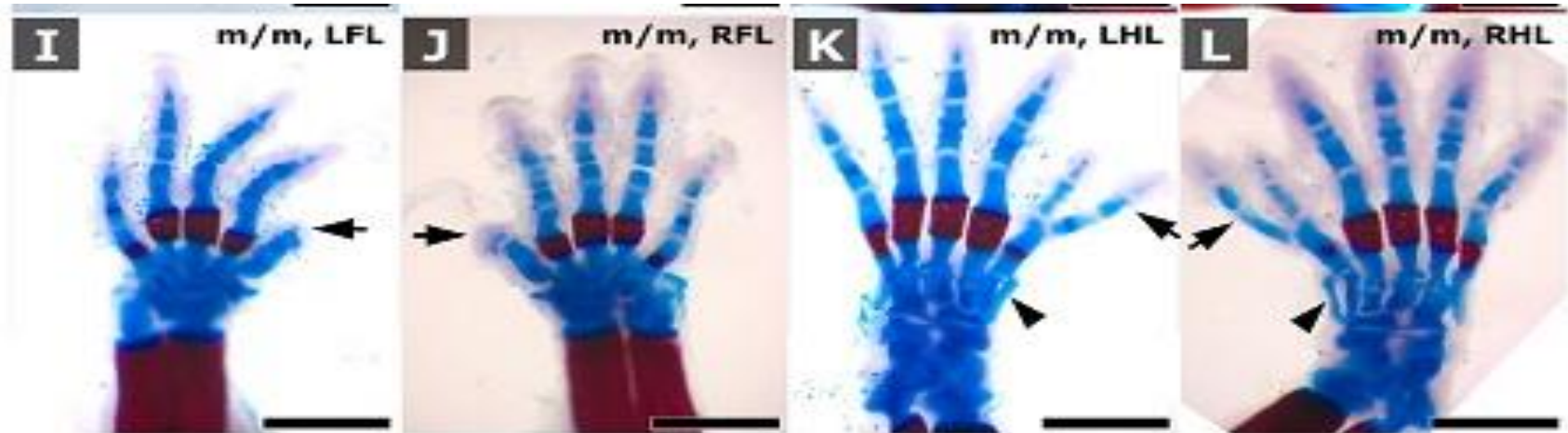
[SHH](#)



MKKS

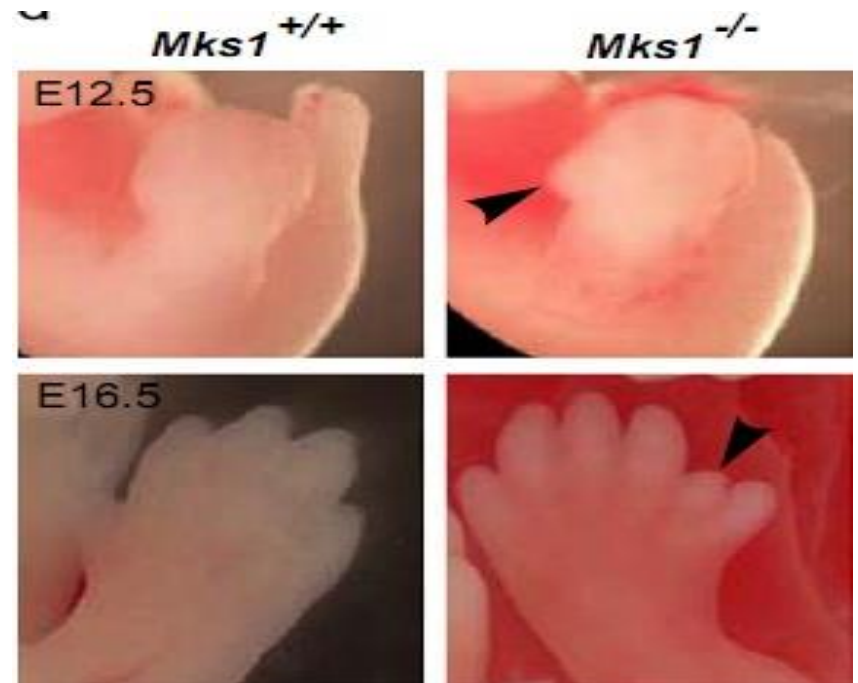
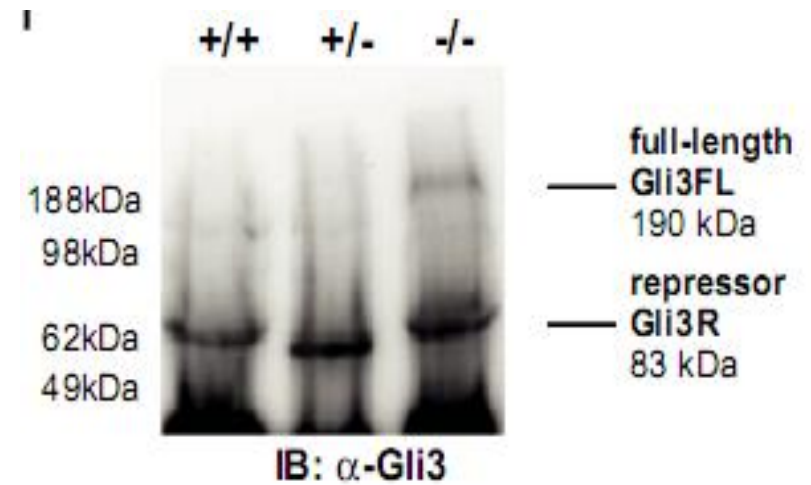
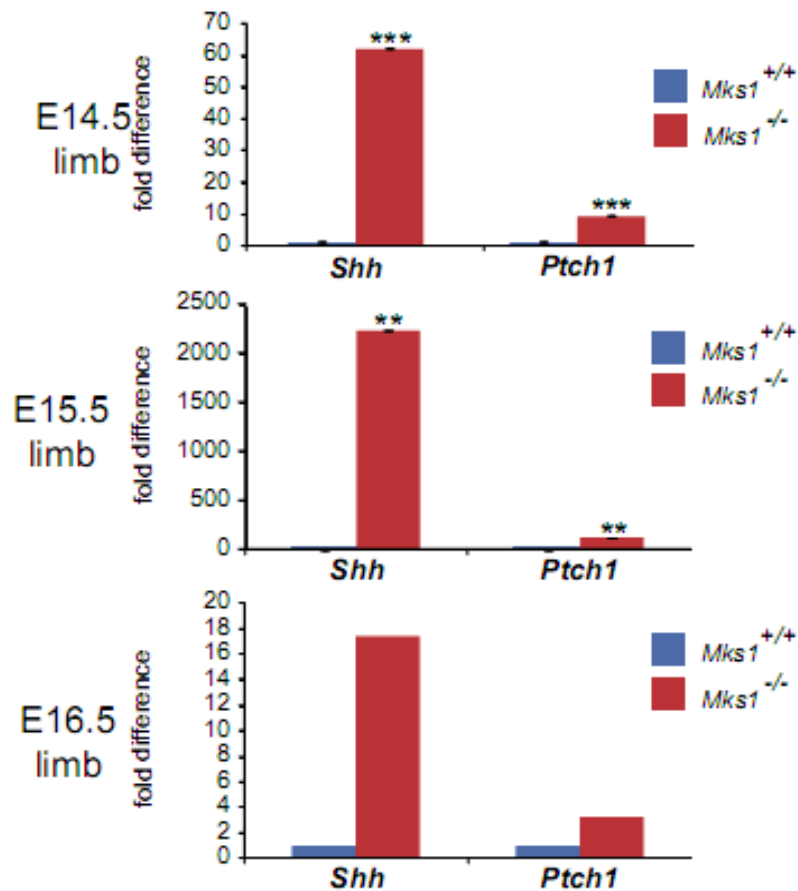


Mks1^{del64-323}



Синдром Меккеля-Грубера (Meckel-Gruber syndrome, MKS)

Mks^{tm1a(EUCOMM)} Wtsi



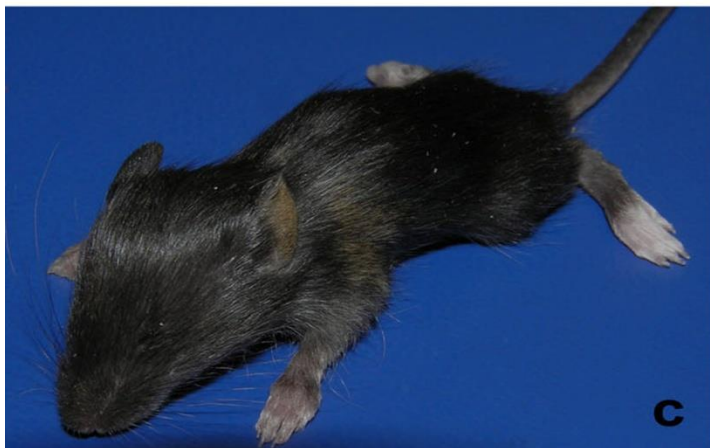
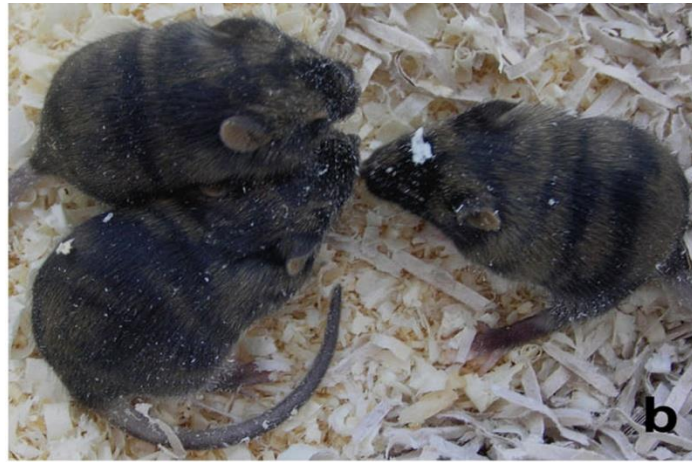
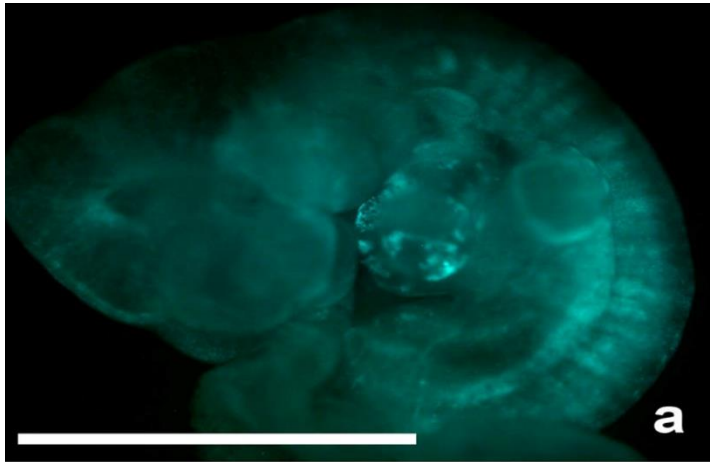
Whewey et al., 2013

310 нозологических единиц, в том числе **290** синдромов

2 синдрома (FAS и BBS) ассоциированы с мутациями в **26** генах
все остальные – с мутациями в **73** генах

Белки сигнальных путей	21
Белки базального тела (<i>basal body</i>) и ворсинок (<i>cilia</i>)	13
Ферменты репарации ДНК	15
Транскрипционные факторы	16
Структурные белки	5

ВЛИЯНИЕ ПЛОИДНОСТИ

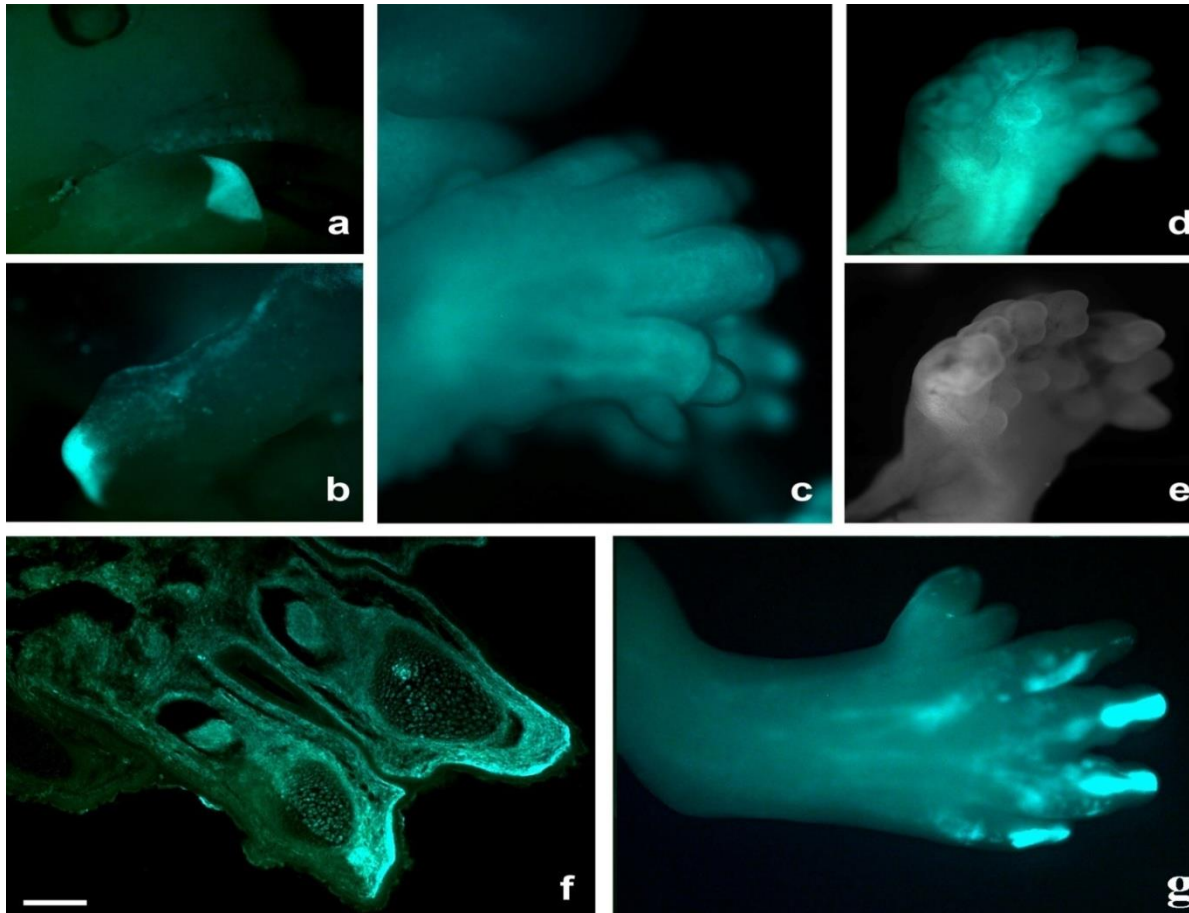


Первичные (эмбриональные) химеры $2n—4n$

а, b – животные, имеющие нормальный фенотип

с, d – животные с сильными врождёнными аномалиями

ВЛИЯНИЕ ПЛОИДНОСТИ



Заселение эмбриона потомками $4n$ ЭС клеток, маркированных GFP

a, b – заселение зачатка конечности; c – постаксиальная ПД;
d, e – полидактилия зеркального типа; g – преаксиальная ПД;
f – полисиндактилия (гистологический препарат)

Гомеозисные гены

Большие сигнальные пути (Shh/GLI3)

Плейотропия и полигенные эффекты

Эпигенетические изменения