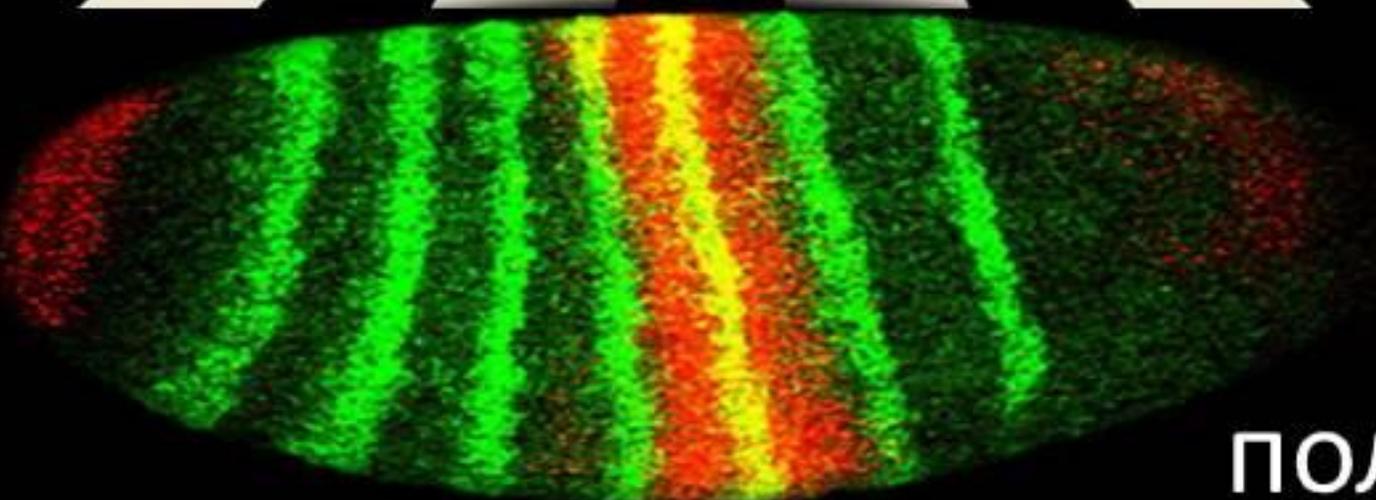


Среда 6.05. 16:00  
Конференц-зал ИЦИГ



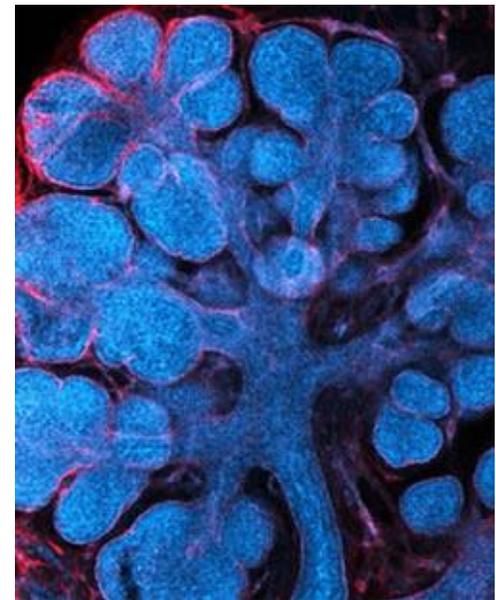
Публичная лекция  
Екатерины Новосёловой



"Светлые и темные  
полосы морфогенеза"

# Что понимается под морфогенезом?

Биологический морфогенез можно определить как «появление характерной и специфической формы в живых организмах»

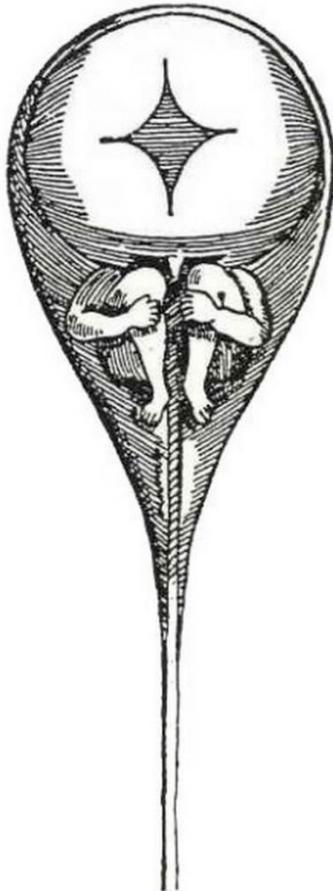


# Основные этапы истории биологии развития

- Эмбриология (18-ый век)
- Сравнительная эмбриология (после трудов Ч. Дарвина)
- Экспериментальная эмбриология (эксперименты Г. Дриша и Г. Шпемана)
- Молекулярная биология и генетика развития (феногенетика) (открытие структуры ДНК, матричных процессов, секвенирование геномов, генетическая регуляция процессов развития)
- Системная биология и биоинформатика процессов развития (математическое моделирование, генные сети и др.)

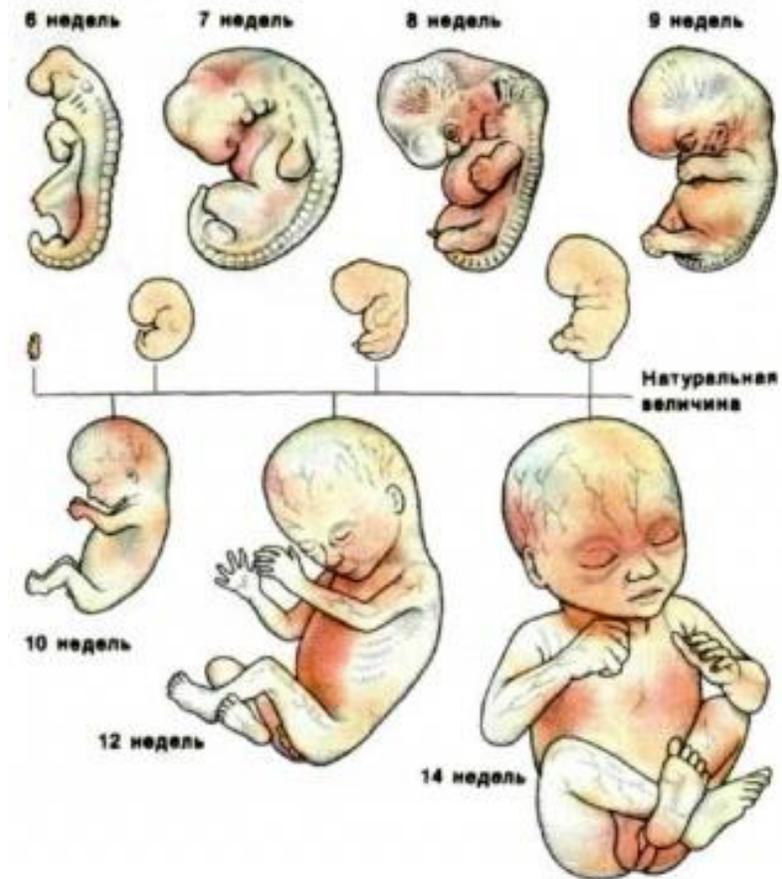
# Преформизм и эпигенез

Преформизм – зародыш содержит микроскопический зачаток организма



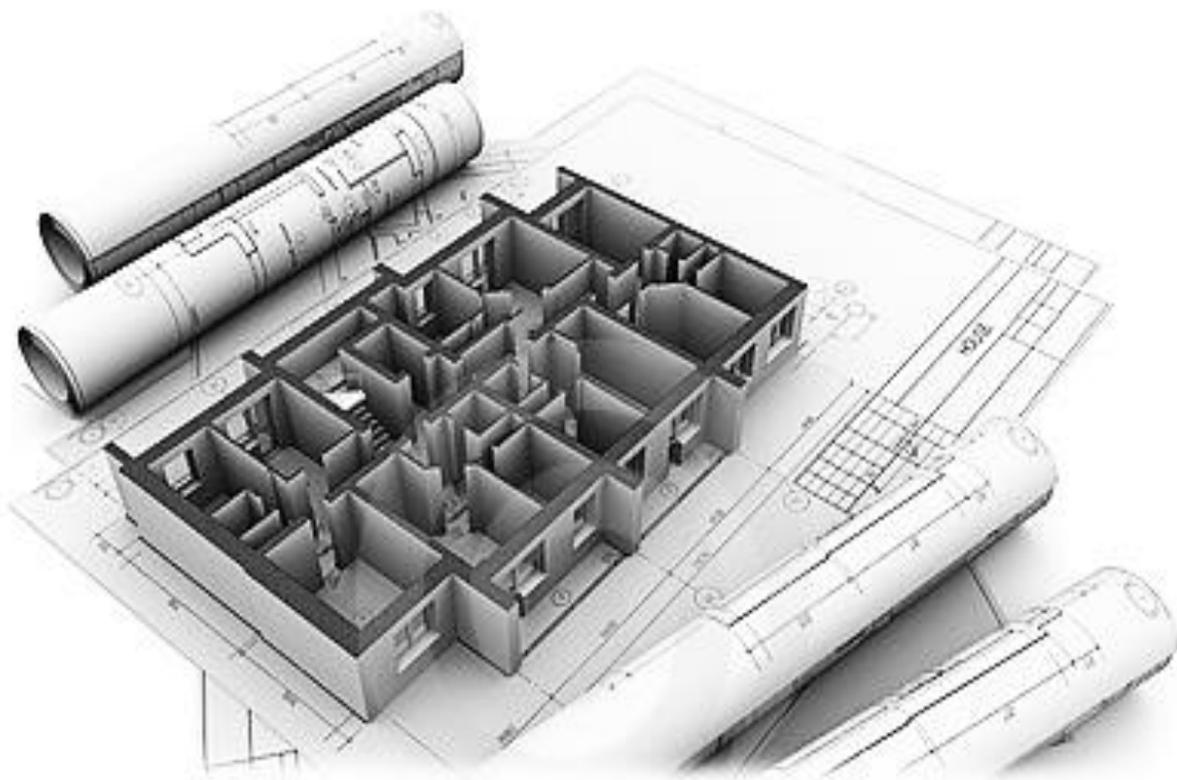
Гомункул

Эпигенез – новые структуры развиваются последовательно



# Есть ли чертеж?

*Организм строится по чертежу*



*Самосборка*



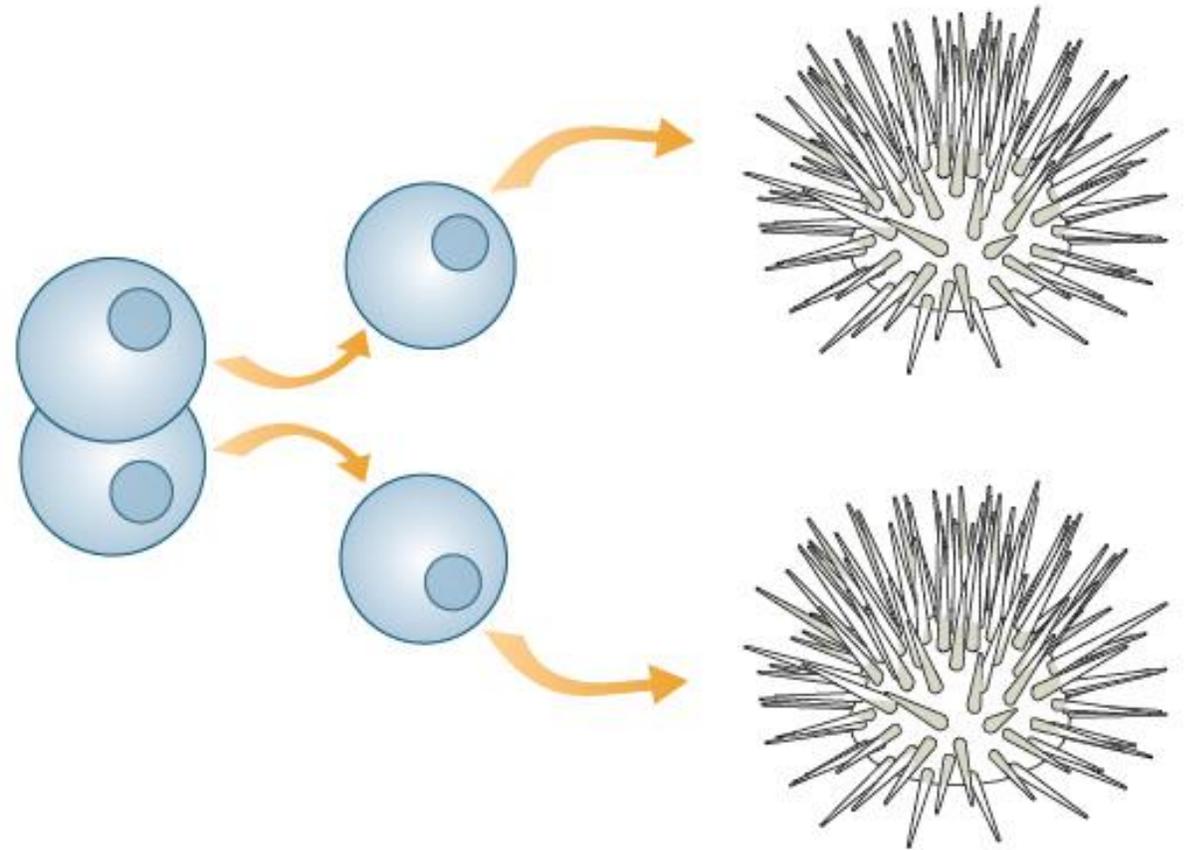
АНИН АБОУЭН ФОТО

# Регуляторность развития

## Driesch (1929 г.) *Vitalизм*

Во многих эмбриональных системах за удалением части эмбриона следует процесс регуляции, при котором оставшиеся ткани реорганизуют себя и создают взрослый организм более или менее нормальной формы.

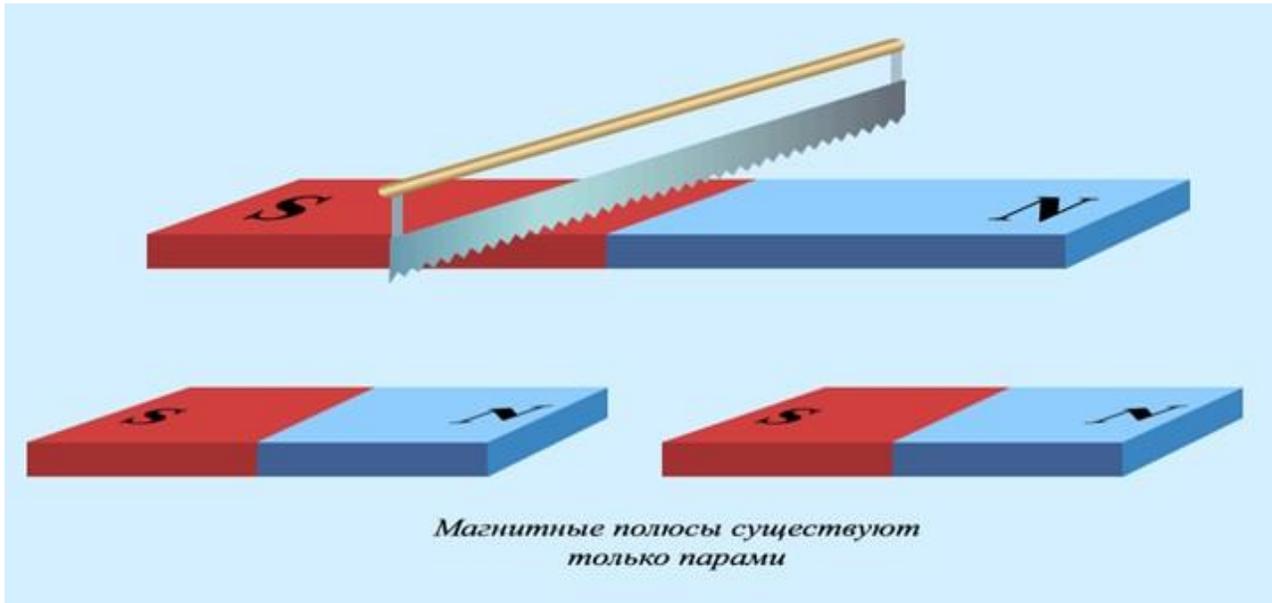
Что определяет момент,  
после которого  
реорганизация невозможна?



Эксперименты Г. Дриша (1890-ые годы) на эмбрионах морского ежа.

# Организмизм

- Организмизмские теории объясняют неразрешимые с помощью механистических позиций, – регуляцию, регенерацию и репродукцию (свойства целостности и направленности развития) с помощью *морфогенетических полей*.
- Гурвич (1922 г.) и Вейс (1926 г.) независимо предложили морфогенетические или эмбриональные поля.
- Концепция *морфогенетических полей*, базирующаяся на предположении о дистантных либо контактных взаимодействиях между клетками зародыша, рассматривает эмбриональное формообразование как самоорганизующийся и самоконтролируемый процесс. Предыдущая форма зачатка определяет характерные черты его последующей формы.



**Например, если магнит из железа разрезан на две половинки, получаются два целых магнита, благодаря свойствам магнитного поля; подобно этому, морфогенетические поля предлагались как объяснение «целостности» отдельных частей организмов, которые были способны вырасти в целые организмы.**

# Механизм

- Центральной проблемой развития и морфогенеза считается контроль синтеза белка
- Концепция «позиционной информации» относится к механицистической: согласно концепции позиционной информации, клетка «знает» свое местоположение в координатной системе зачатка органа и дифференцируется в соответствии с этим положением (Wolpert, 1969 г.)

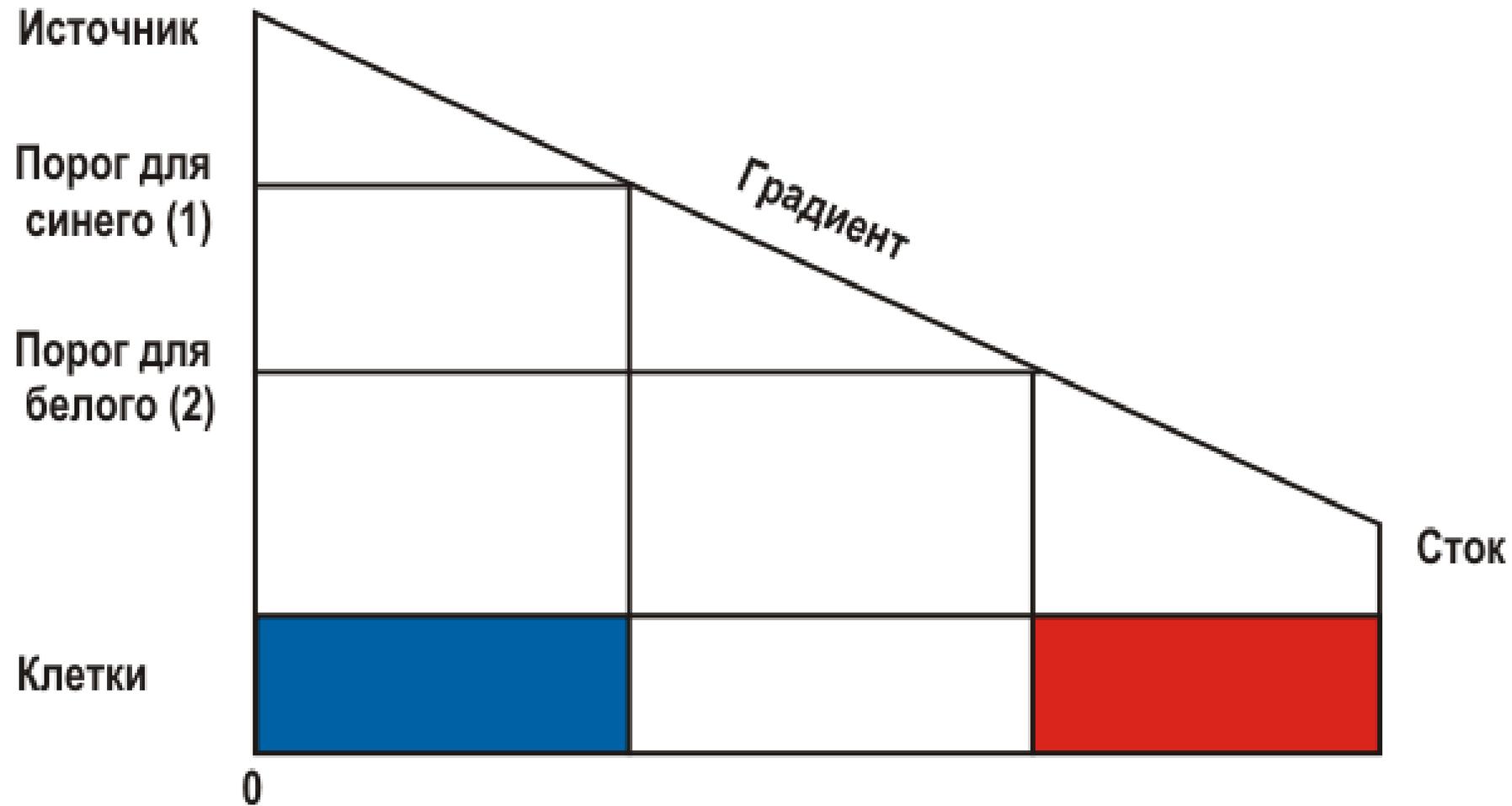


# Факторы источники «позиционной информации»

Факторы источники «позиционной информации» которую клетки затем интерпретируют в соответствии со своей генетической программой путем «включения» синтеза определенных белков:

- Градиенты концентрации специфических биологически активных веществ (морфогенов)
- Диффузно-реакционные системы с регуляторной обратной связью
- Электрические градиенты
- Электромагнитные и химические колебания (осцилляции)
- Механические контакты между клетками

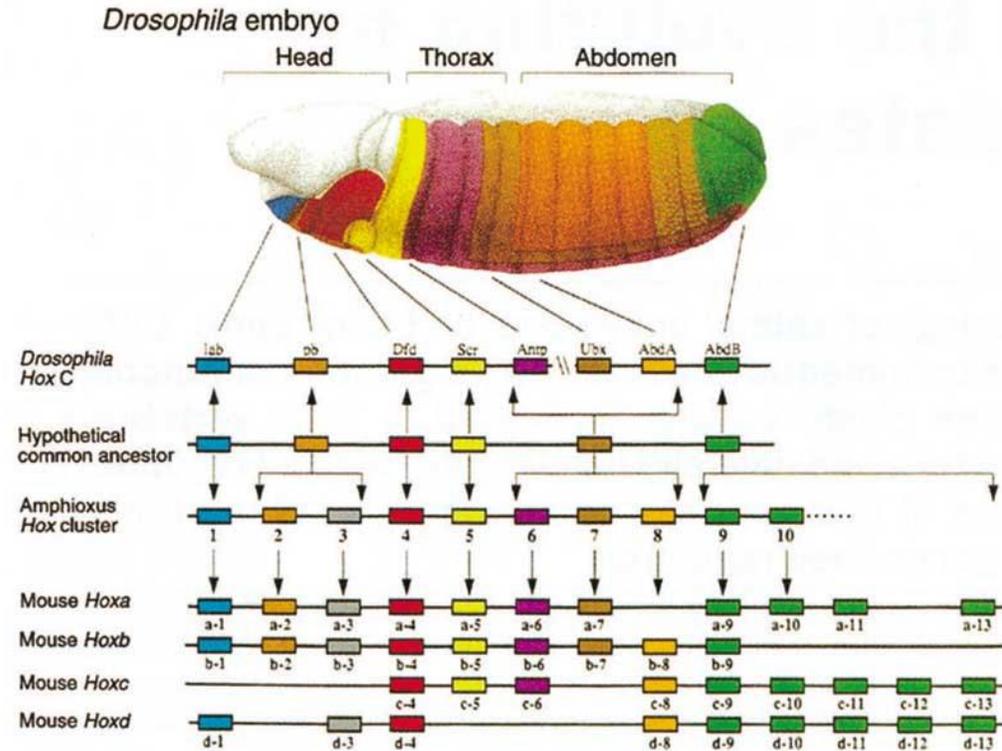
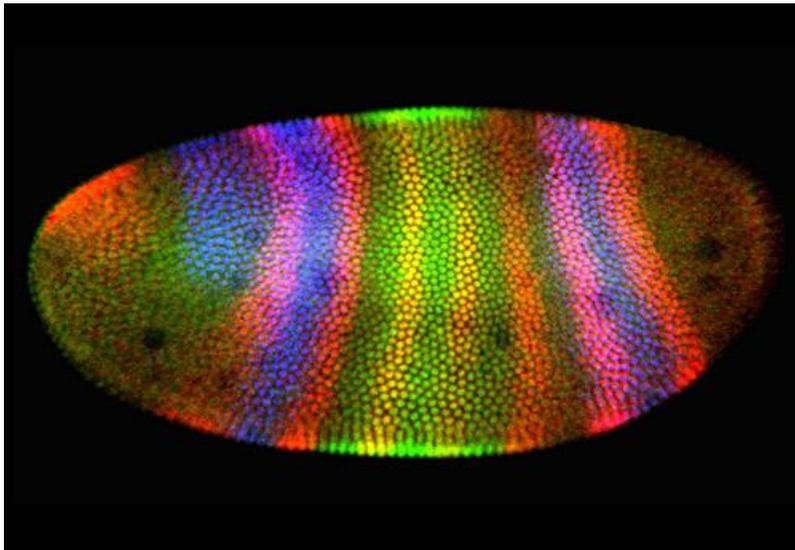
# Модель трехцветного флага



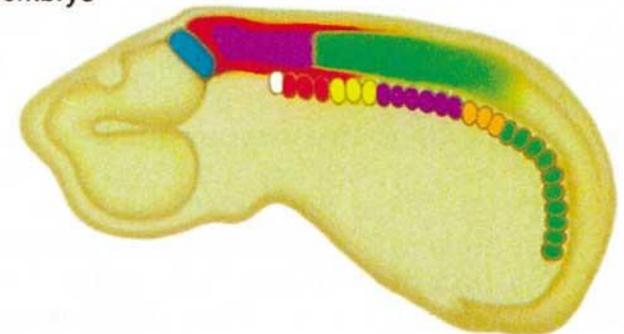
Вольперт 1960г.

# Гомеозис и позиционная информация

Термин «гомеозис» ввел в 1894 году У. Бэтсон. Под гомеозисом он понимал превращение одной части тела в другую. Гомеозисные гены являются частью специфической системы генов, контролирующей сегментацию тела. Концентрации продуктов гомеозисных генов задают позиционную информацию в эмбрионе.



Mouse embryo



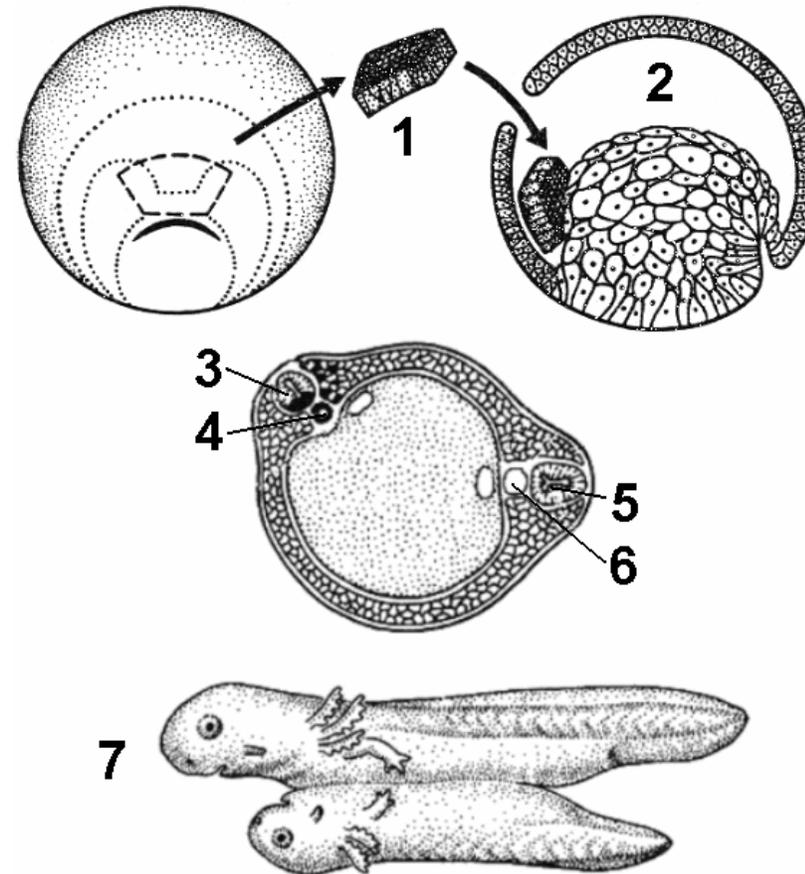
# Эмбриональная индукция

Под эмбриональной индукцией понимают взаимодействие эмбриональных закладок, ведущее к формообразовательному эффекту. Этот эффект достигается через реакцию ткани-мишени, которая становится детерминированной к определенному типу развития. Далее детерминированное состояние реализуется в процесс дифференцировки.

Индукцирующий агент – морфоген

Примеры индукторов:

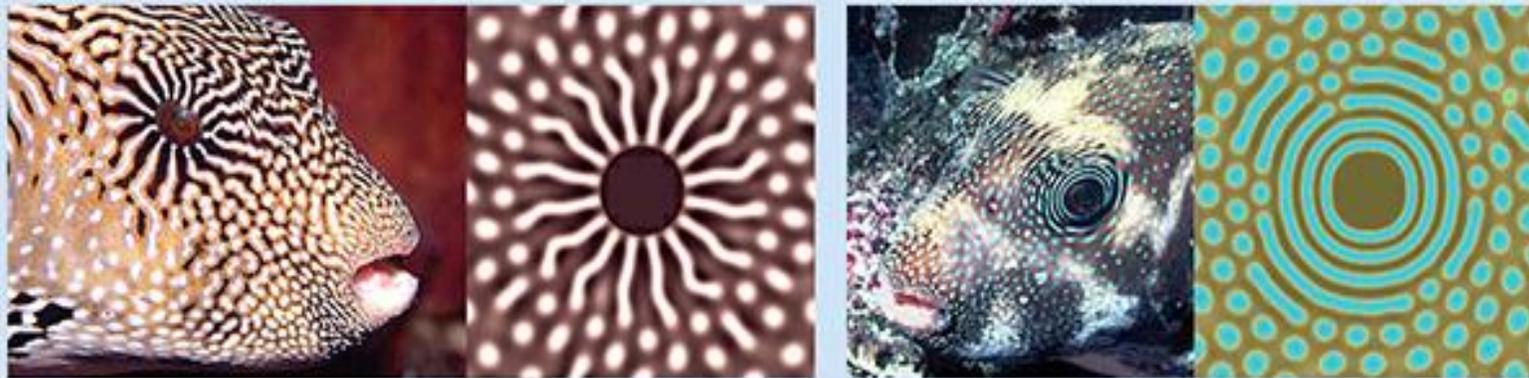
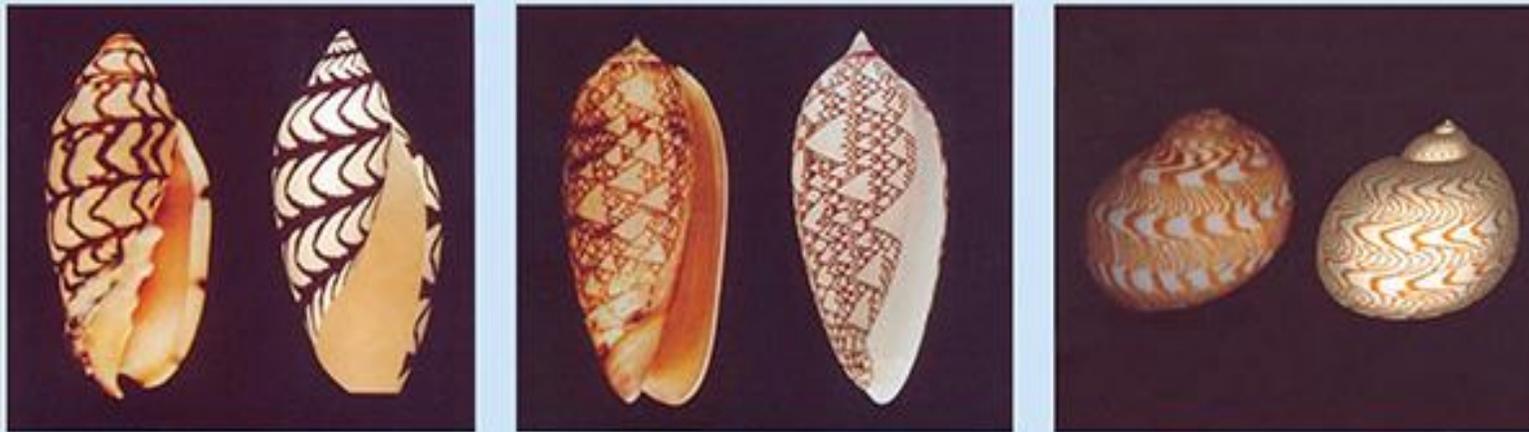
- ✓ *Vg1*
- ✓ *Активин*
- ✓ *Bone morphogenetic protein (BMP)*
- ✓ *Fibroblast growth factor (FGF)*
- ✓ *Wnt*
- ✓ *Noggin*
- ✓ *Notch*
- ✓ *Wnt*
- ✓ *Dorsalin*
- ✓ *Hedgehog*



Эксперимент  
Г. Шпемана

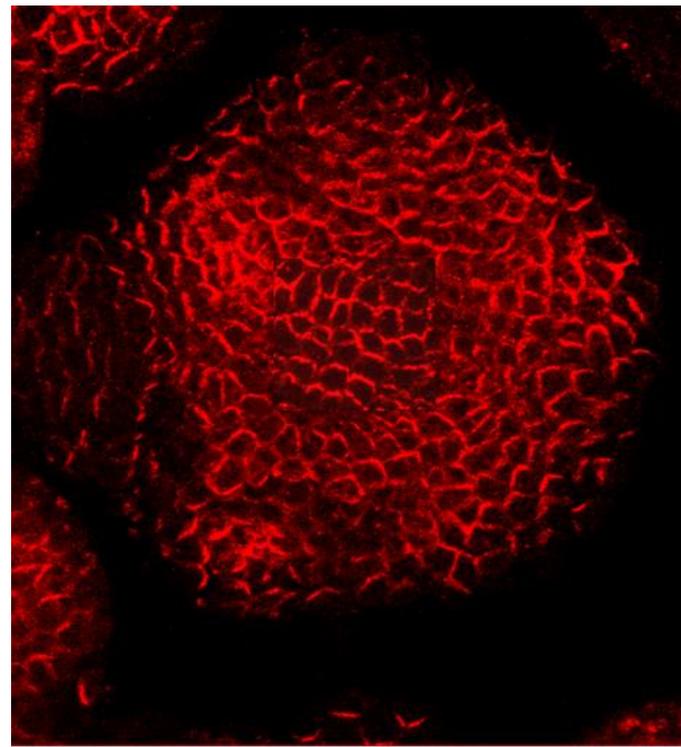
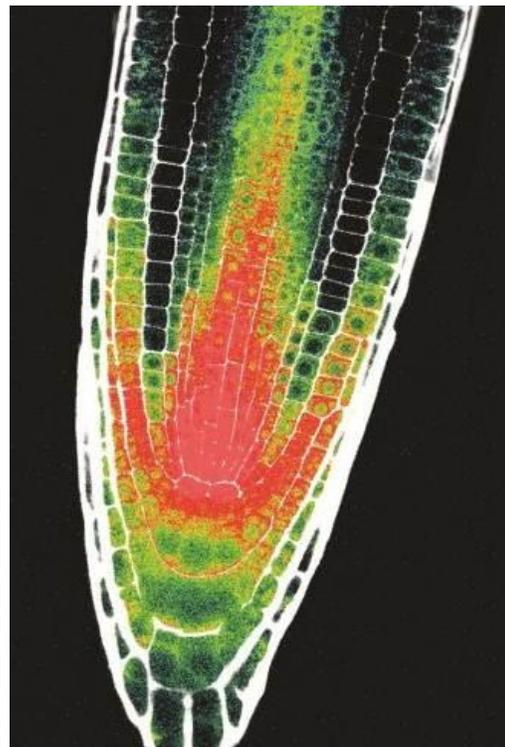
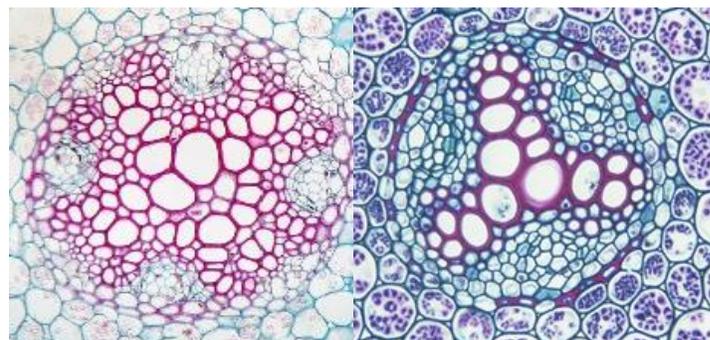
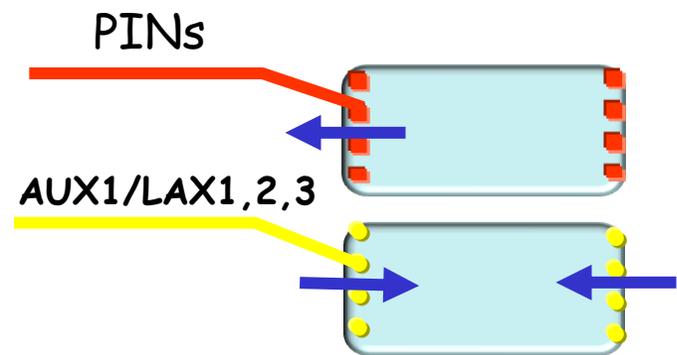
# Диффузно-реакционные системы

В реакционно-диффузных моделях предполагается, что один из морфогенов является активатором, который заставляет меланоциты производить меланин какого-либо вида, например черного, а другой — ингибитором, дающим команду пигментным клеткам не вырабатывать меланин. В результате разной скорости диффузии активатора и ингибитора получаются разнообразные паттерны окраски.



# Морфогенез у растений и полярный транспорт ауксина

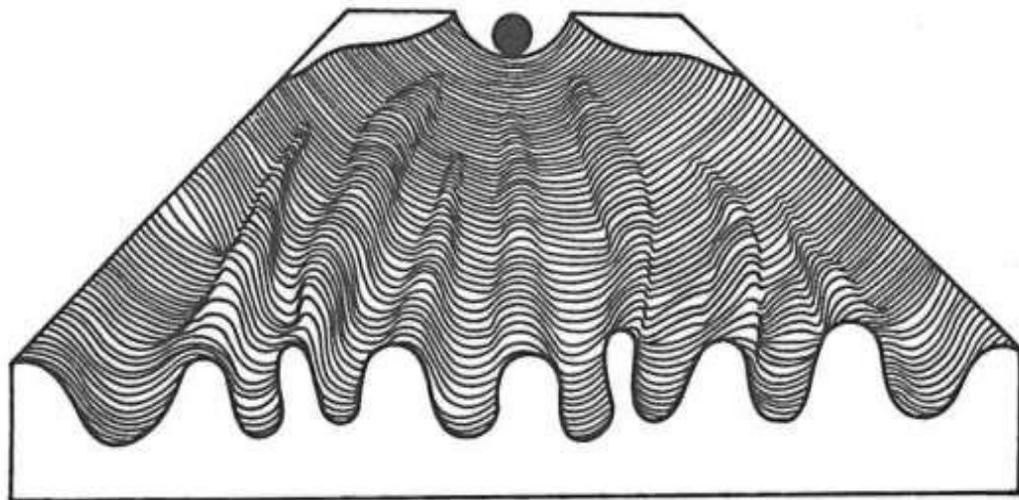
*За формирование локальных максимумов концентрации и градиентов ответственен активный транспорт ауксина*



# Концепция креоды (Waddington, 1957)

Креода (от греческого *chre* – необходимо и *hodos* - путь).

Путь по которому движется шарик, когда он катится вниз, соответствует истории развития определенной части эмбриона. По мере развития эмбриона появляются разветвляющиеся серии альтернативных путей развития, представленные «долинами». Они соответствуют путям развития различных типов органа, ткани и клетки. Развитие *канализировано* по направлению к определенным конечным точкам (*эквифинальность*).



«Эпигенетический ландшафт»



# Аналогия со скворцами (из Докинза)

Развитие клеток эмбриона аналогично стайному поведению скворцов.  
Каждая отдельная птица повинуетя локальным правилам.



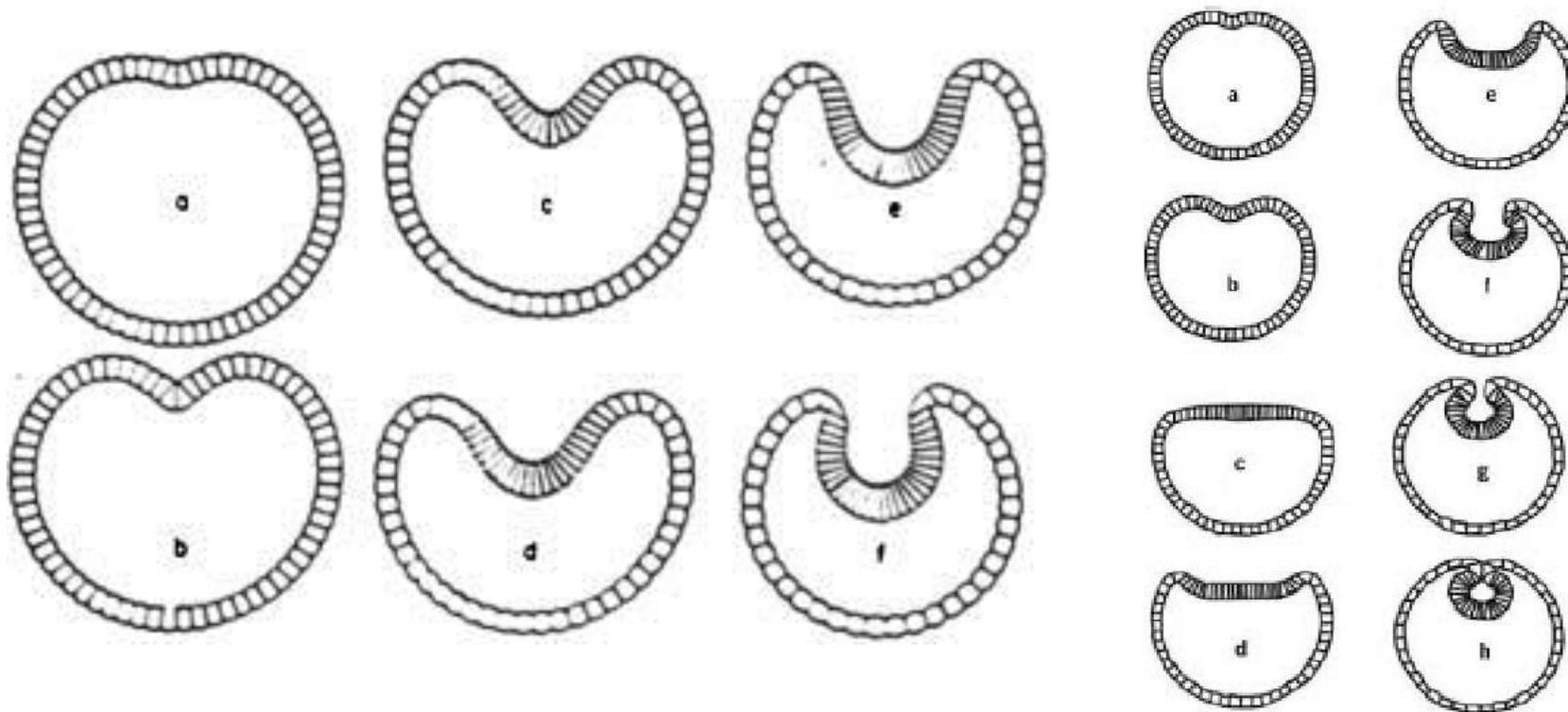
*Скопление ведет себя как единый организм*

*биологическая система, поведение частей которой определяется их положением в ней*

# Компьютерная модель Остера

Вместо того, чтобы программировать поведение всей бластулы, они запрограммировали единственную клетку. Затем "клонировали" много клеток, все время наблюдая за тем, что происходило, когда эти клетки собрались вместе на компьютере.

*Были заданы правила  
реагирования и  
сокращения клетки в  
ответ на внешний импульс*



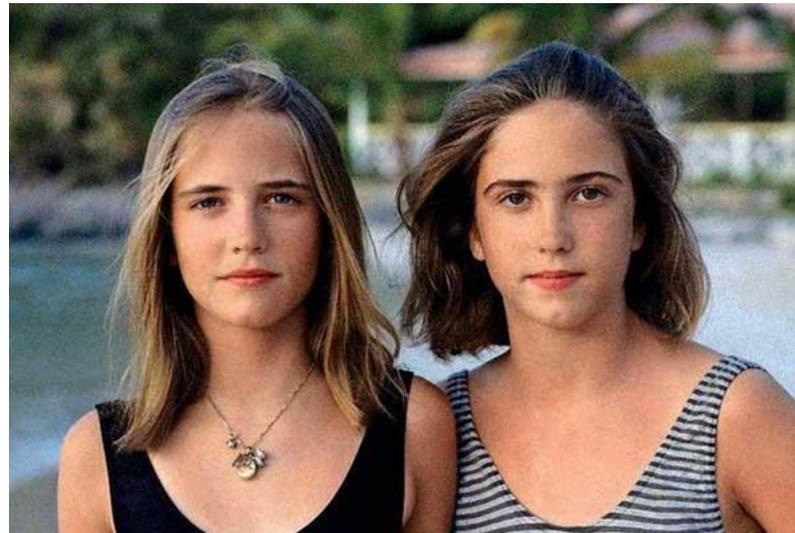
Гаструляция

Нейруляция

# Эпигенетический вклад в морфогенез

*Что лежит в основе различий, наблюдаемых у монозиготных ("идентичных") близнецов и делающих их не полностью идентичными?*

- Эпигенетическое событие – что-то, что изменяет генетическую экспрессию без изменения нуклеотидной последовательности, причем, таким образом, что это изменение может быть унаследовано через клеточное деление и возможно, через формирование гамет.
- Эпигенетические модификации пластичны, поскольку они могут модулироваться клеточными и средовыми факторами.



# Пример эпигенетического влияния на фенотип

Ген *Avy* окраски меха у мышей в желтый – агути. Чем ниже степень метилирования гена, тем сильнее его проявления – желтая окраска, ожирение, диабет и рак. При высокой степени метилирования гена – окраска бурая и нет проблем со здоровьем.

Генетически идентичные однопометники варьируются в цвете, в связи с эпигенетическими изменениями произошедшими в утробе матери.

These Two Mice are Genetically Identical and the Same Age



While pregnant, both of their mothers were fed Bisphenol A (BPA) but DIFFERENT DIETS:

The mother of this mouse received a **normal mouse diet**

The mother of this mouse received a diet **supplemented** with choline, folic acid, betaine and vitamin B12



Степень проявления гена *Avy*

Степень метилирования гена *Avy*

# Регенерация

Регенерация — это восстановление утраченной части - органа, ткани или клетки со всей ее структурой. Процессы регенерации можно также отнести к процессам морфогенеза



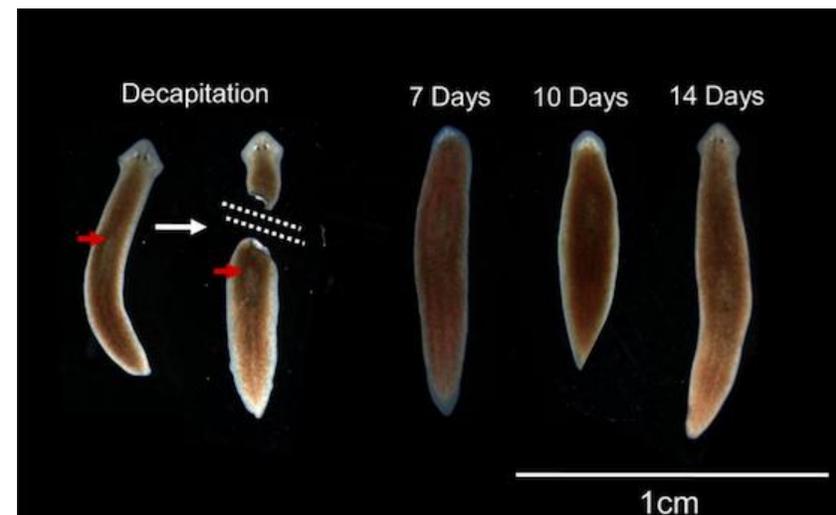
Хвост у ящерицы



Конечность у аксолотля



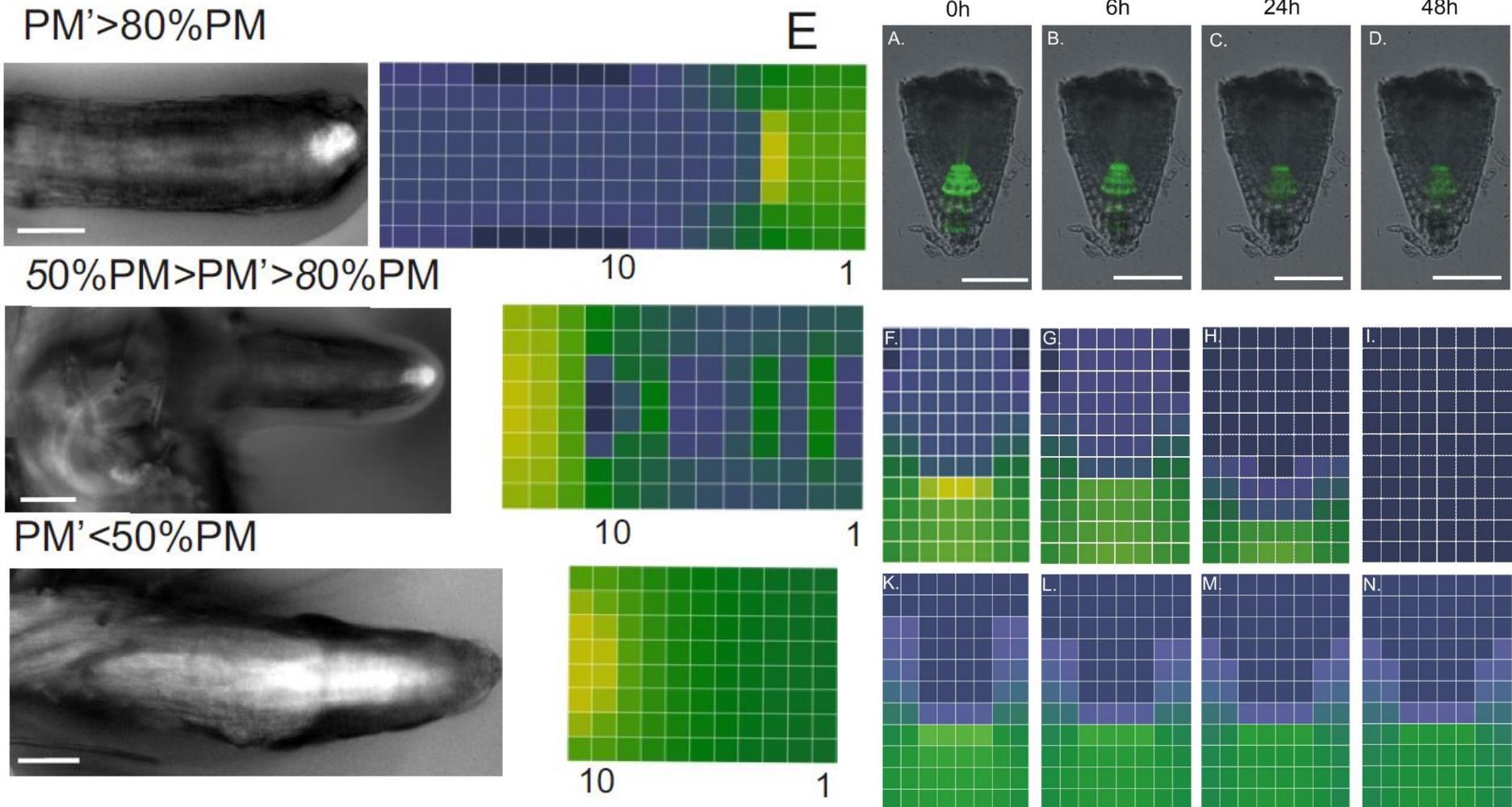
Ветки деревьев



Головного отростка у планарии

# Восстановление кончика корня у *Arabidopsis thaliana* после декапитации

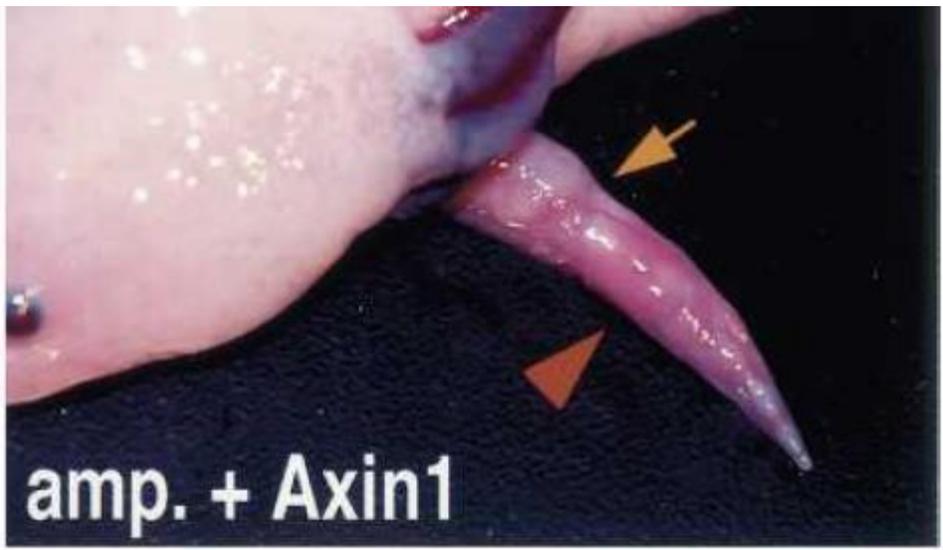
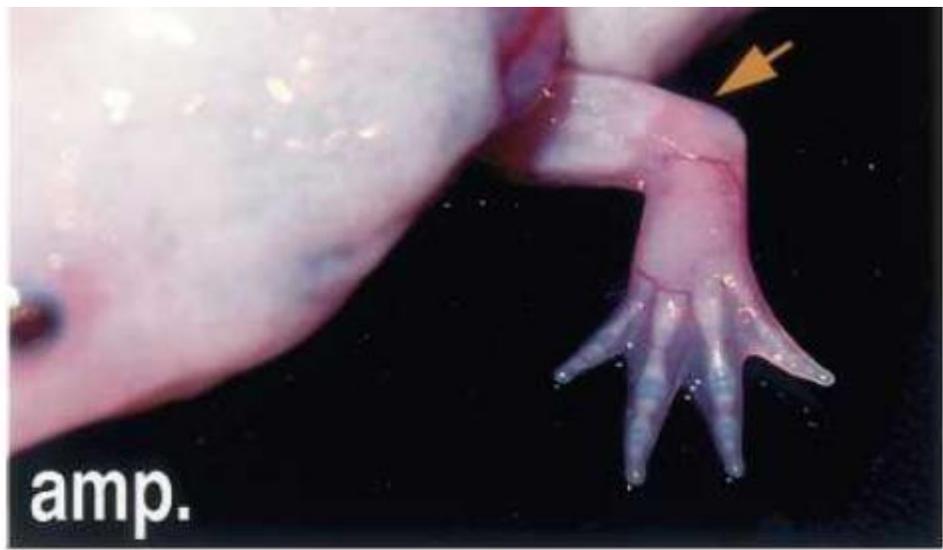
В работе Mironova et al., 2012 проведено комбинированное *in vivo* и *in silico* исследование восстановления распределения ауксина и структуры кончика корня после декапитации



*Широкое распространение регенерации в царстве растений обусловлено сохранением у них меристем (тканей, состоящих из делящихся клеток) и недифференцированных тканей.*

# Регенерация конечностей у позвоночных

Регулируется Wnt/ $\beta$ -catenin сигналом



# Что определяет способность к регенерации?

- *Низшие животные чаще способны к регенерации, чем более сложные высокоорганизованные формы?*
- *Некоторые близкородственные животные сильно отличаются в этом отношении*



?

?

?

?

?

?

# Итоги: темные полосы морфогенеза

- ✓ Пока нет единой теории объясняющей все аспекты морфогенеза
- ✓ Регуляторность развития эмбриона пока плохо объяснена
- ✓ Очевидно, что морфогенез во многом определяется эпигенетическими факторами
- ✓ Не известно, что отвечает за способность организмов к регенерации