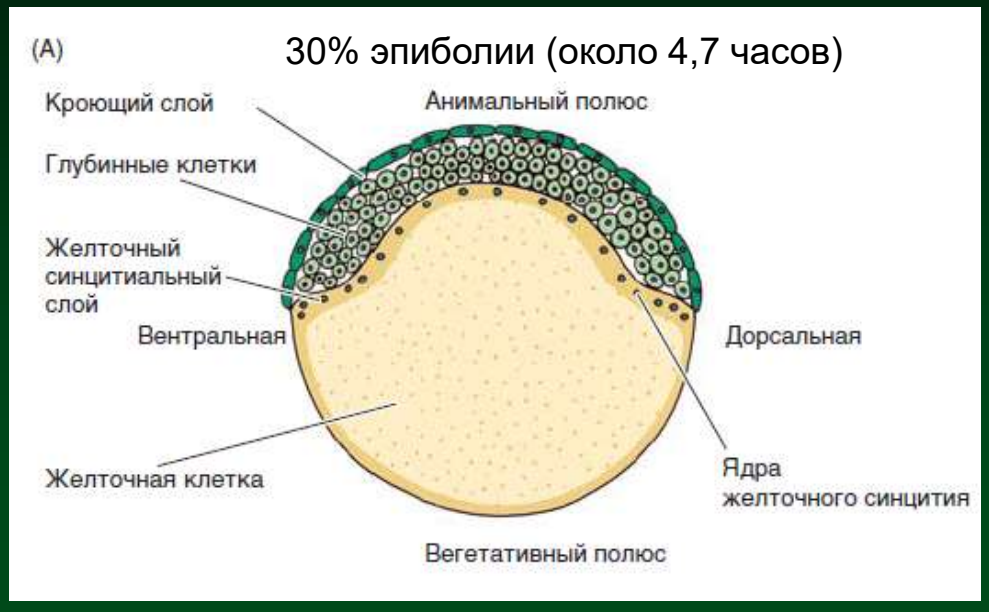
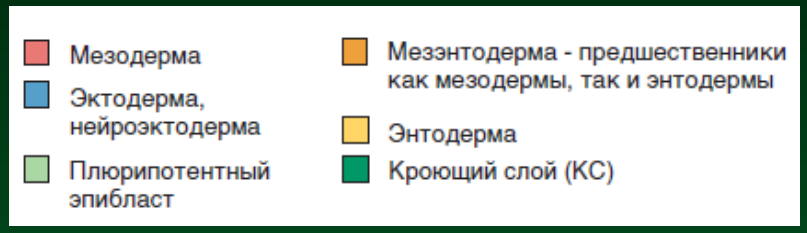
Биология развития

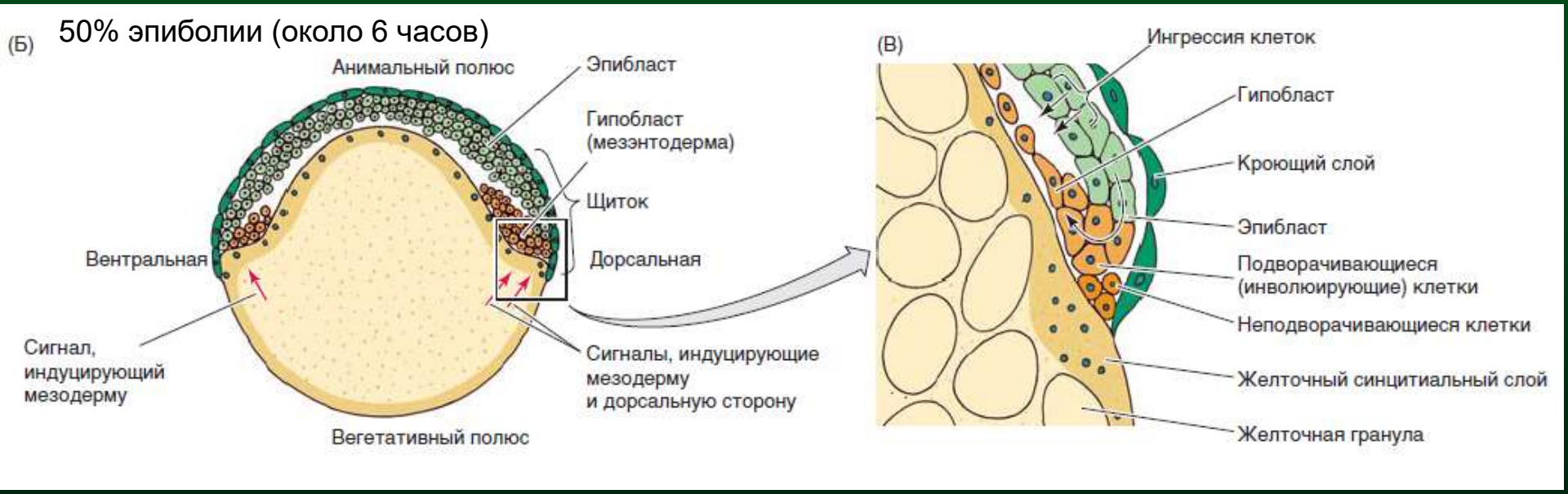
12-13. Развитие вторичноротых.
Развитие производных эктодермы

Гаструляция

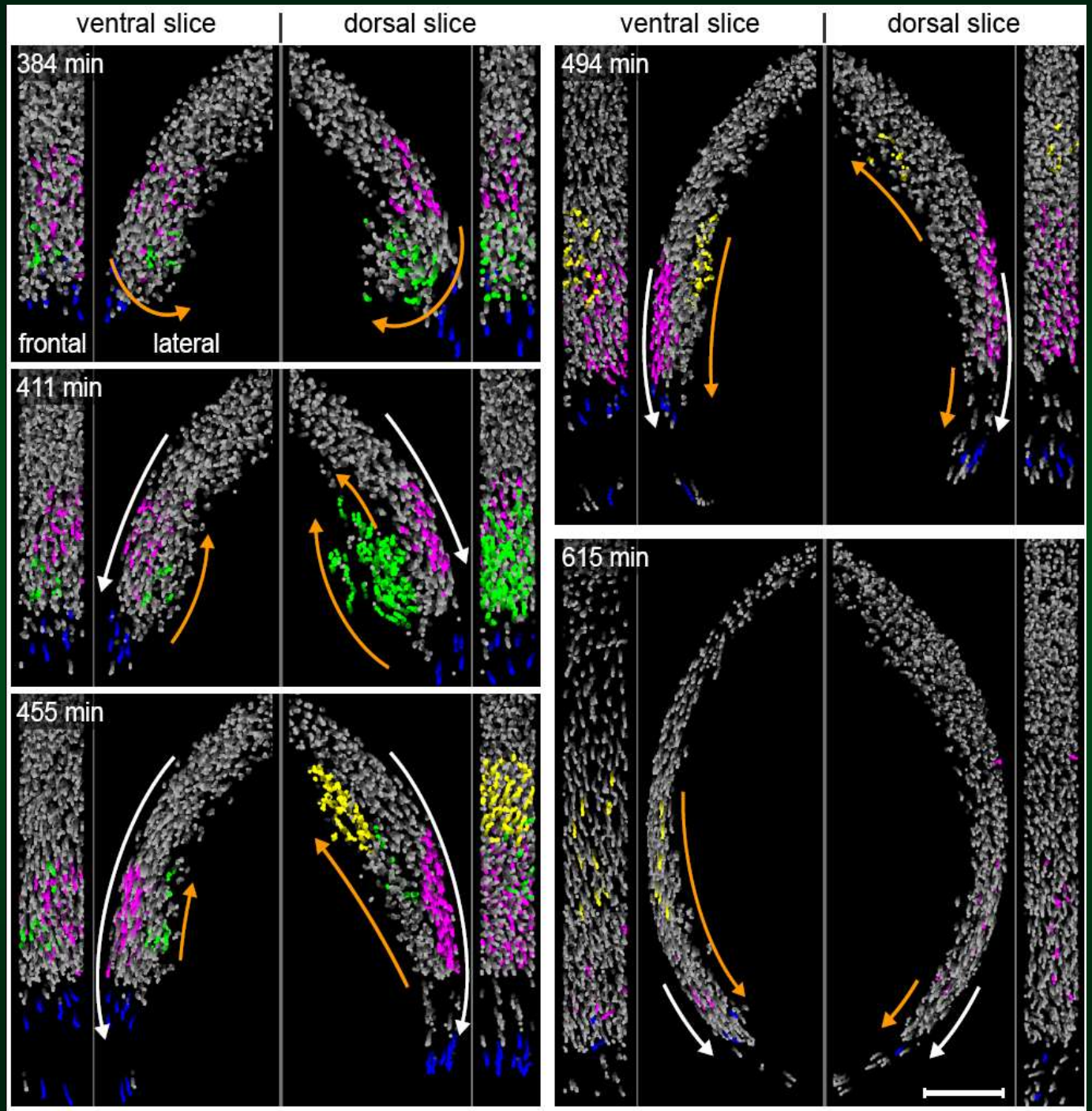
Danio rerio







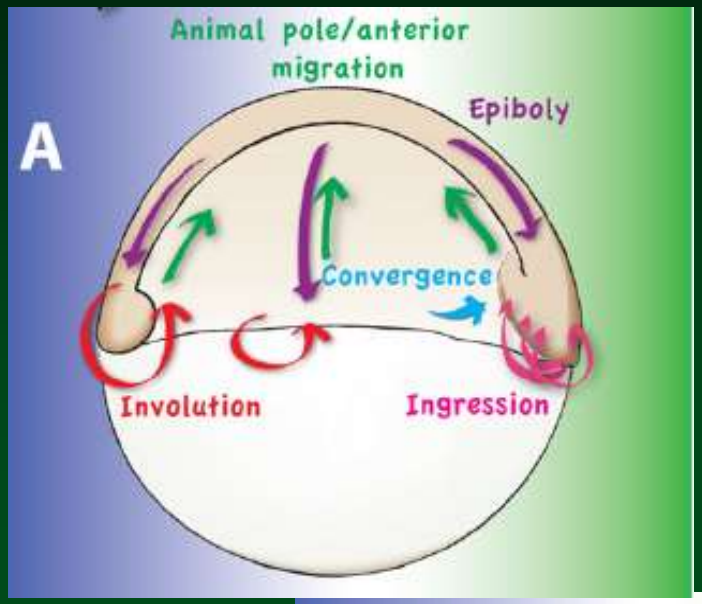
По Гилберт, 2010

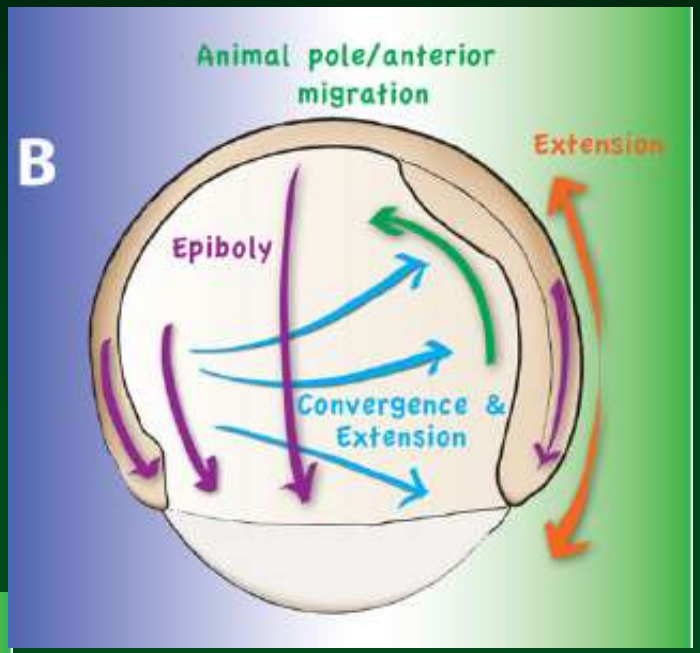


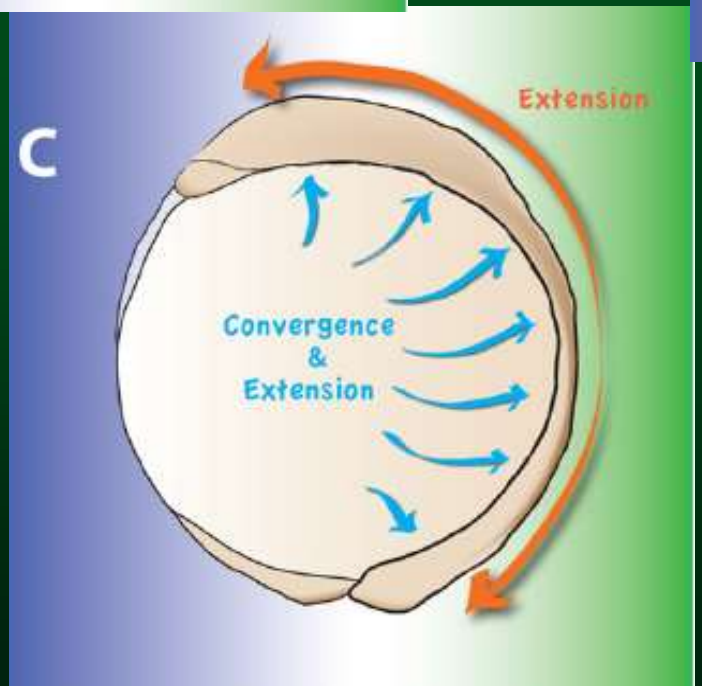
Клеточные аспекты гаструляции (формирование зародышевых листков)

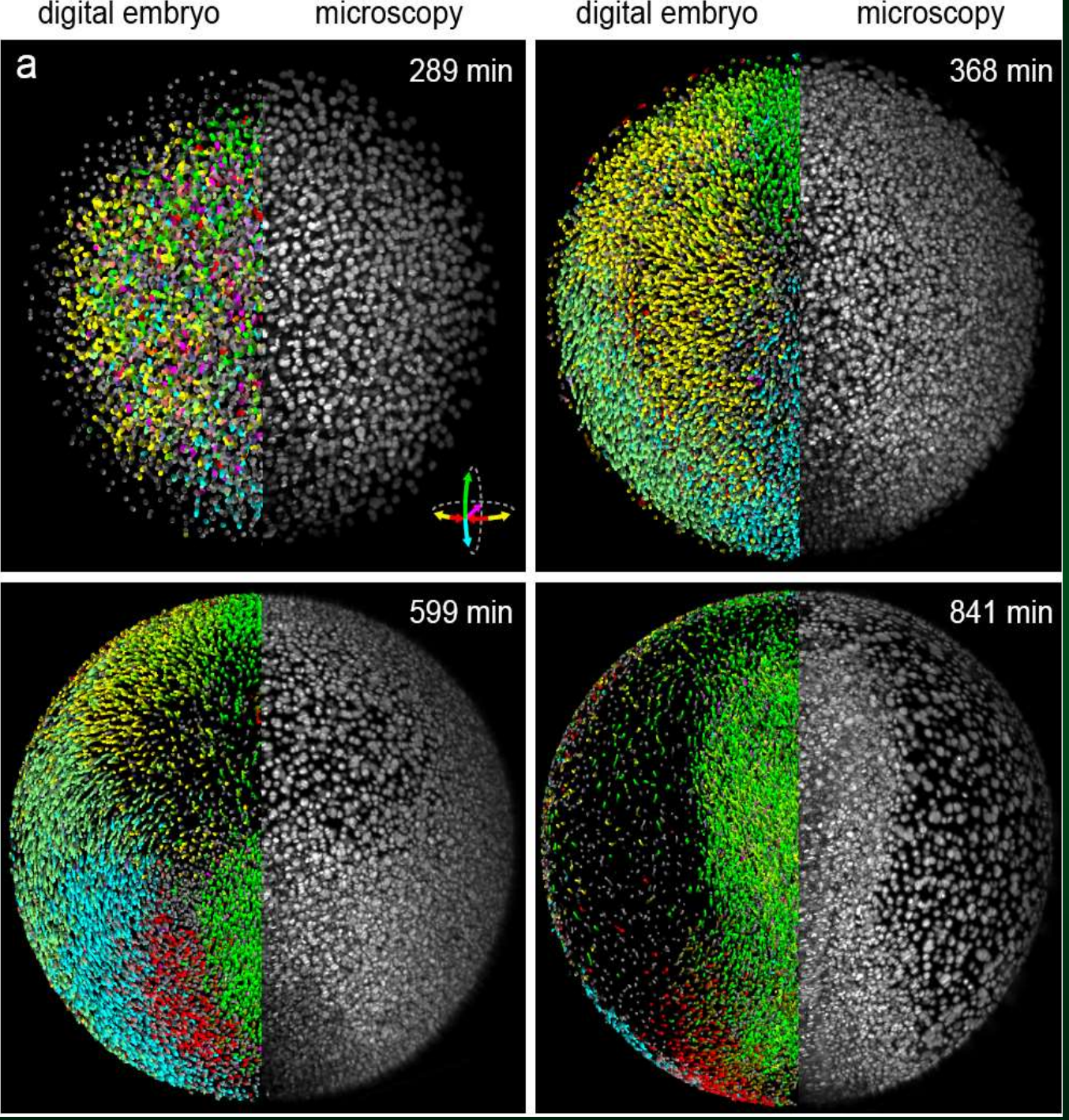
Keller et al., 2008

Гаструляция







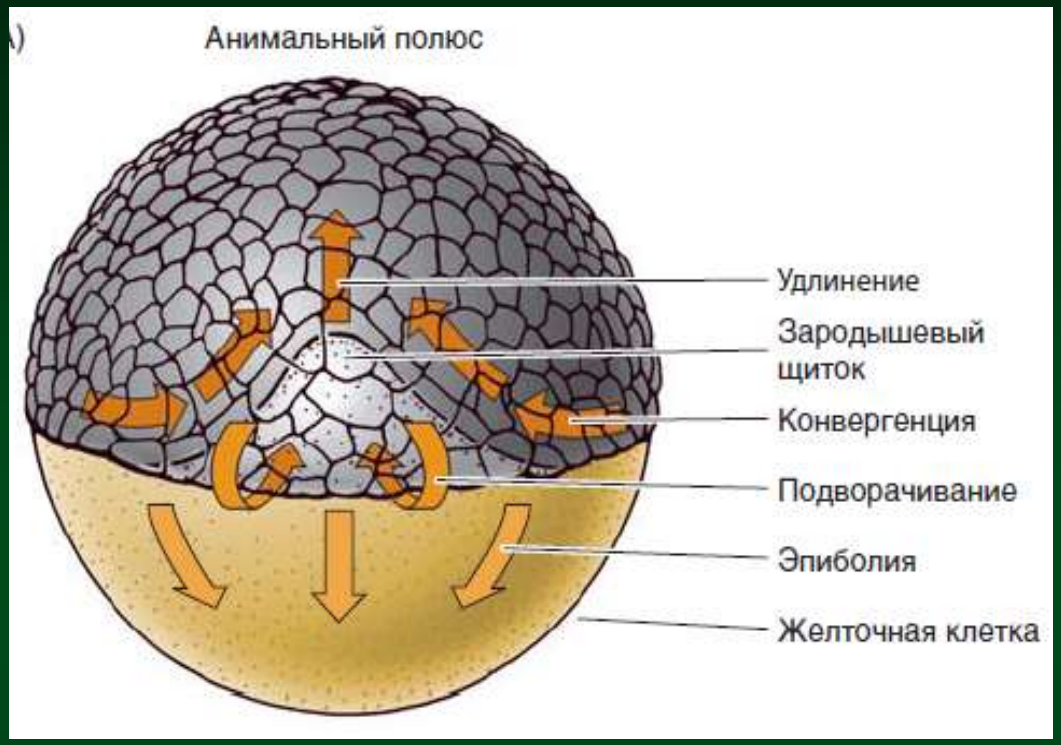


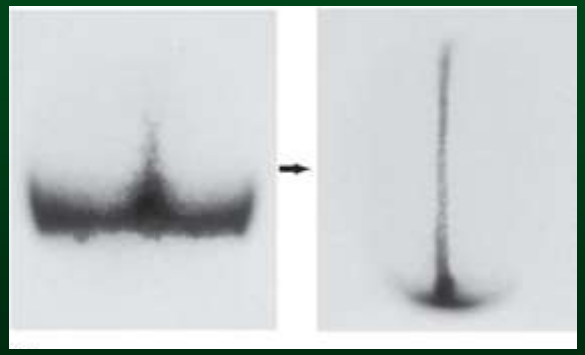
Перемещение (ядер) клеток

Keller et al., 2008

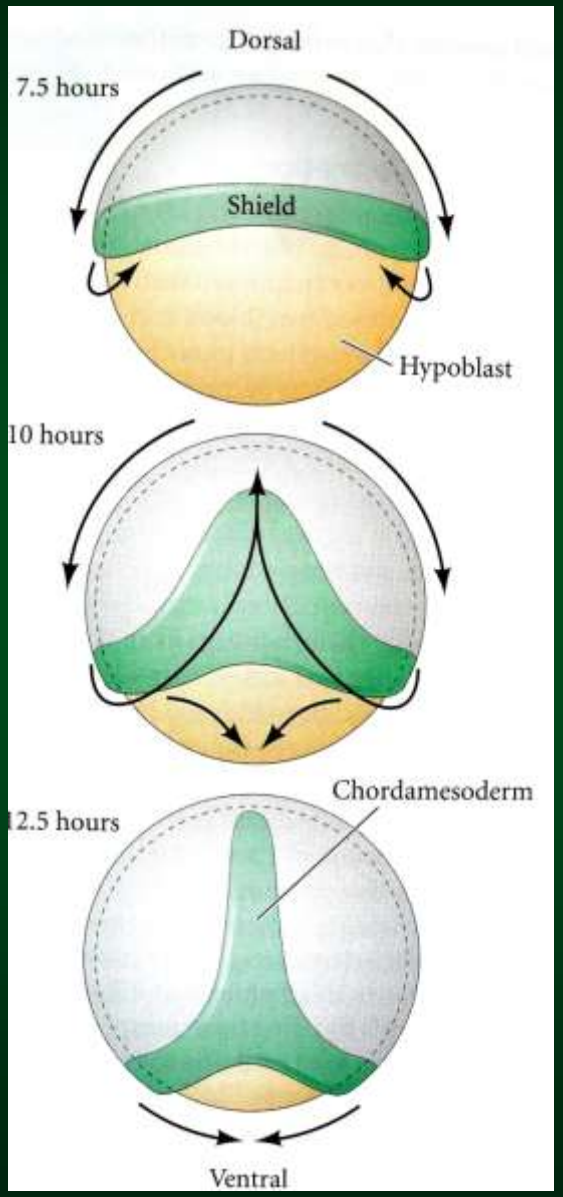
Гаструляция

Danio rerio





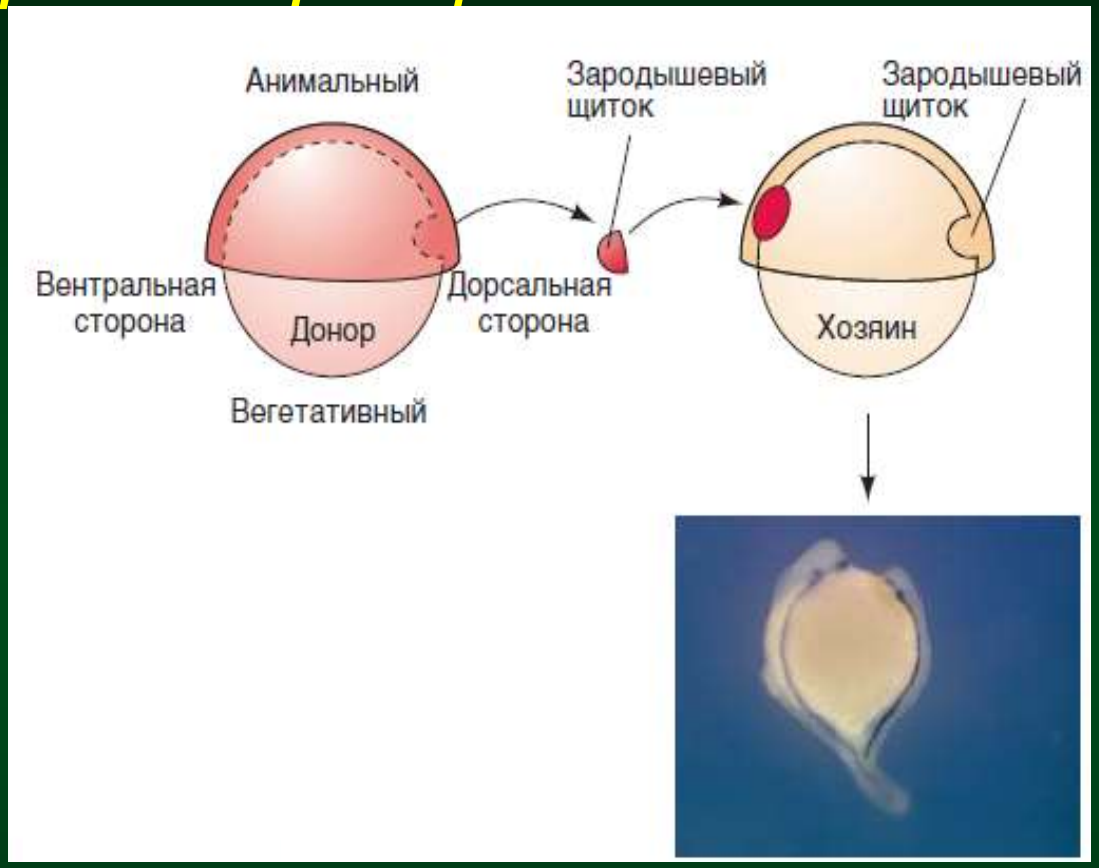
экспрессия гена *no-tail* в хордомезодерме



По Гилберт, 2010

Формирование дорсовентральной оси. Зародышевый щиток – эквивалент организатора амфибий

Danio rerio

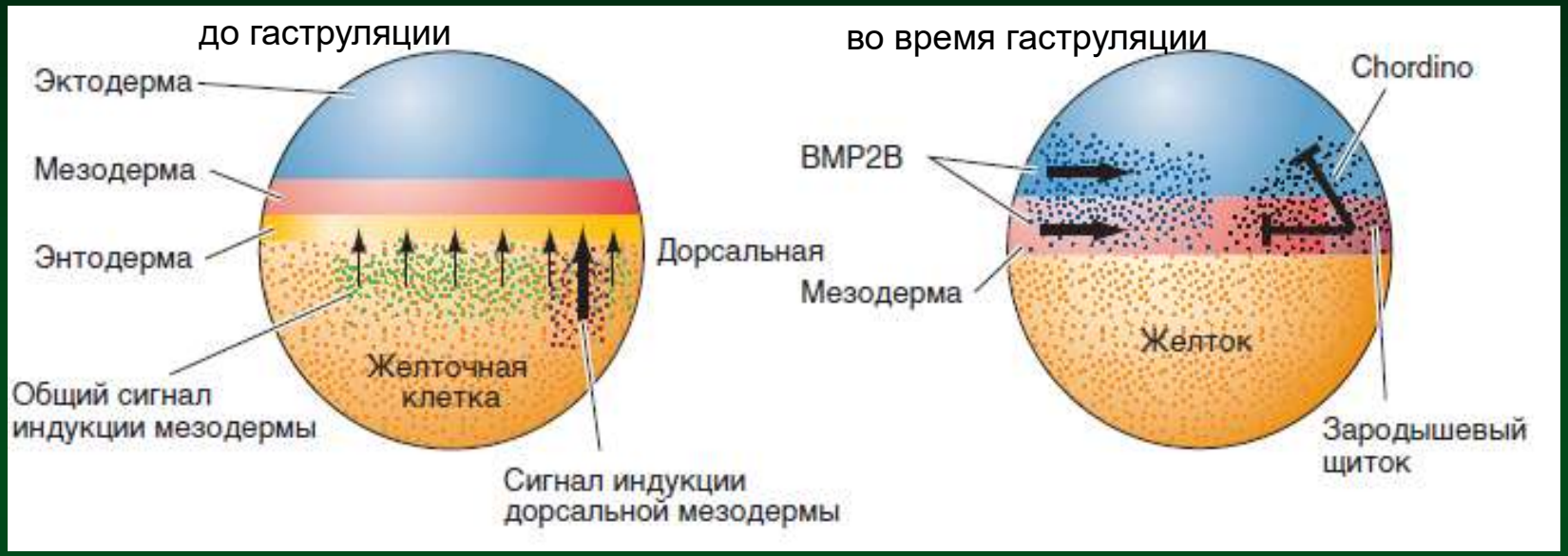


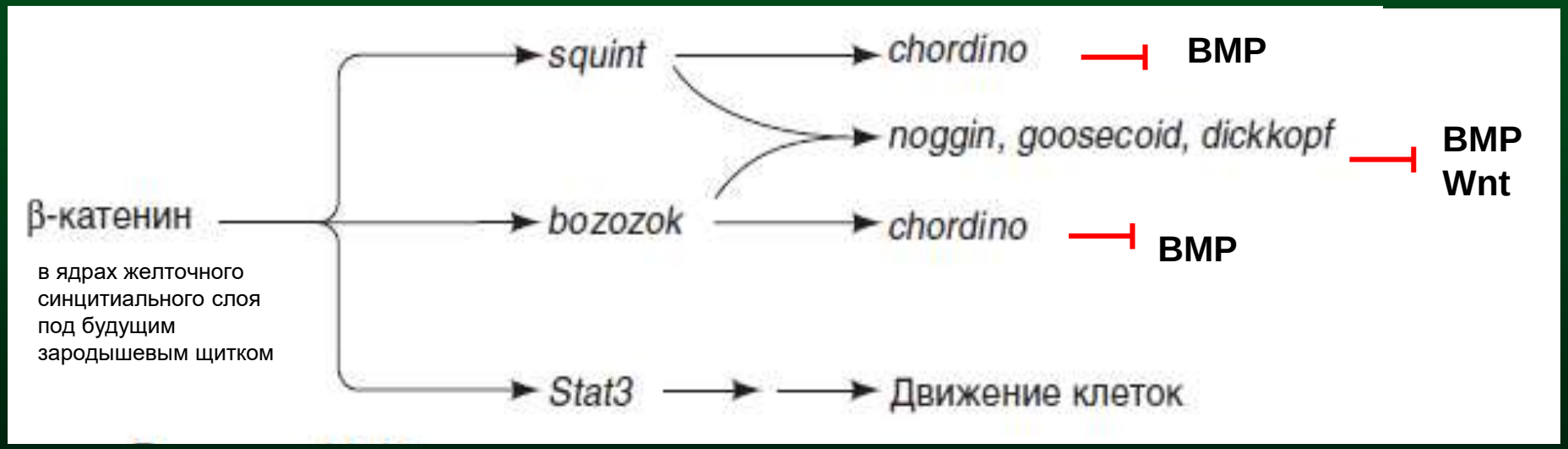
По Гилберт, 2010

Дорсальная часть желточной клети - эквивалент центра Ньюкупа

Danio rerio

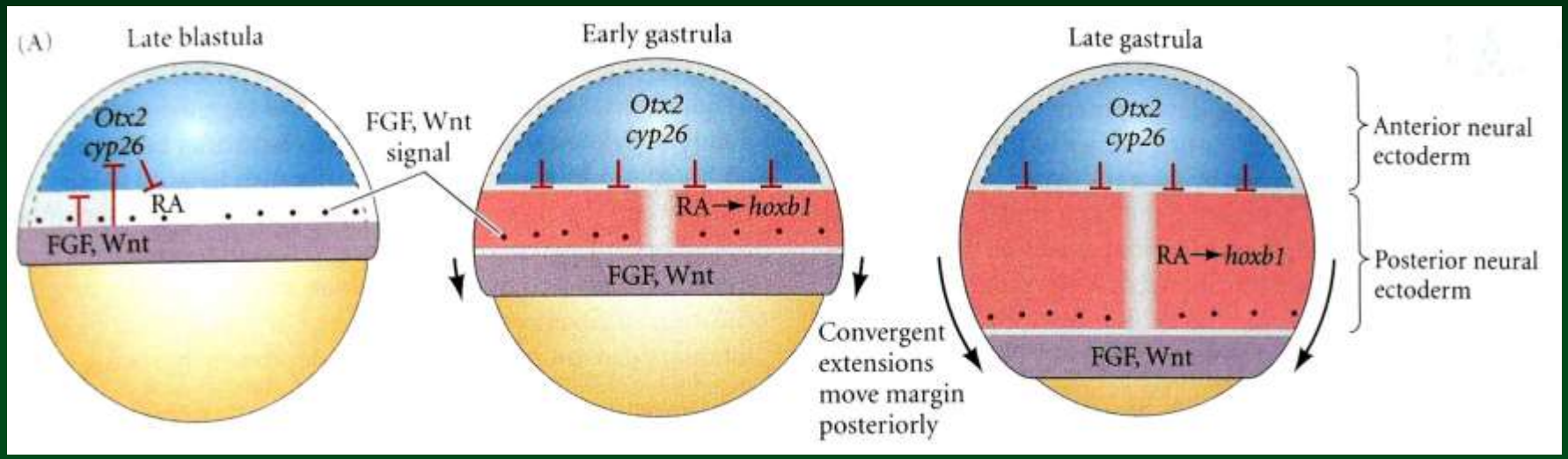
спецификация дорсальной мезодермы и нейроэктодермы

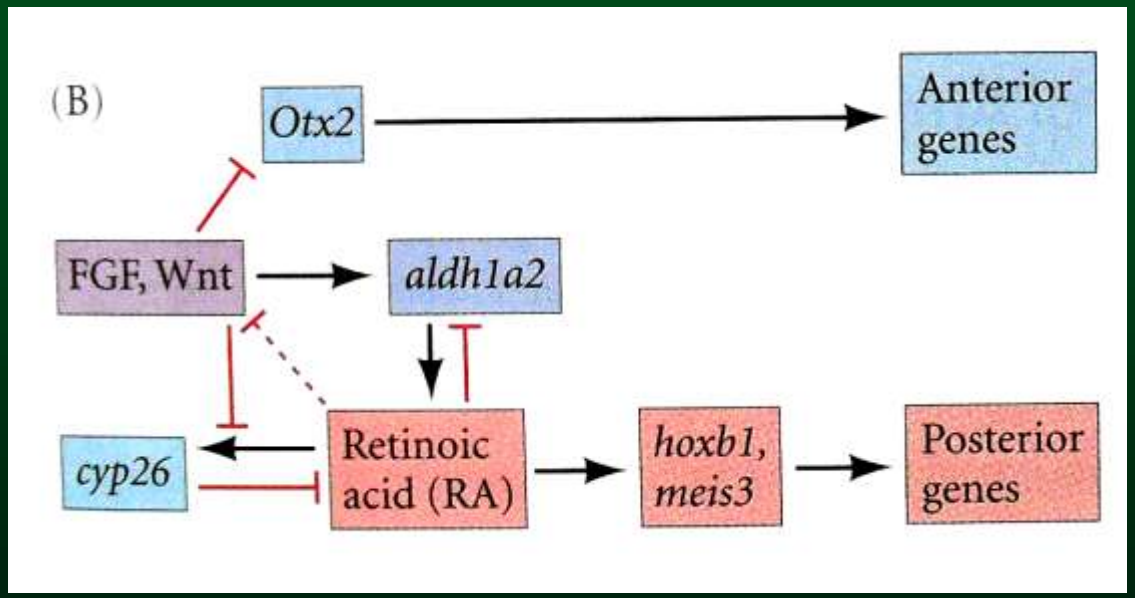




Паттернирование нейроэктодермы вдоль передне-адней оси

Danio rerio



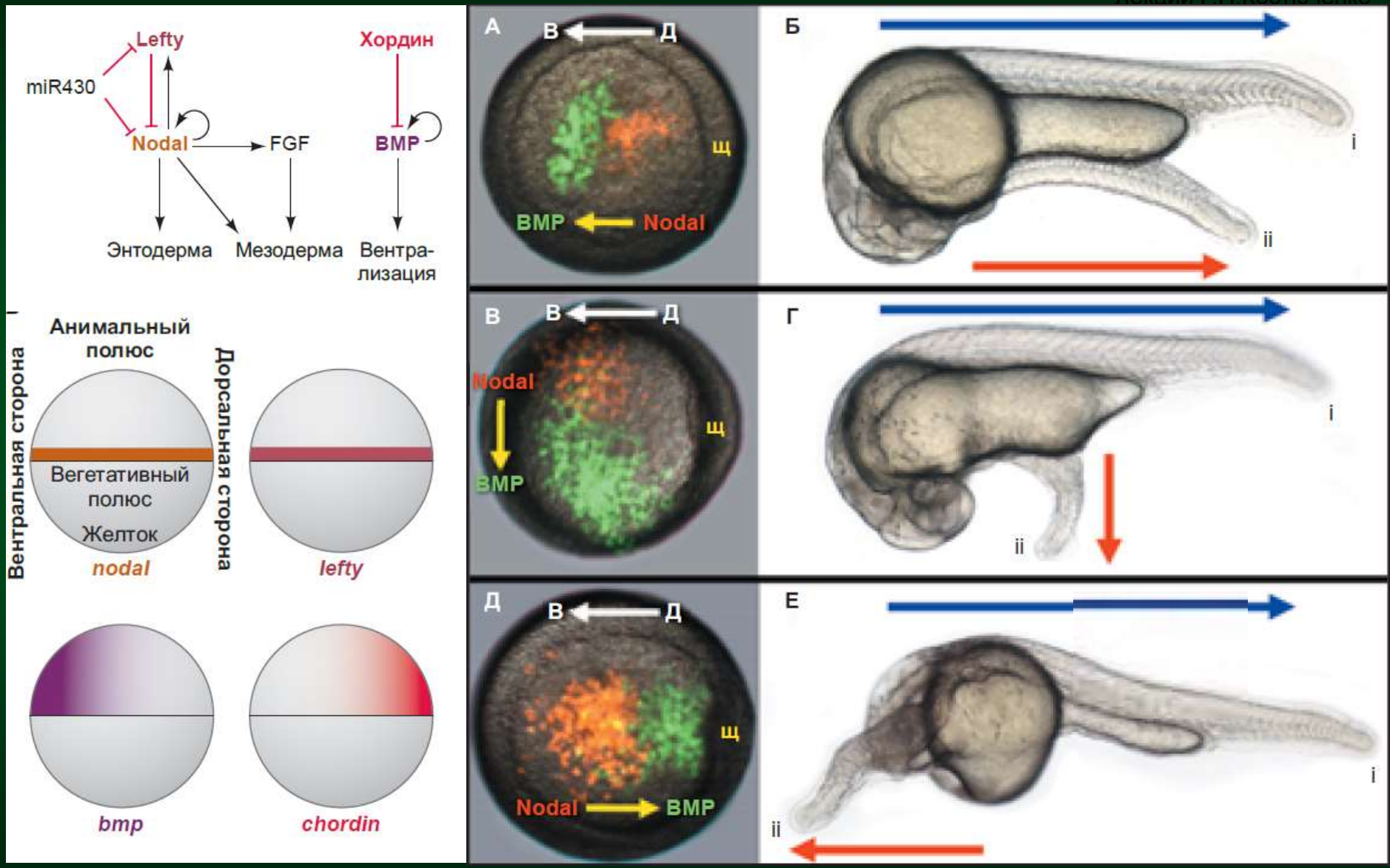


cyp26 – retinoic acid-4-hydroxylase деградирует ретиноевую кислоту
adhl1a2 – кодирует фермент синтеза ретиноевой кислоты

Сигналинг BMP и Nodal при формировании оси *Danio*

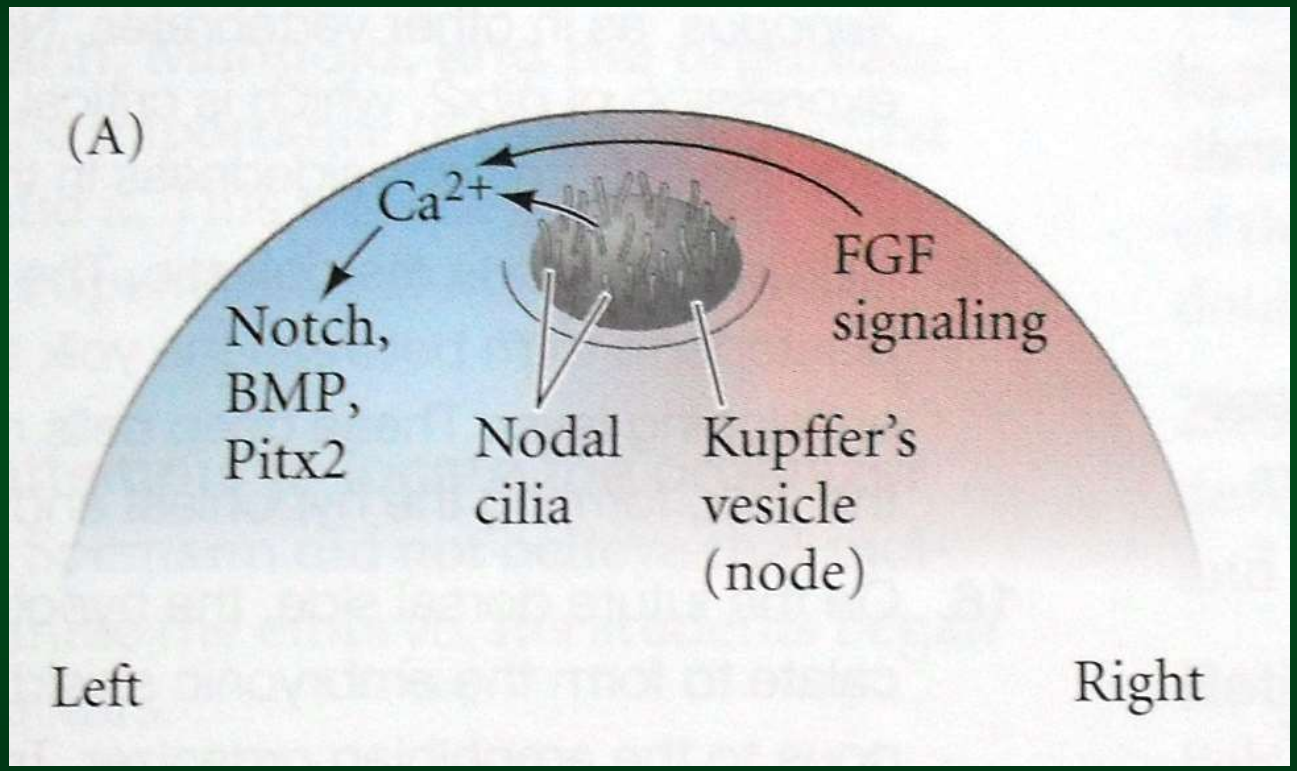
по Барреси, Гилберт, 2022

Лекции Р.Г.Костюченко



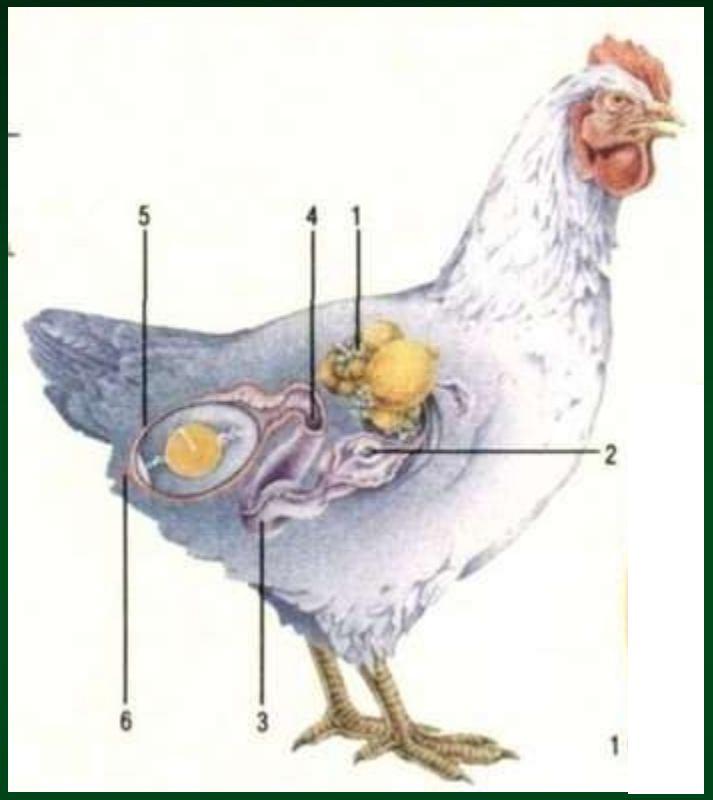
Корреляция между относительным положением BMP- и Nodal-секретирующих клонов и ориентацией вторичной эмбриональной оси, индуцированной в анимальной шапочке

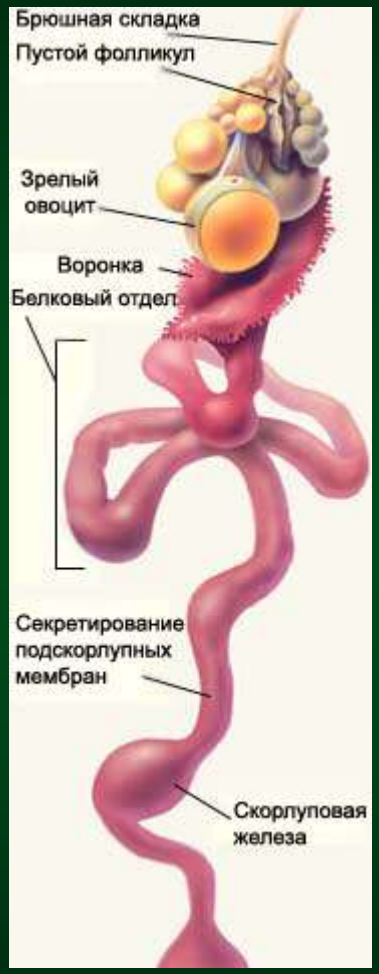
Спецификация лево-правой асимметрии у Danio rerio

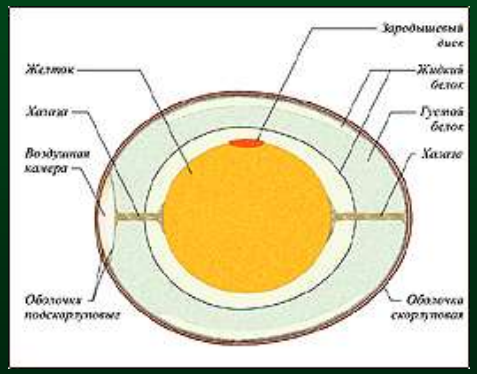


Раннее развитие птиц

курица







Яйца **телолецитальные**

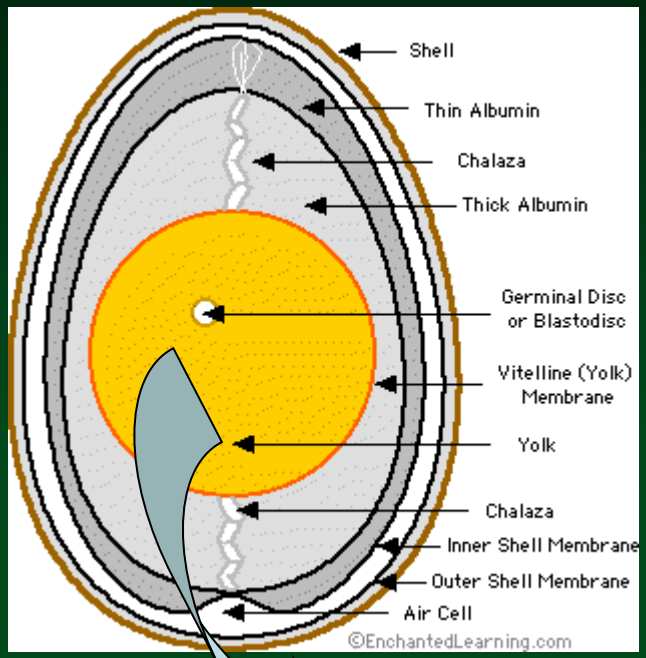
бластодиск

дробление **меробластическое**

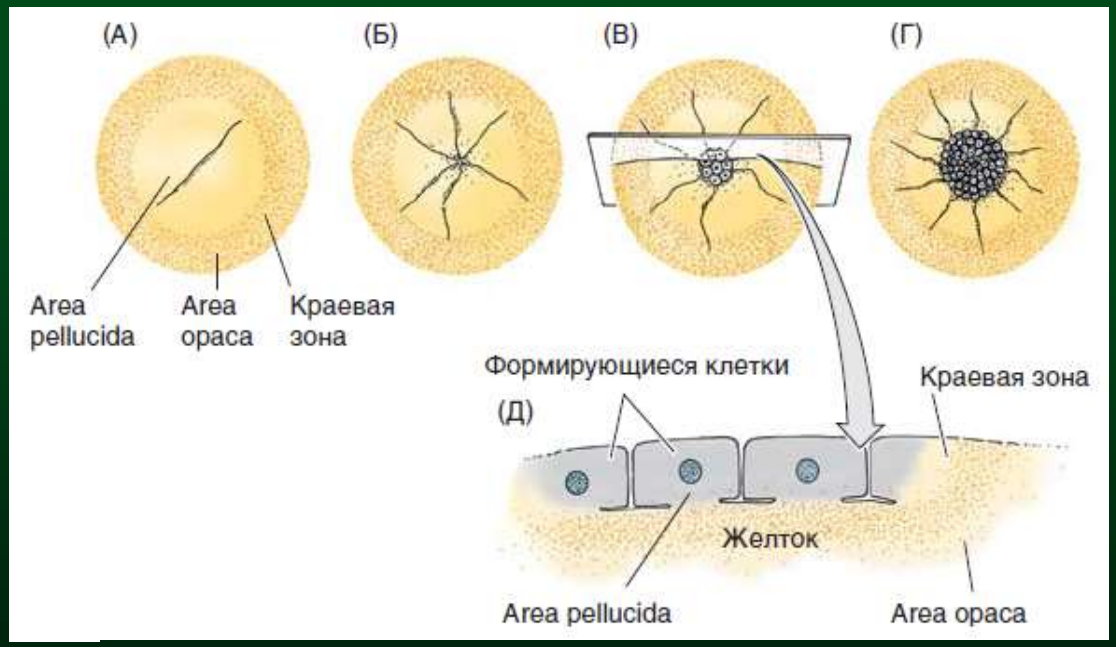
дискоидальное

Раннее развитие птиц

курица



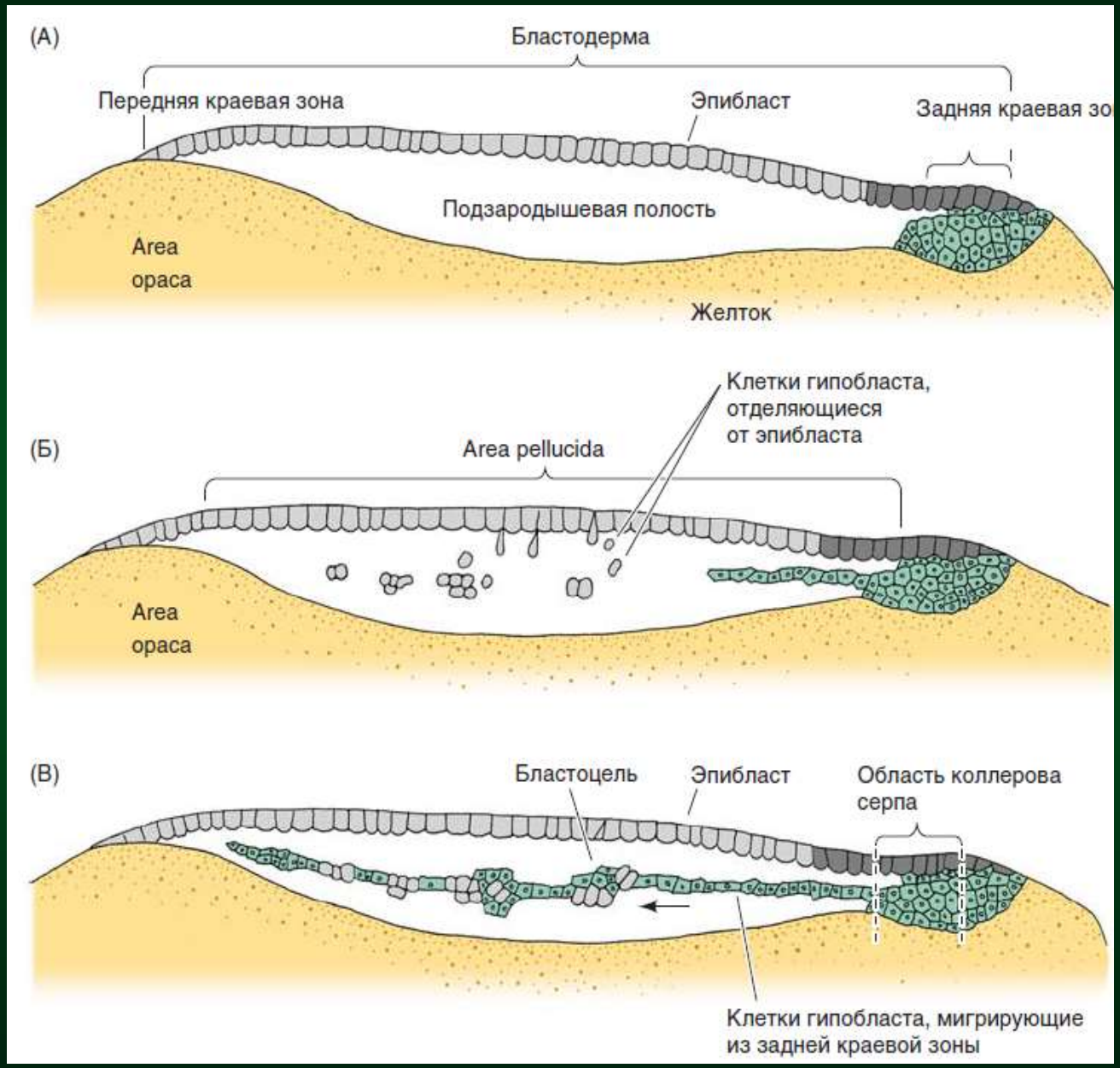
подзародышевая полость
бластодерма
area pellucida
area opaca
краевая зона



Раннее развитие птиц

Гаструляция

курица



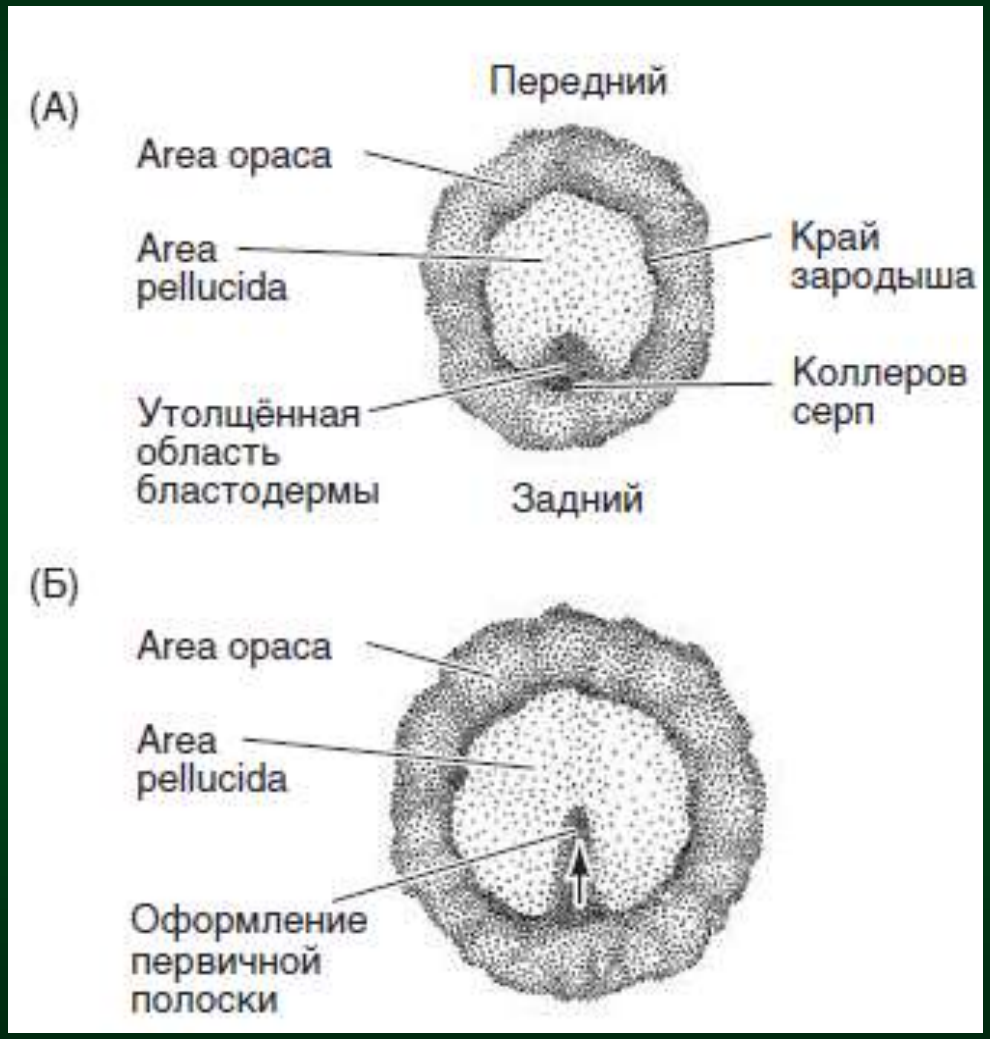
эпибласт
гипобласт
(первичный, вторичный)
Коллеров серп

По Гилберт, 2010

Первичная полоска

Гаструляция

курица

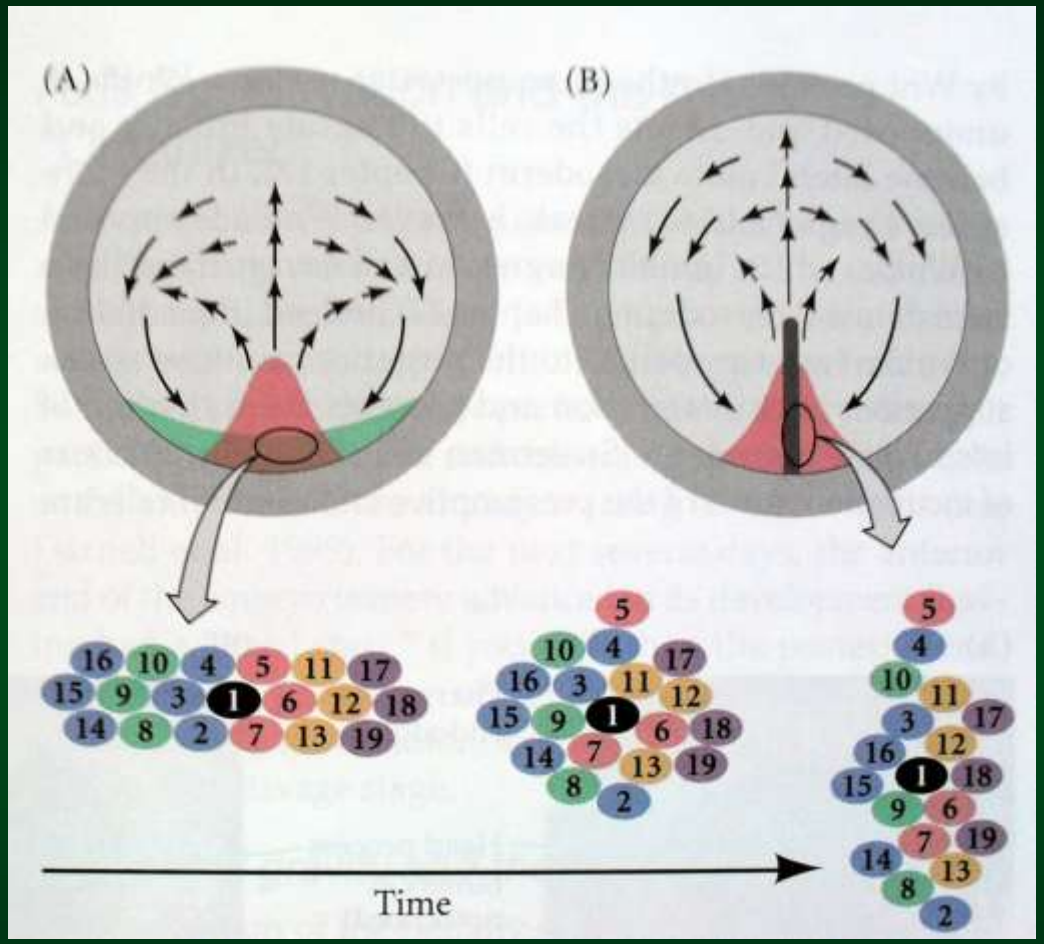


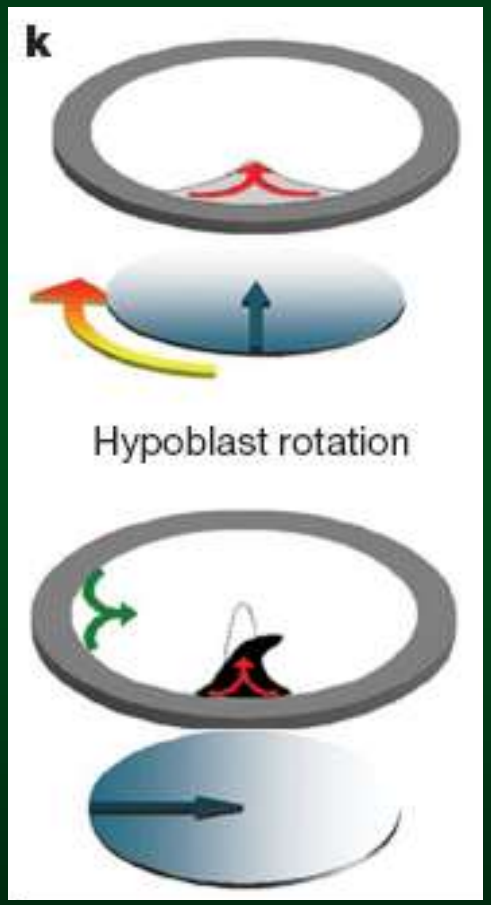
По Гилберт, 2010

Первичная полоска

Гаструляция

курица

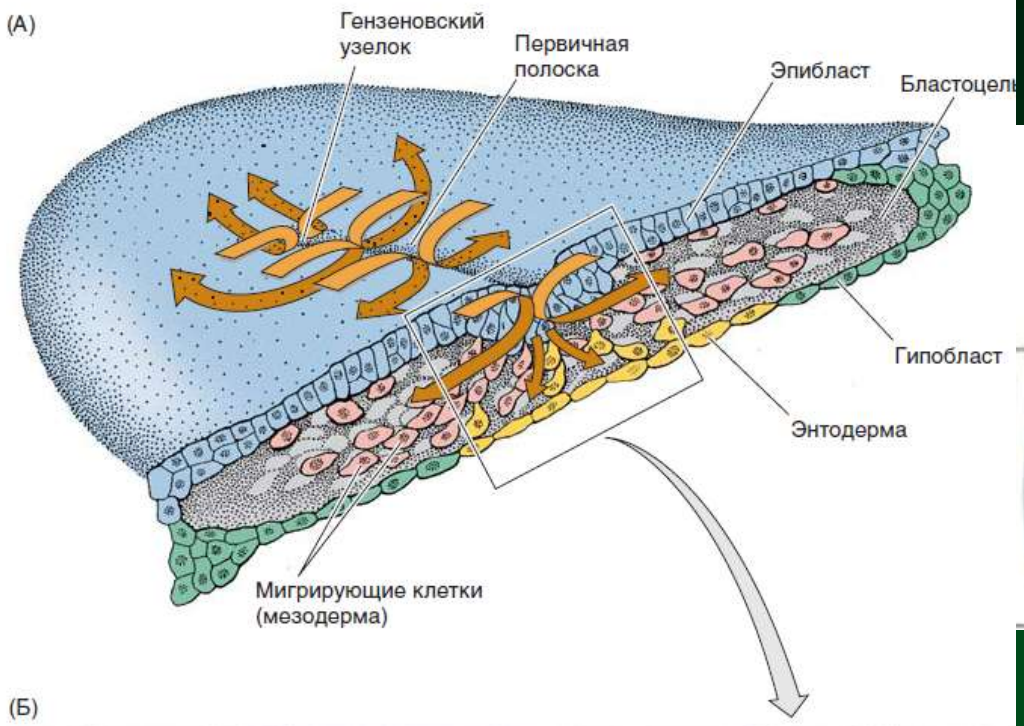


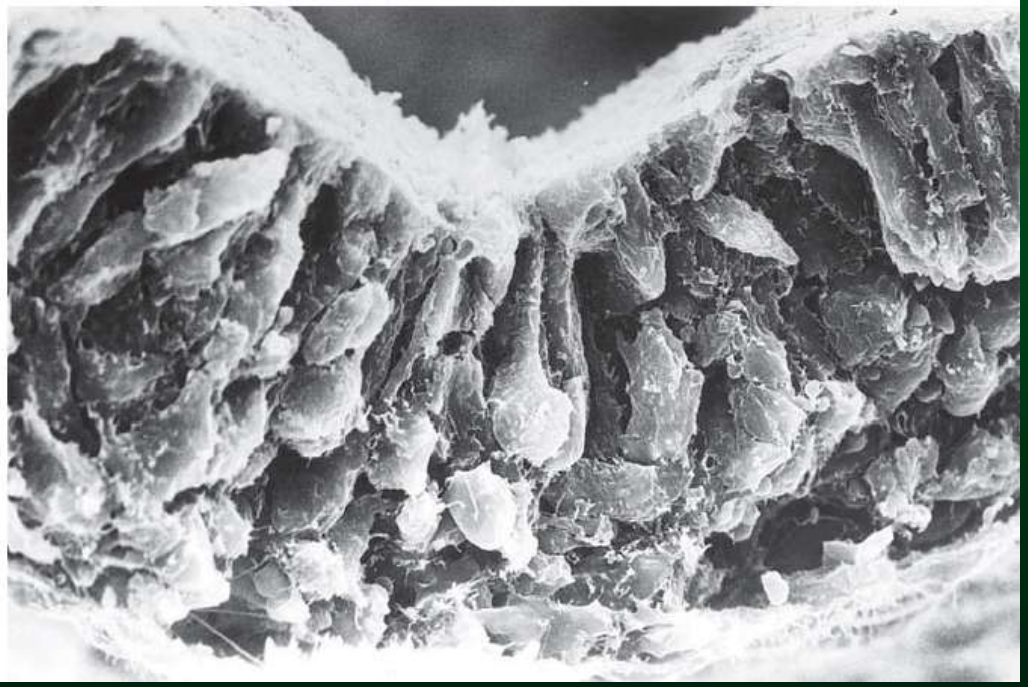


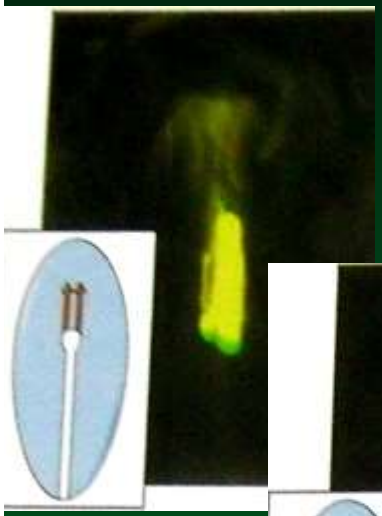
Voiculescu et al. 2007

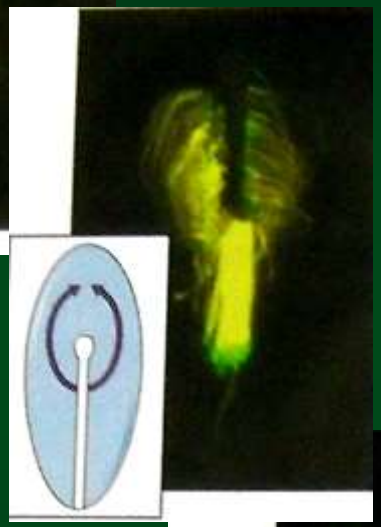
Гаструляция

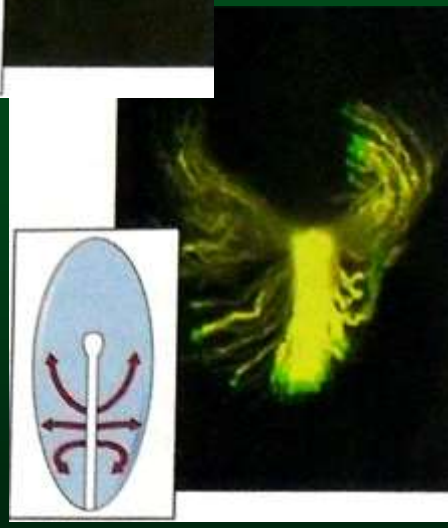
курица







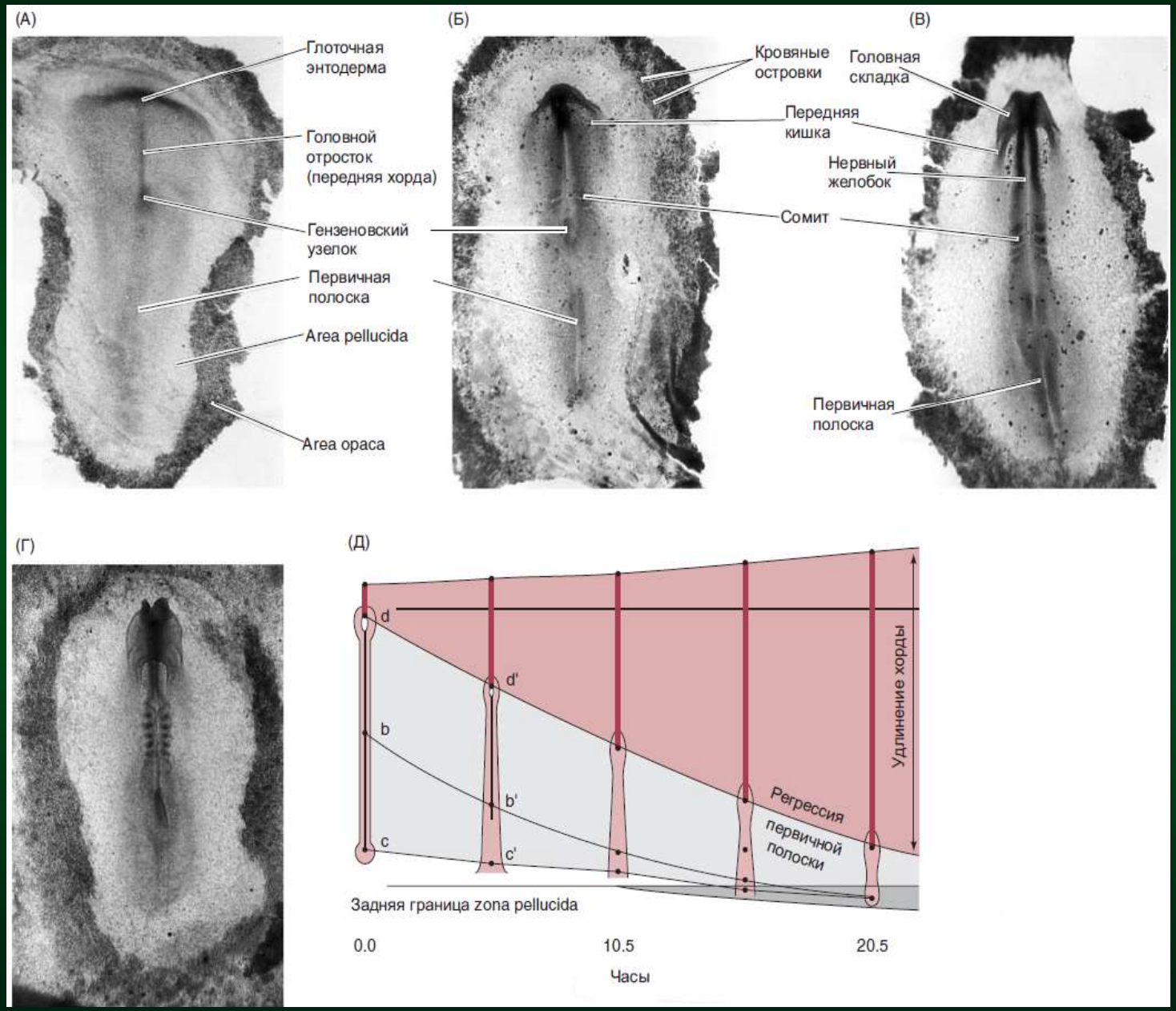




По Гилберт, 2010

Первичная полоска

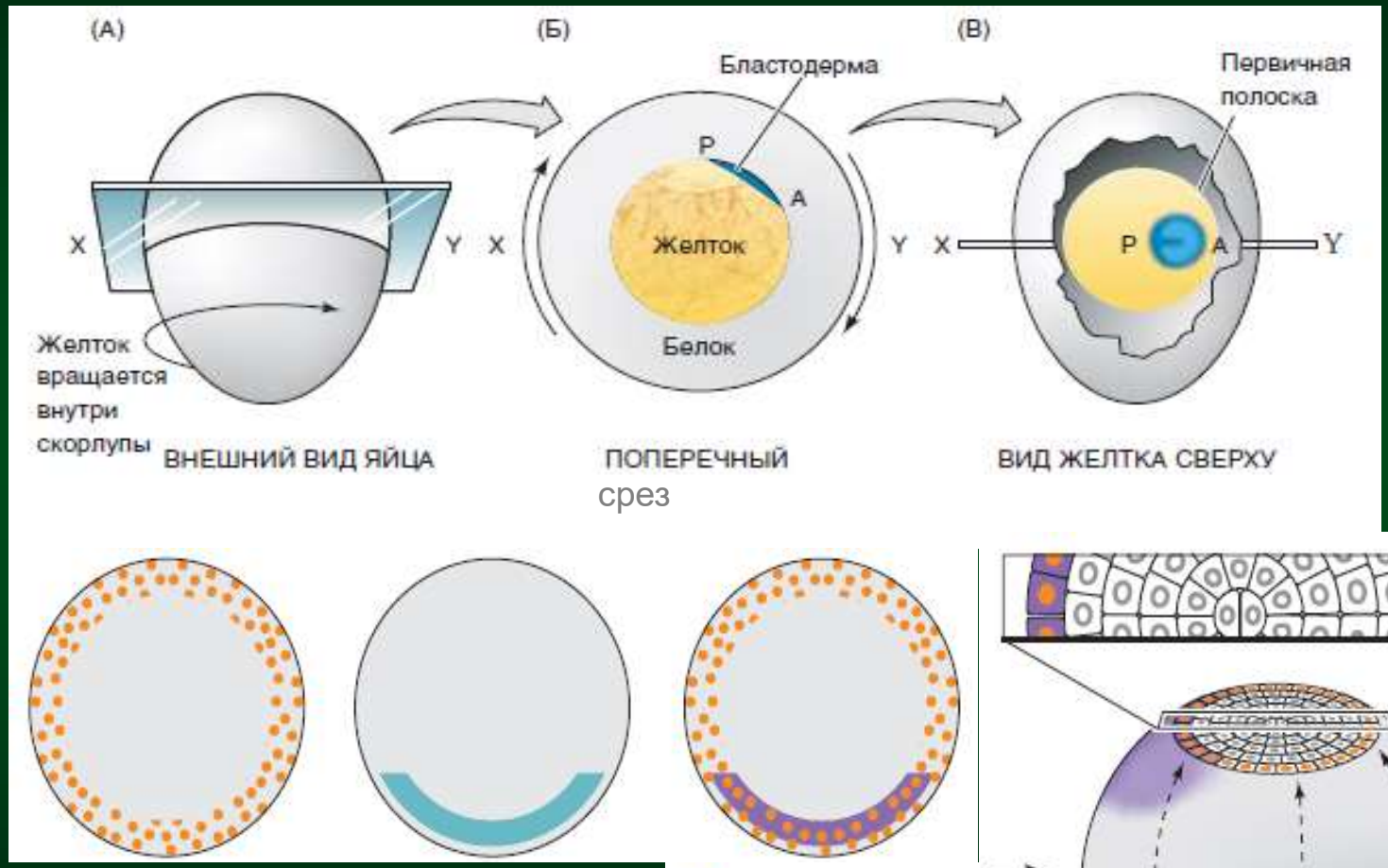
курица

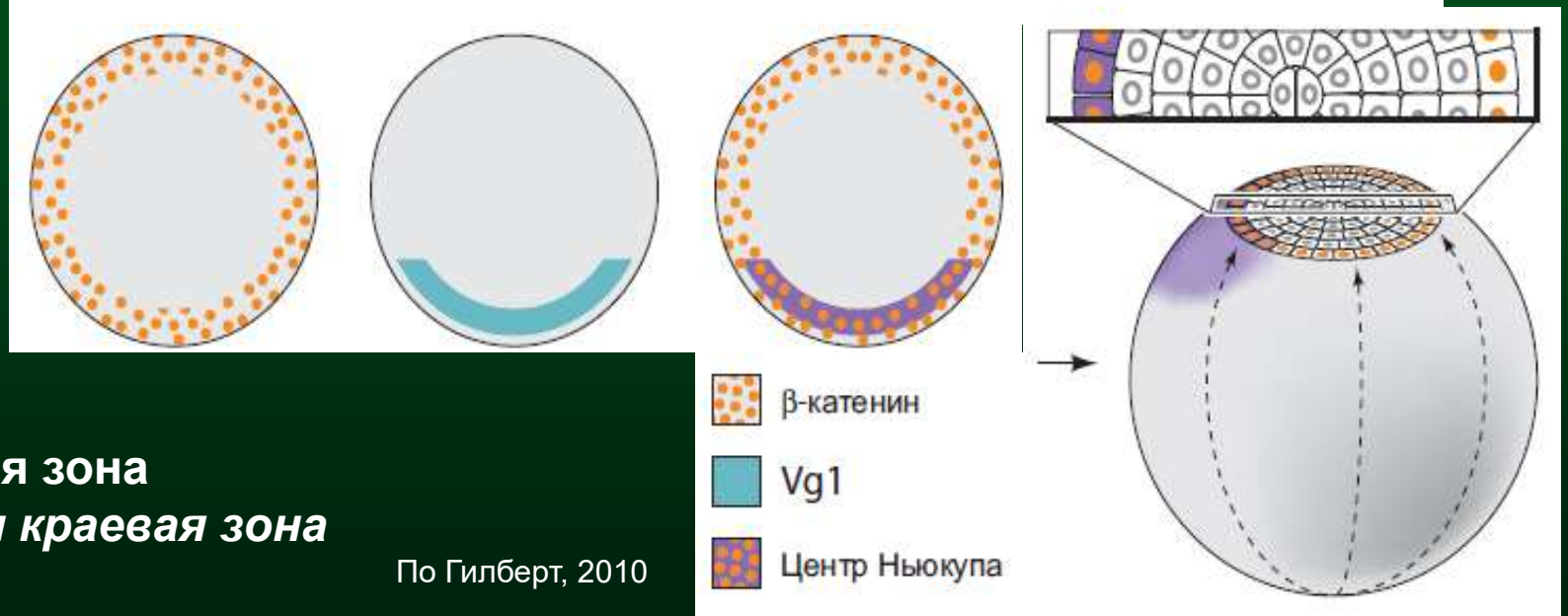


По Гилберт, 2010

Физико-химические факторы:
Роль pH в образовании дорсовентральной оси
Роль гравитации при формировании переднезадней оси

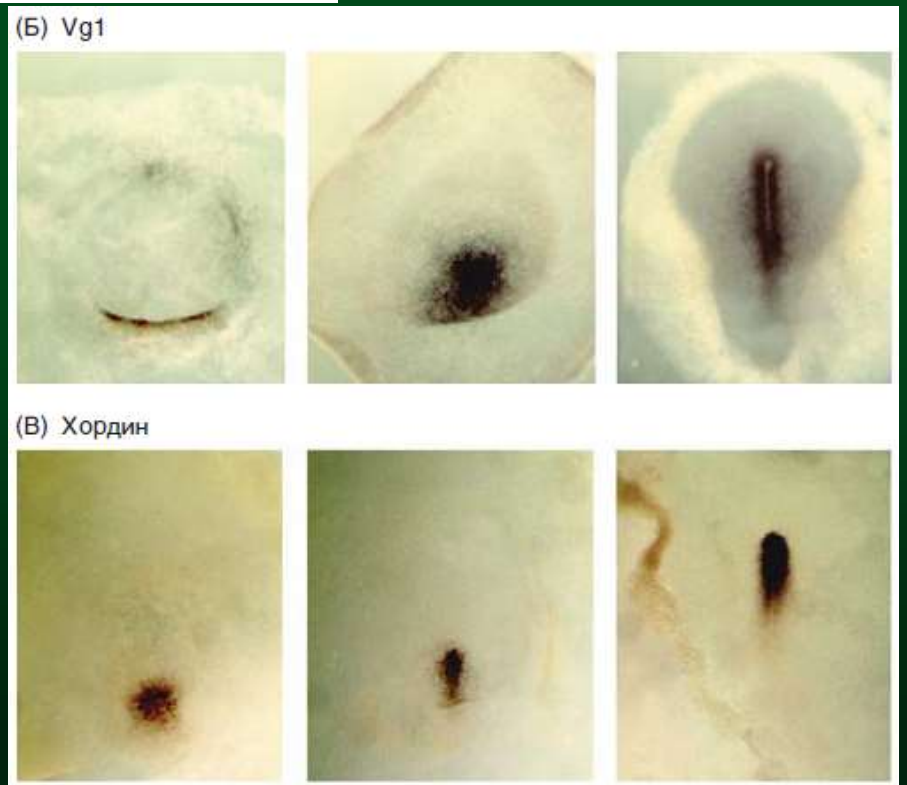
курица



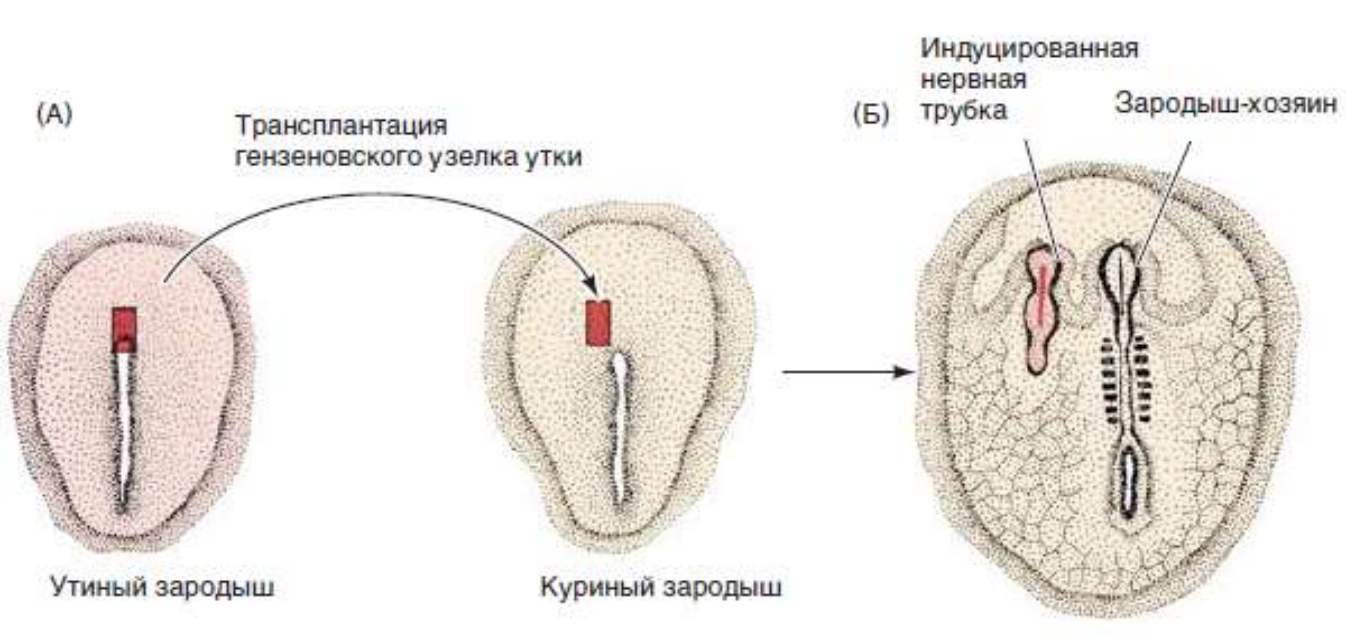


краевая зона
задняя краевая зона

По Гилберт, 2010



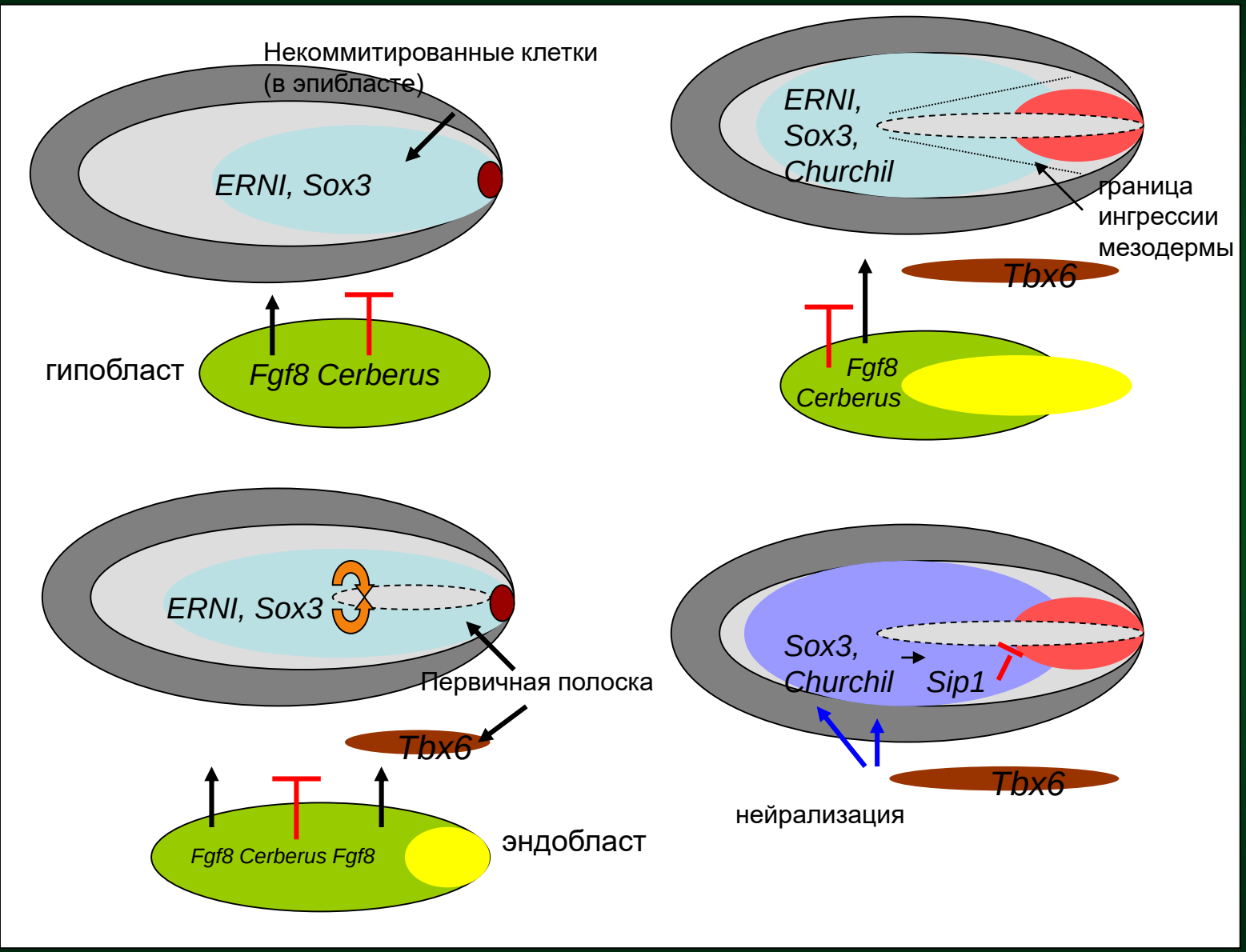
По Гилберт, 2010



«Организатор»
Гензеновский узелок

По Гилберт, 2010

«Организатор» и роль FGF

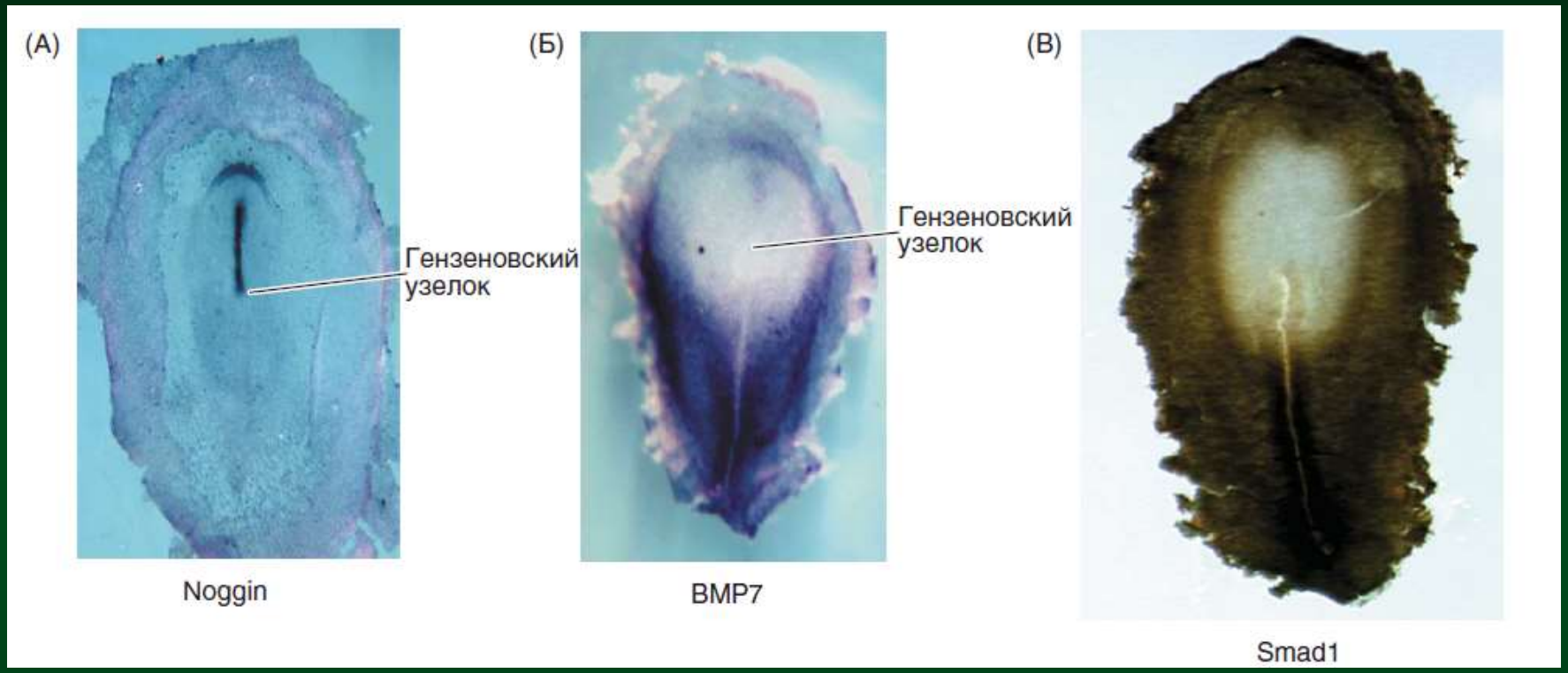


курица

1 Как у других позвоночных: организатор (Гензеновский узелок) секретирует BMP ингибиторы Chordin, Noggin, Nodal.

2. Требуется еще FGF, специфицирующий мезодерму (через запуск *Brachyury* и *Tbx6*, активирующие ингрессию мезодермы), ингибирующий BMP и запускающий пренейральные гены *Sox3* и *ERNI*.

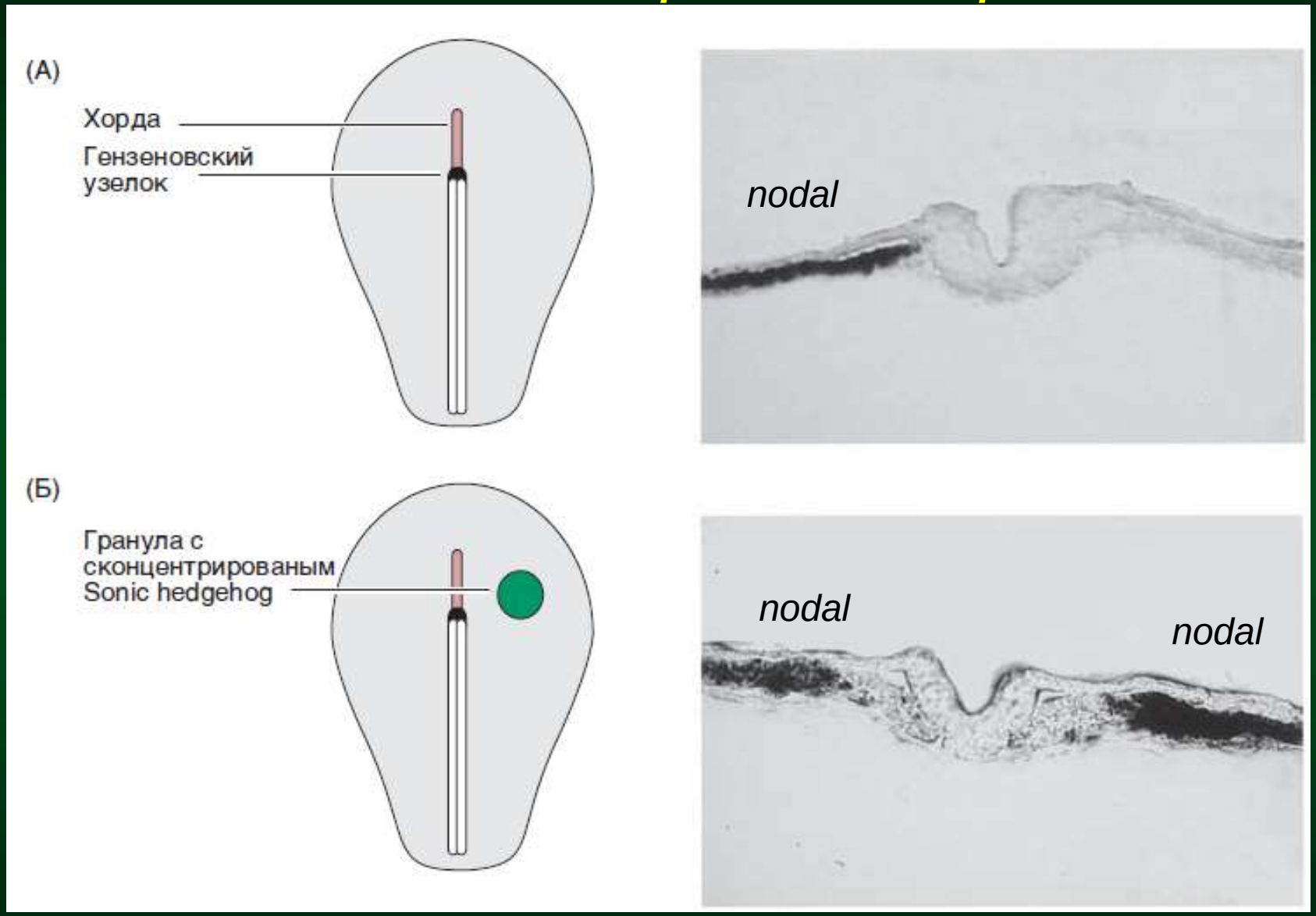
3. FGF запускает *Churchill*, который активирует SIP1, запрещающий через Smad1 ингрессию клеток.



Вероятный вклад ингибирования сигнального пути BMP в нейральную индукцию куриного зародыша.

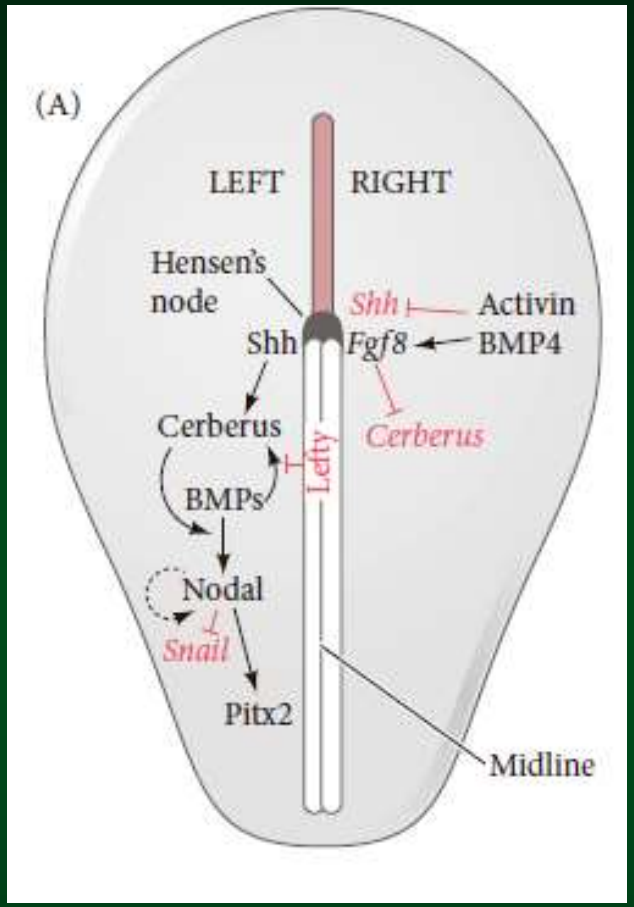
По Гилберт, 2010

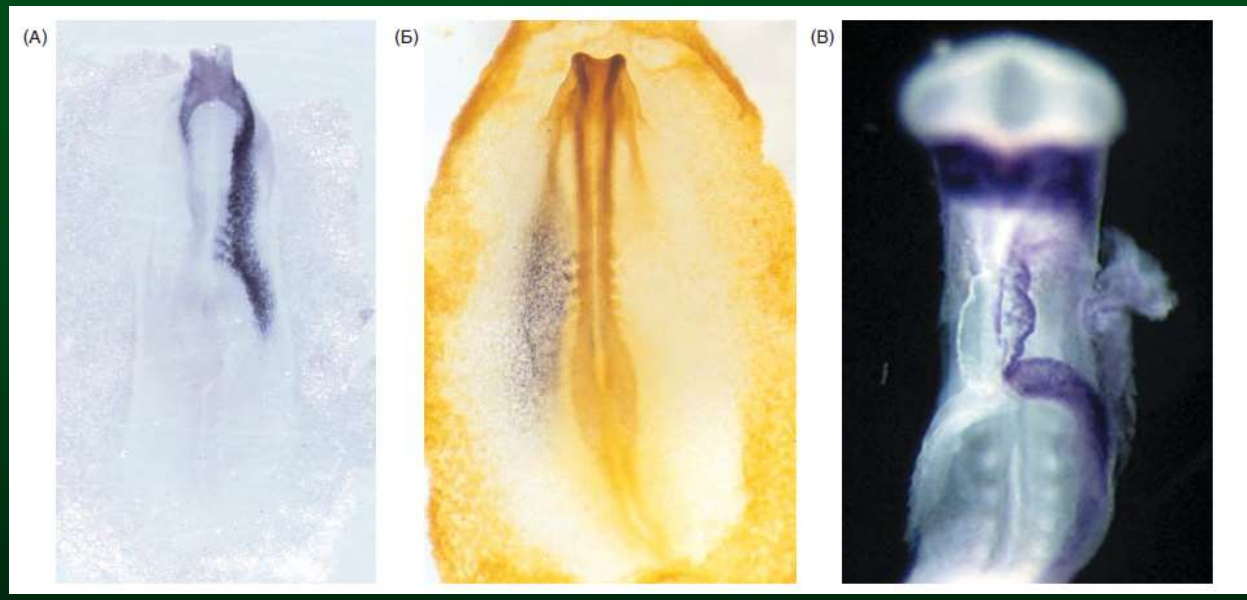
лево-правая ассиметрия



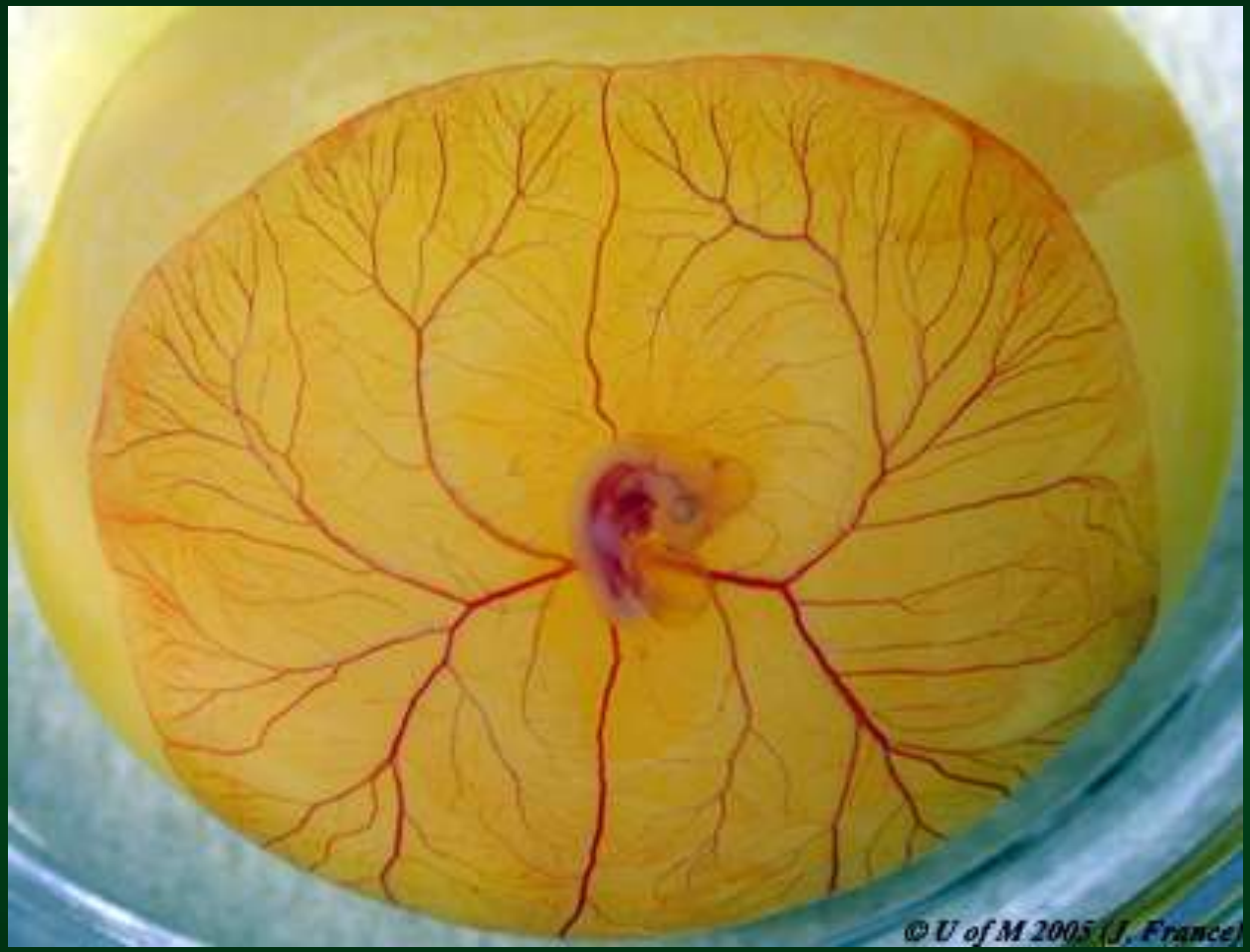
По Гилберт, 2010

лево-правая ассиметрия

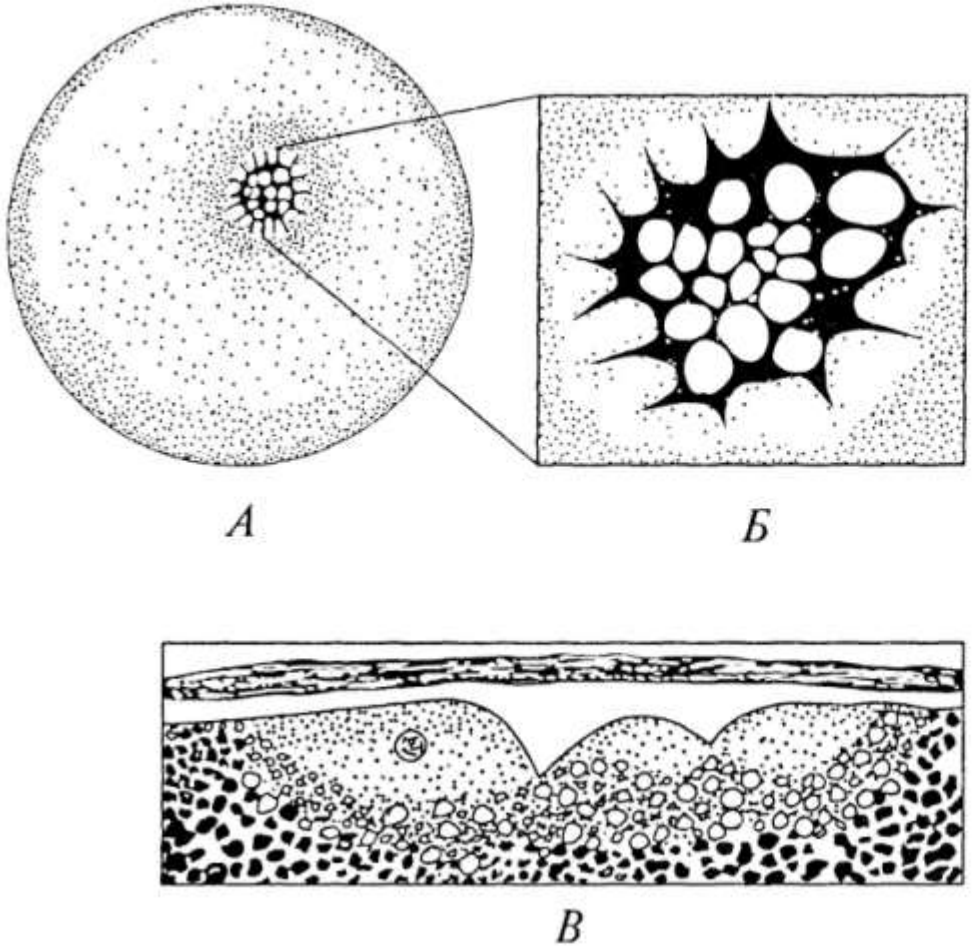




Gilbert, 2010, 2103

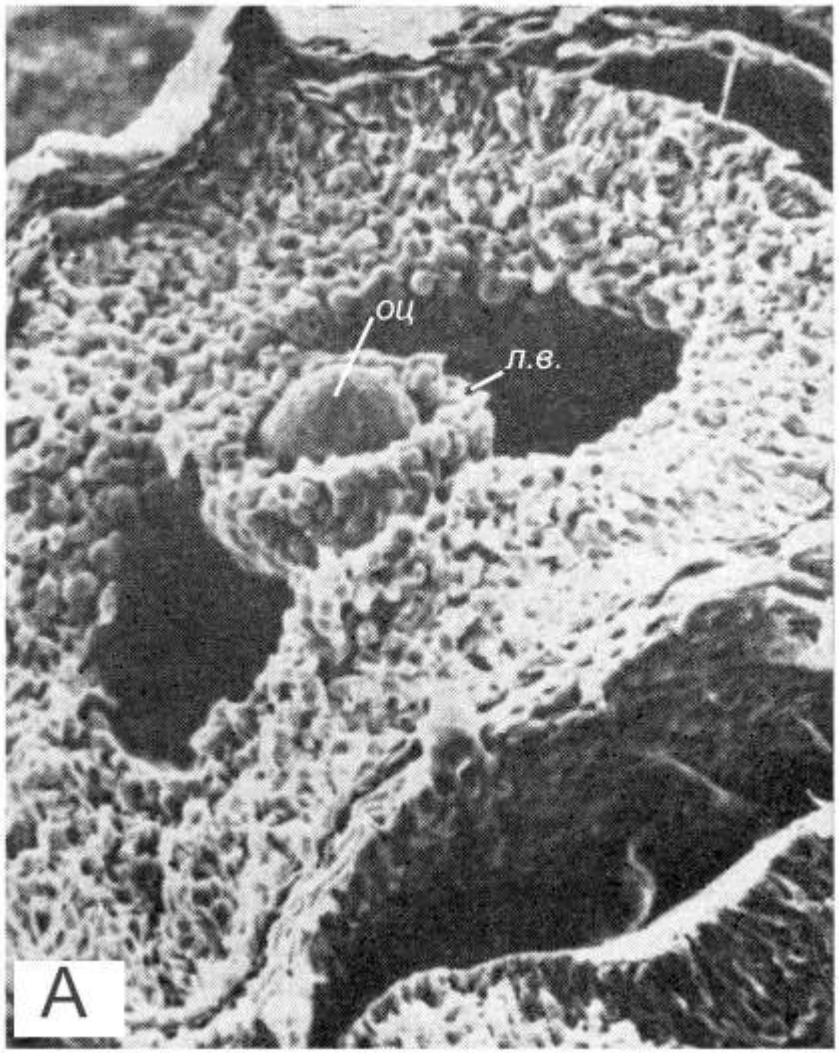

© U of M 2005 (J. France)

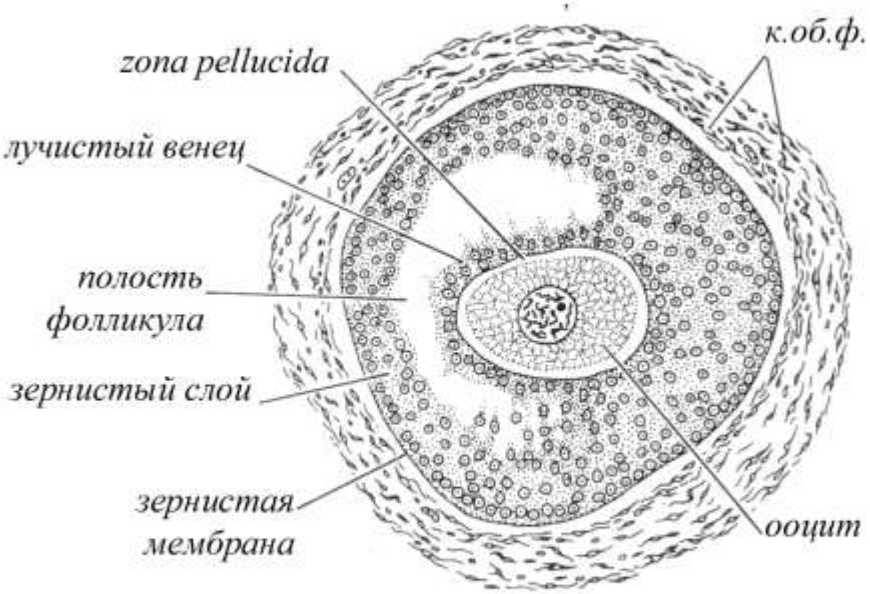
РАННЕЕ РАЗВИТИЕ МЛЕКОПИТАЮЩИХ



Дробление яйцекладущих (утконос, ехидна) (C.E. Nelsen, 1953):

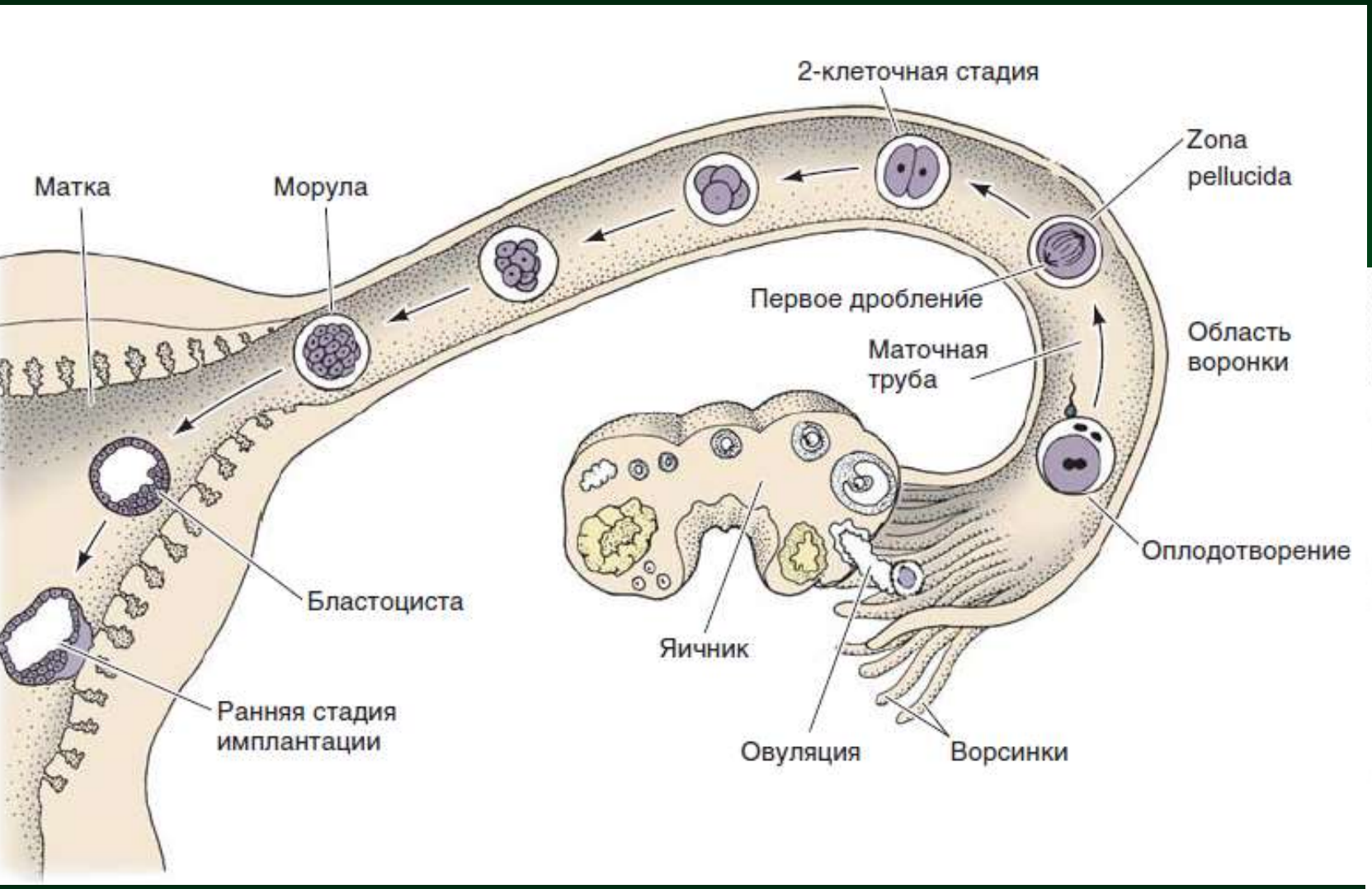
А — общий вид дробящейся яйцеклетки, в центре видны бластомеры; *Б* — зародыш на стадии 32 клеток, видны центральные и краевые бластомеры; *В* — срез через бластодиск на 4—8-клеточной стадии

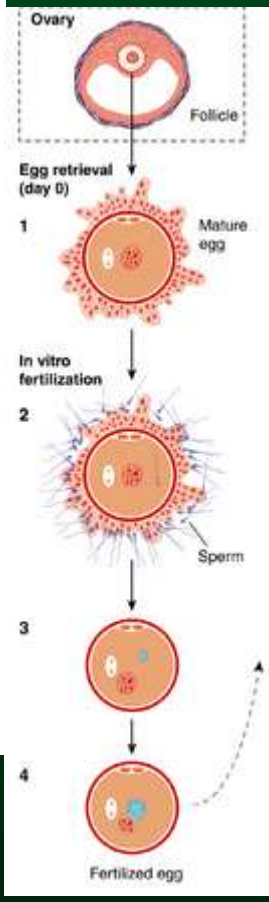

оц
л.в.
А


zona pellucida
к.об.ф.
лучистый венец
полость фолликула
зернистый слой
зернистая мембрана
ооцит

Б

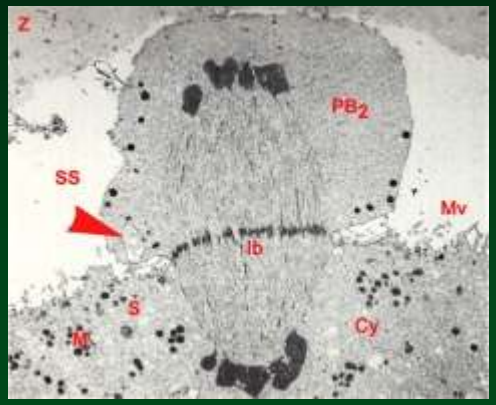
РАННЕЕ РАЗВИТИЕ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

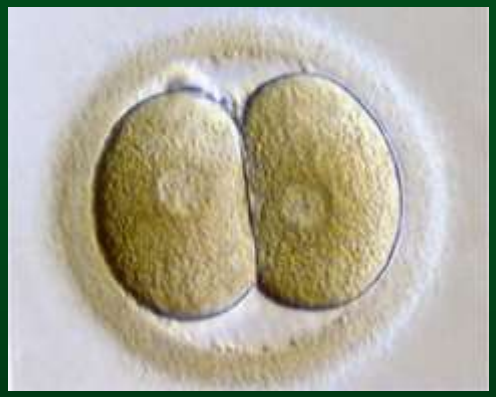




По Гилберт, 2010

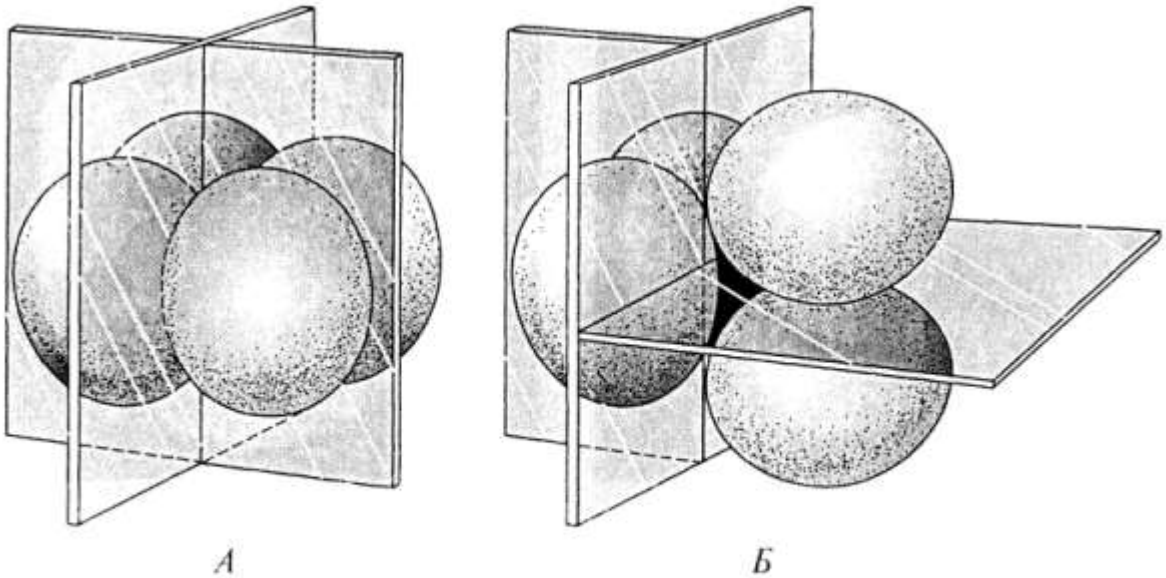
РАННЕЕ РАЗВИТИЕ МЛЕКОПИТАЮЩИХ





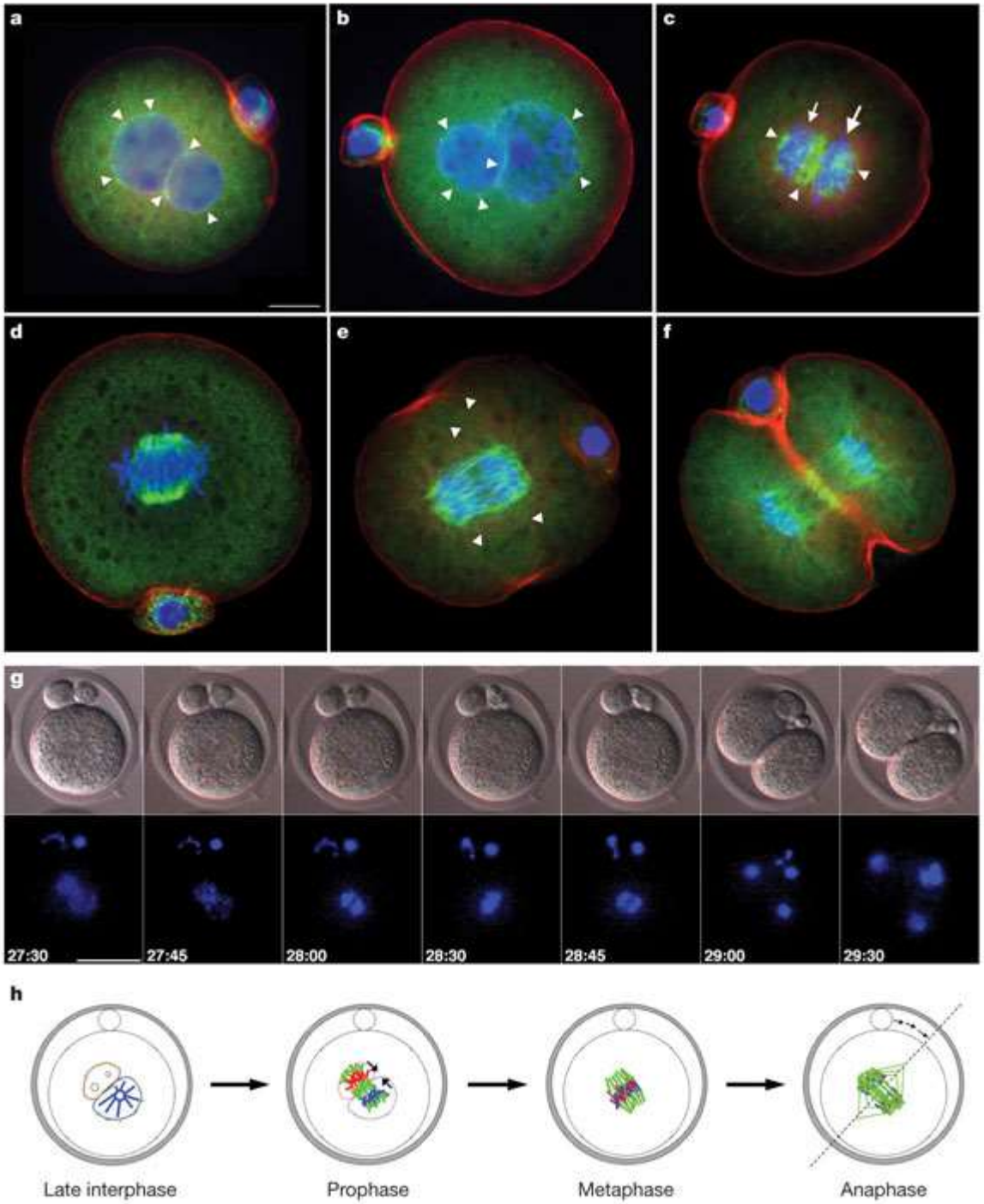
http://www.ehd.org/virtual-human-embryo/

Ротационное дробление



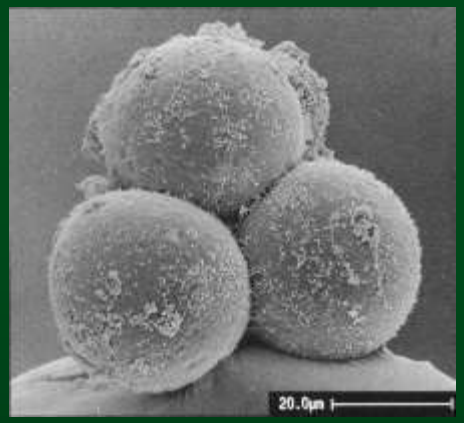
Сравнение ранних стадий дробления у иглокожих (*А*) и млекопитающих (*Б*) (B.J.Gulyas, 1975)

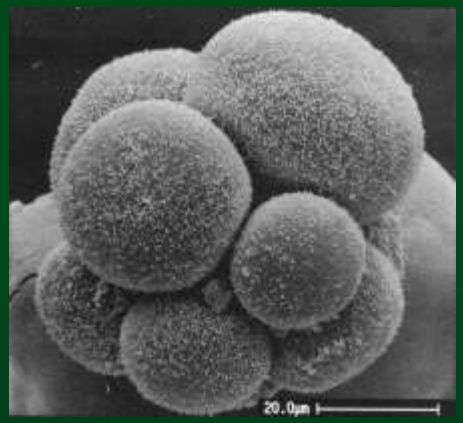
Hiiragi, Solter, ***Nature***, 2004:



First cleavage plane of the mouse egg is not predetermined but defined by the topology of the two apposing pronuclei

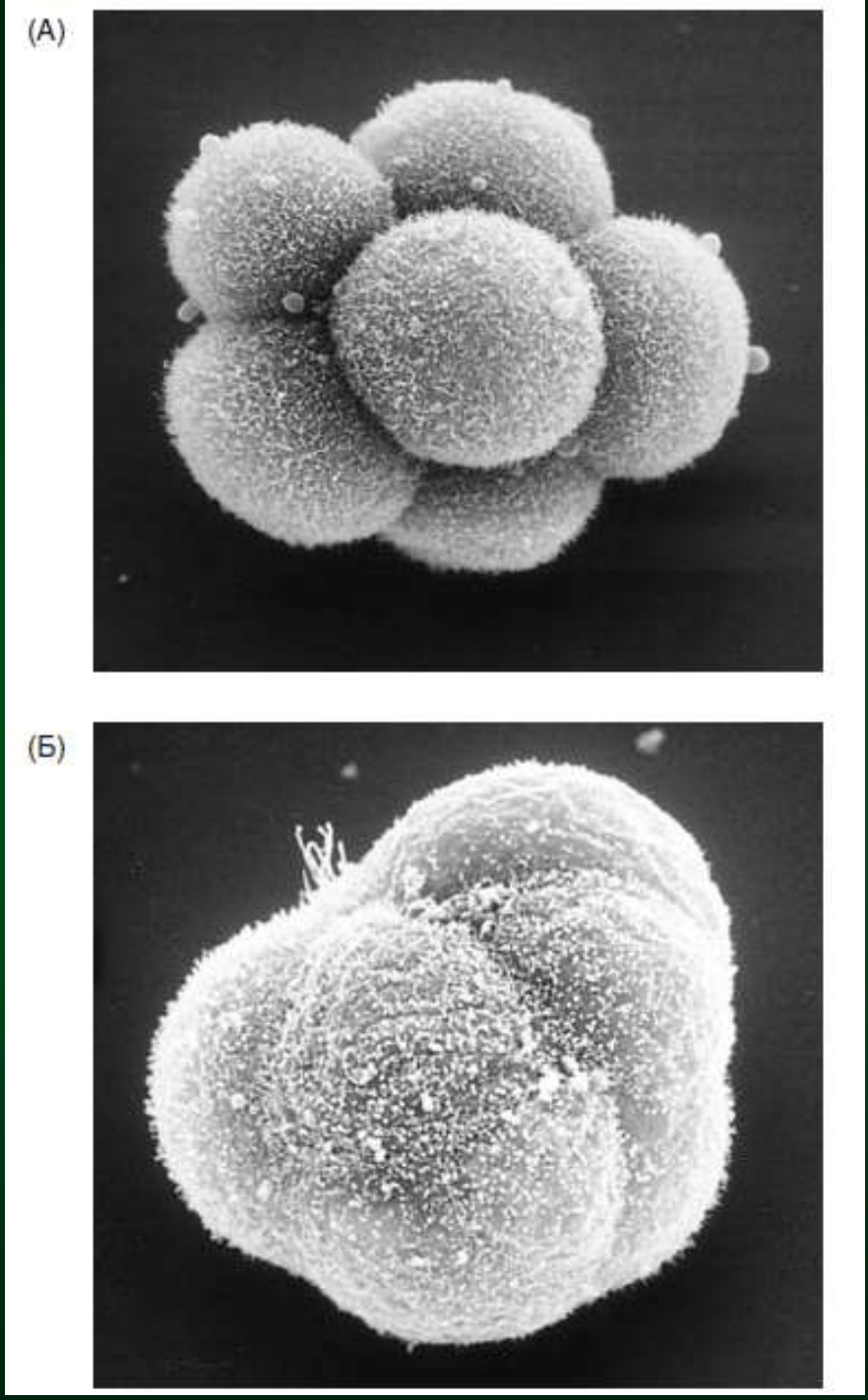
РАННЕЕ РАЗВИТИЕ МЛЕКОПИТАЮЩИХ





http://www.ehd.org/virtual-human-embryo/

Компактизация



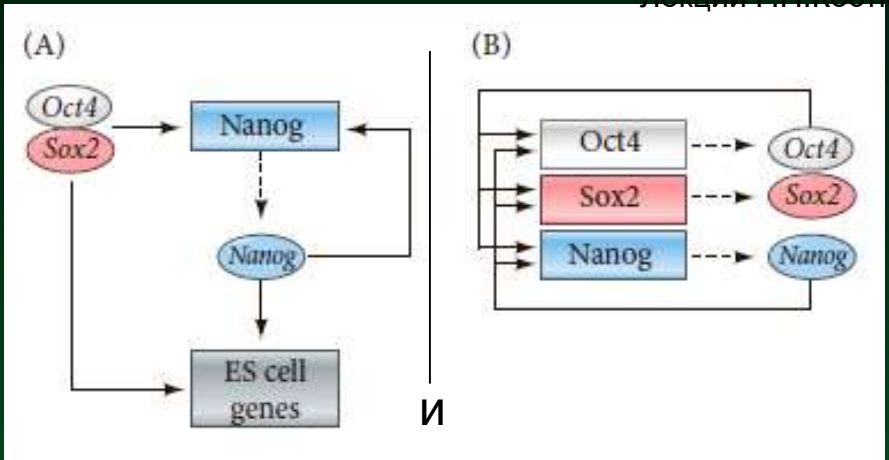
По Гилберт, 2010

Морула
Трофобласт (трофэтктодерма)
ВКМ
бластоциста

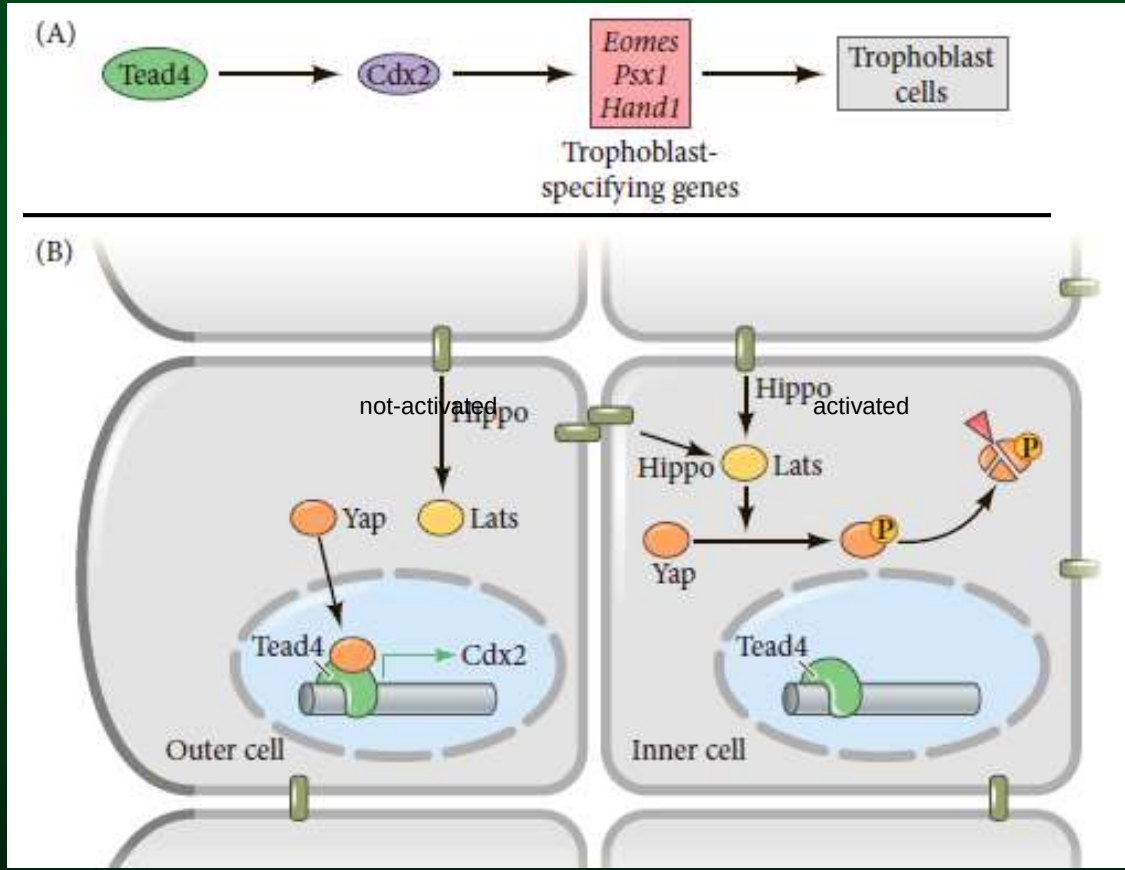
хорион- зародышевая часть плаценты
зародыш + желточный мешок, аллантоис, амнион

http://www.ehd.org/virtual-human-embryo/

Трофобласт или ВКМ ?

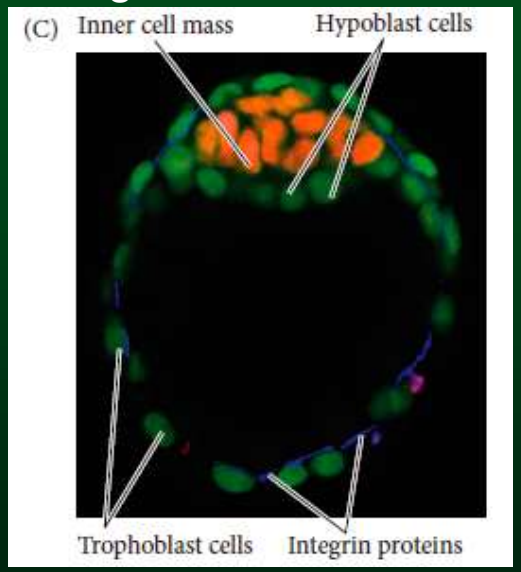


и



Cdx2 ⊣ Oct4

Cdx2 ⊣ Nanog

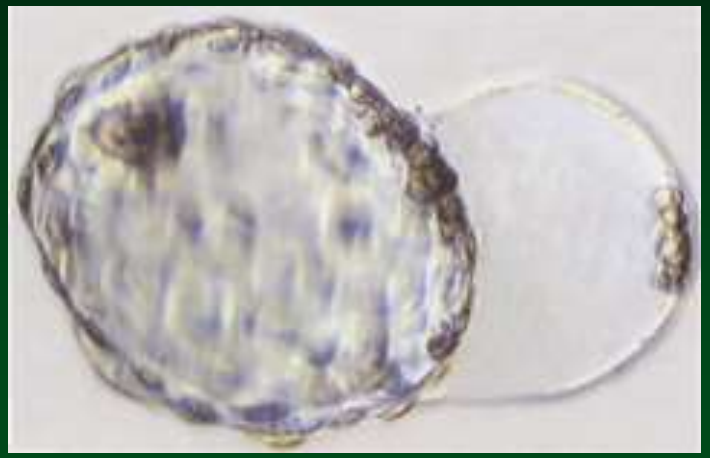


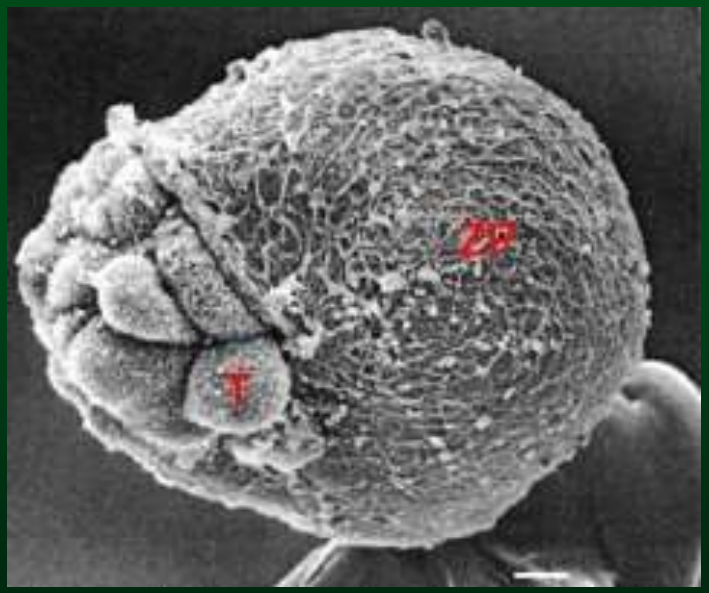
Трофобласт ВКМ

Gilbert,, 2013

кавитация

Вылупление из zona pellucida



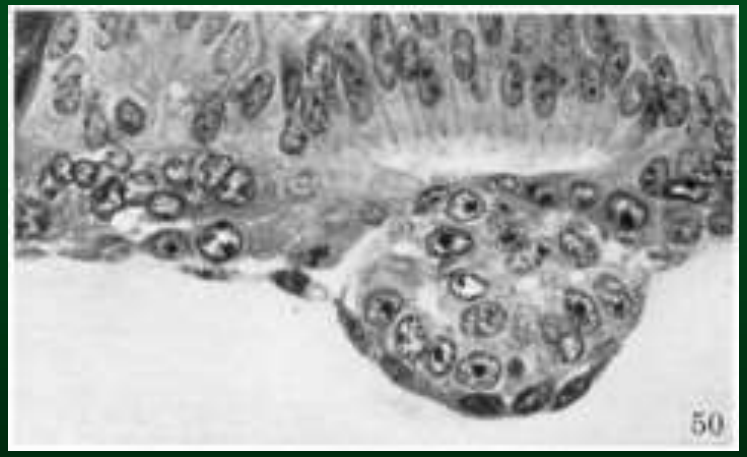


http://www.ehd.org/virtual-human-embryo/

Имплантация

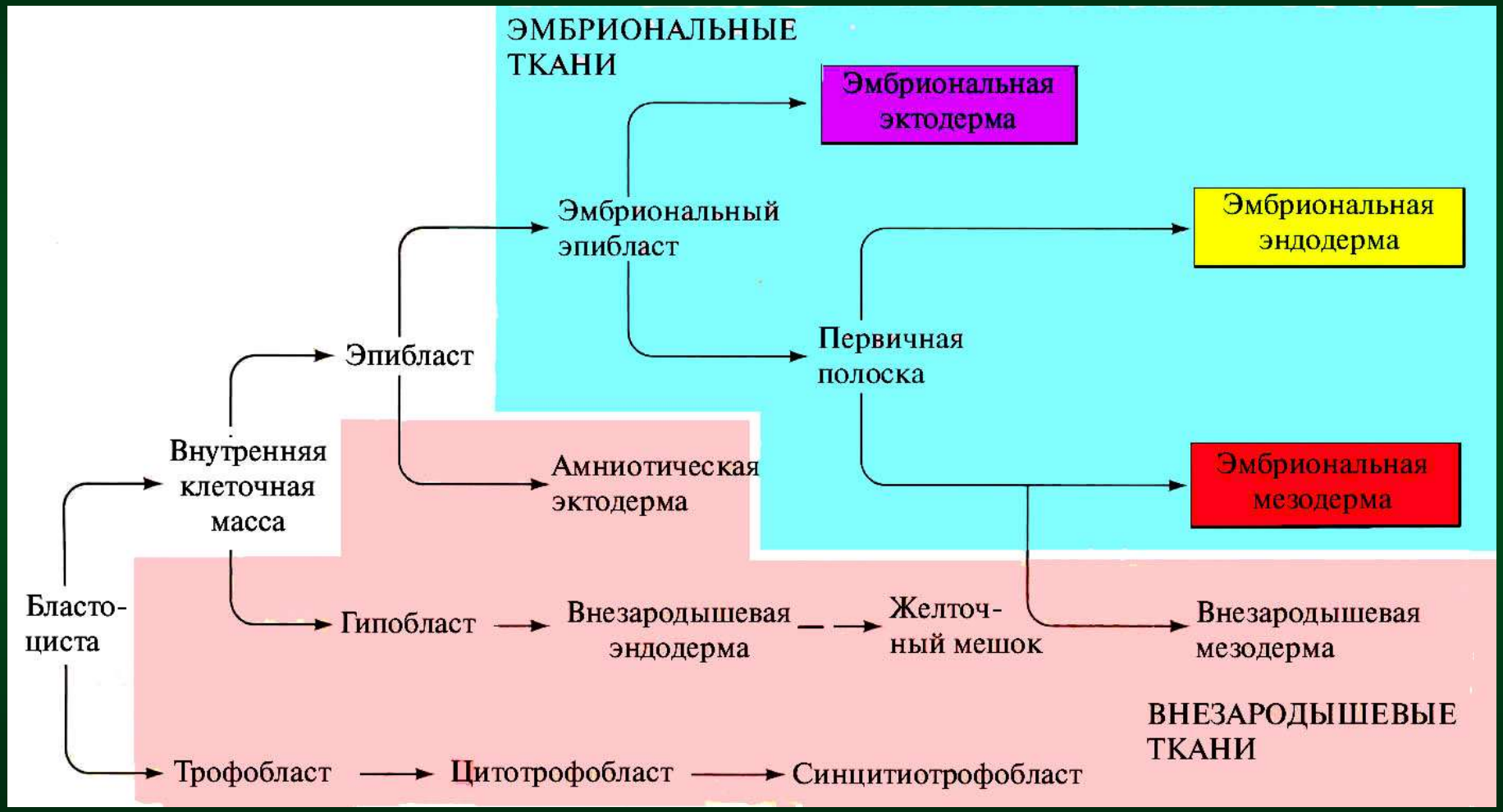
Embryo attached to an endometrial cell culture

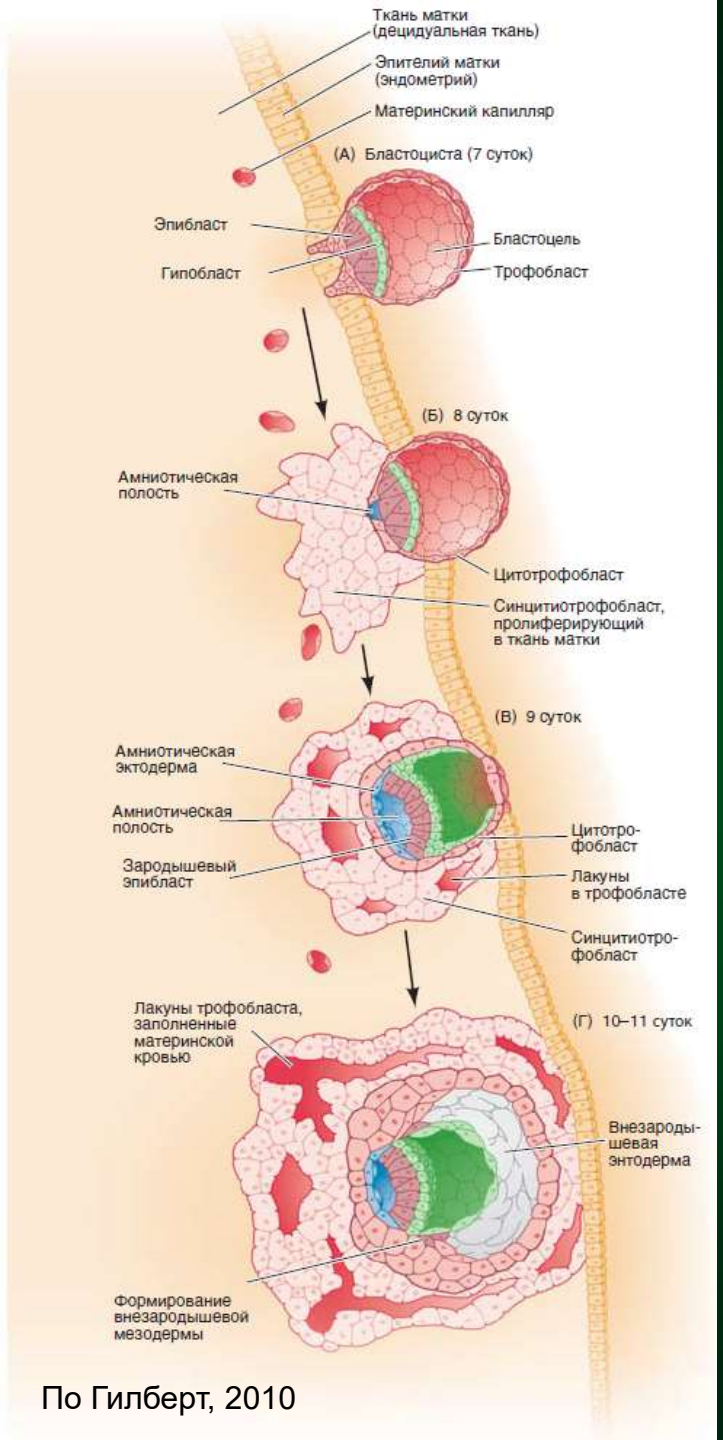
The surface of an embryo attached to a monolayer culture



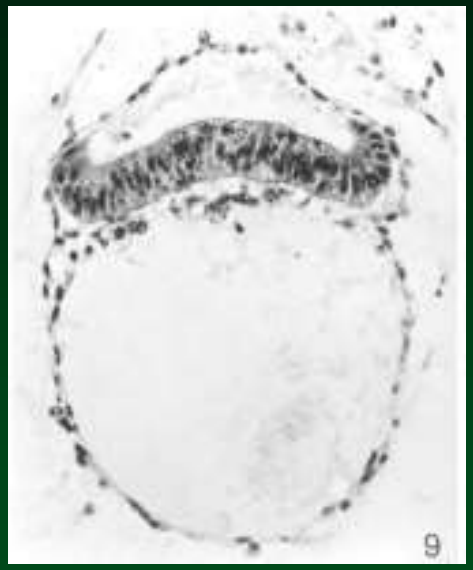
http://www.ehd.org/virtual-human-embryo/

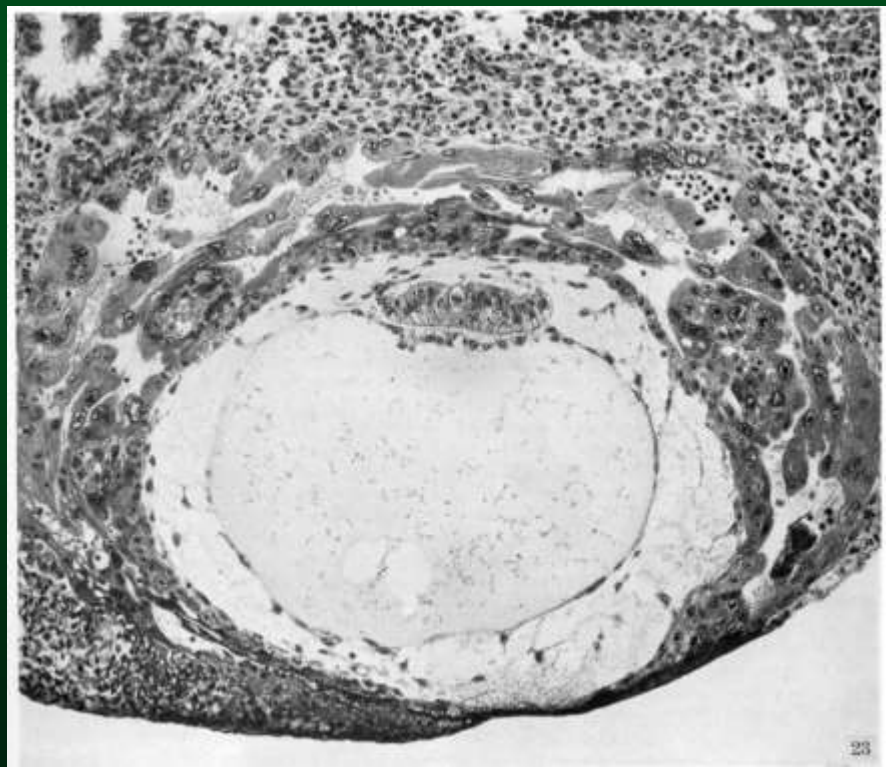
Генеалогия зародышевых листков у Млекопитающих





По Гилберт, 2010





Гаструляция у млекопитающих

По Гилберт, 2010

(А)

Внезародышевая мезодерма

Синцитиотрофобласт

Амниотическая полость

Двуслойный зародышевый диск

Первичная бороздка

Эпибласт

Желточный мешок

Гипобласт

(Б)

Амниотическая полость

Первичная бороздка

Узелок

Эпибласт

Гипобласт

Желточный мешок

Внезародышевая мезодерма

(В)

14-15 суток

Первичная бороздка

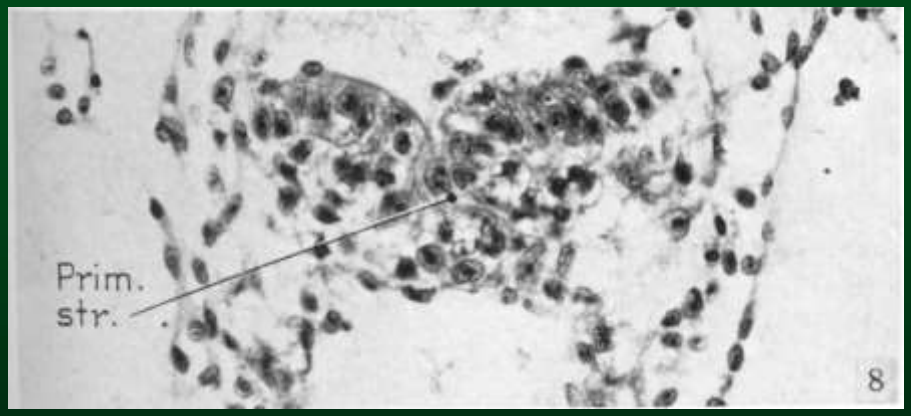
Энтодерма

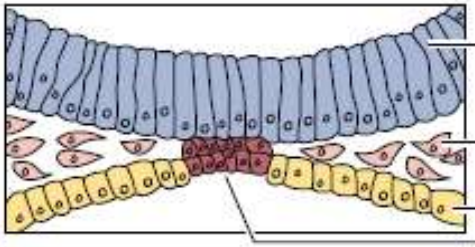
16 суток

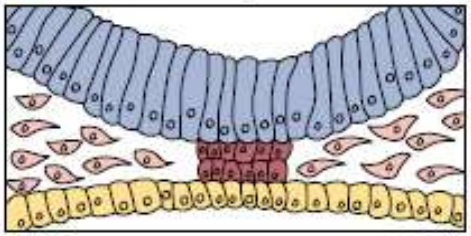
Узелок

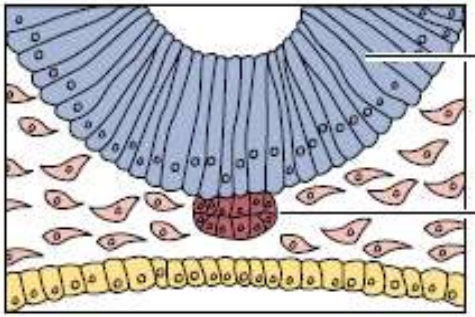
Мезодерма

Энтодерма

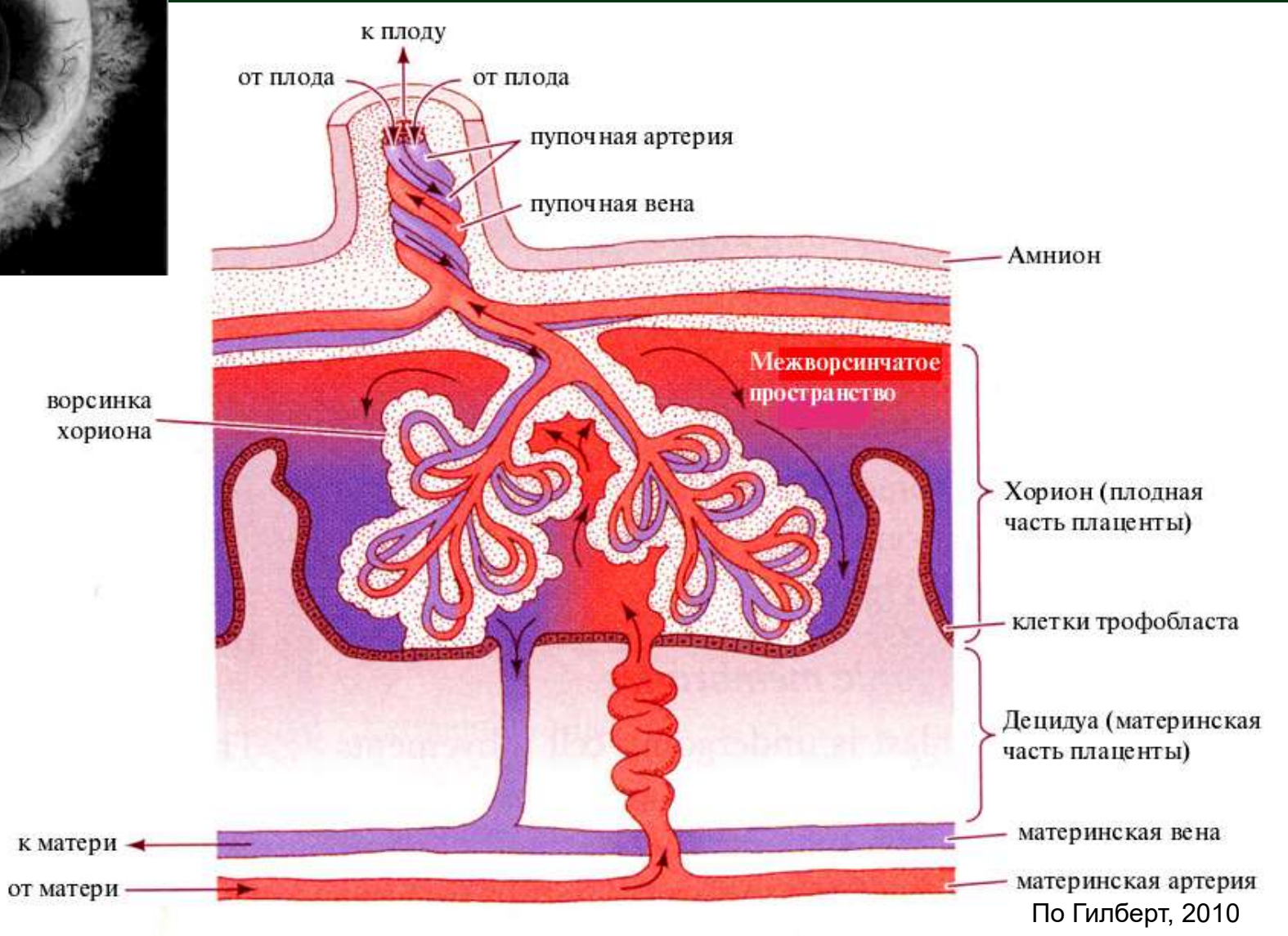






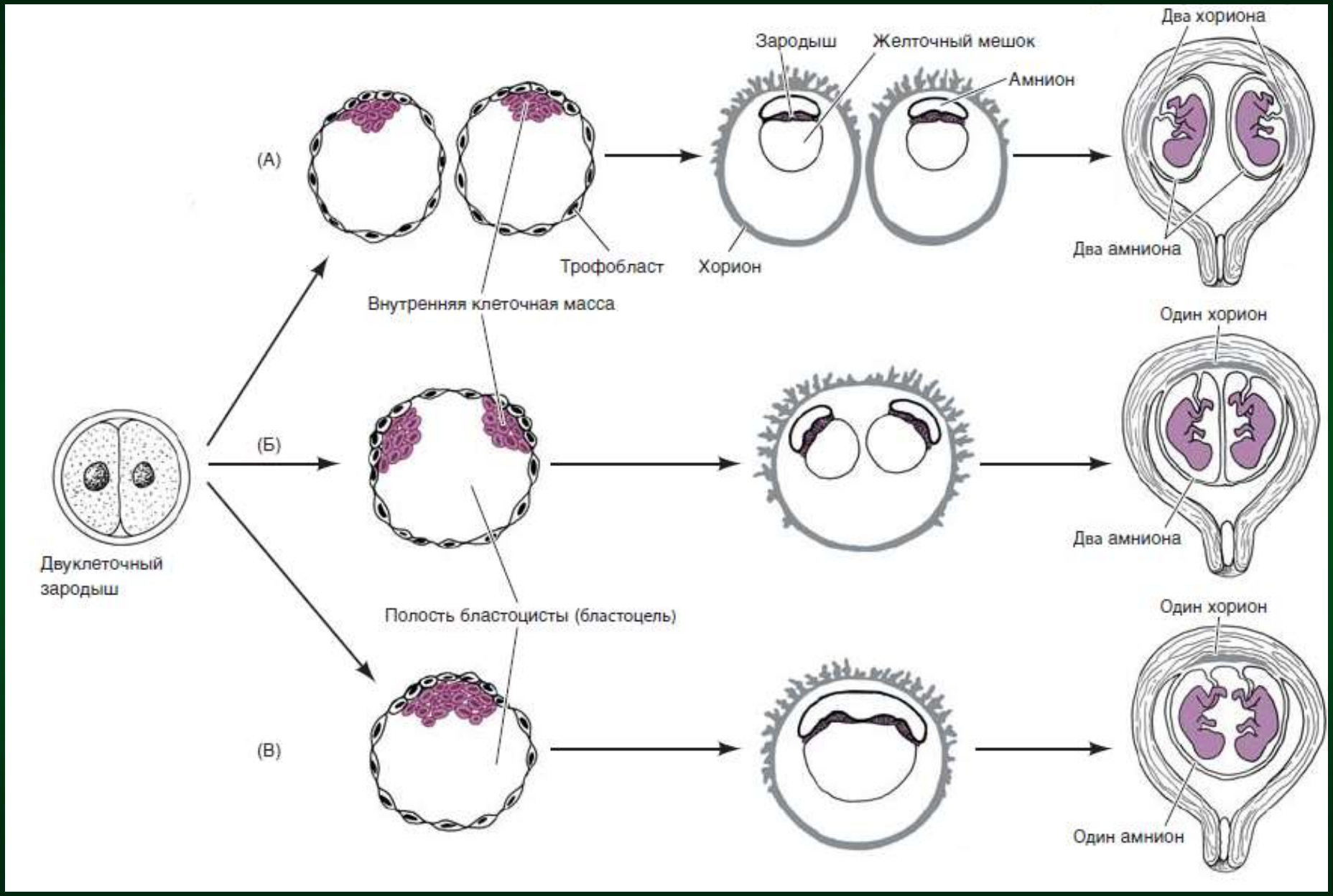


По Гилберт, 2010



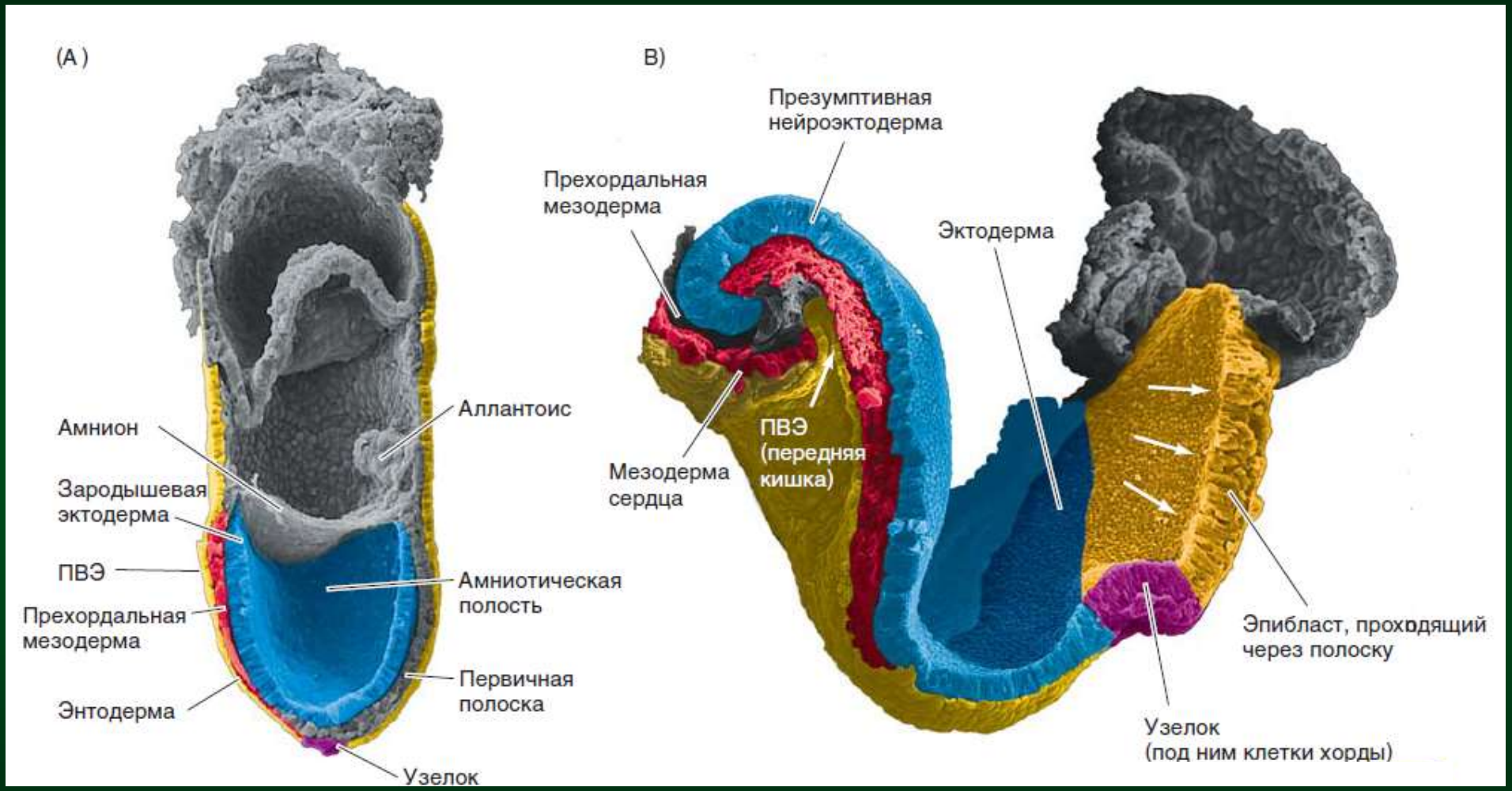
По Гилберт, 2010

Регуляция



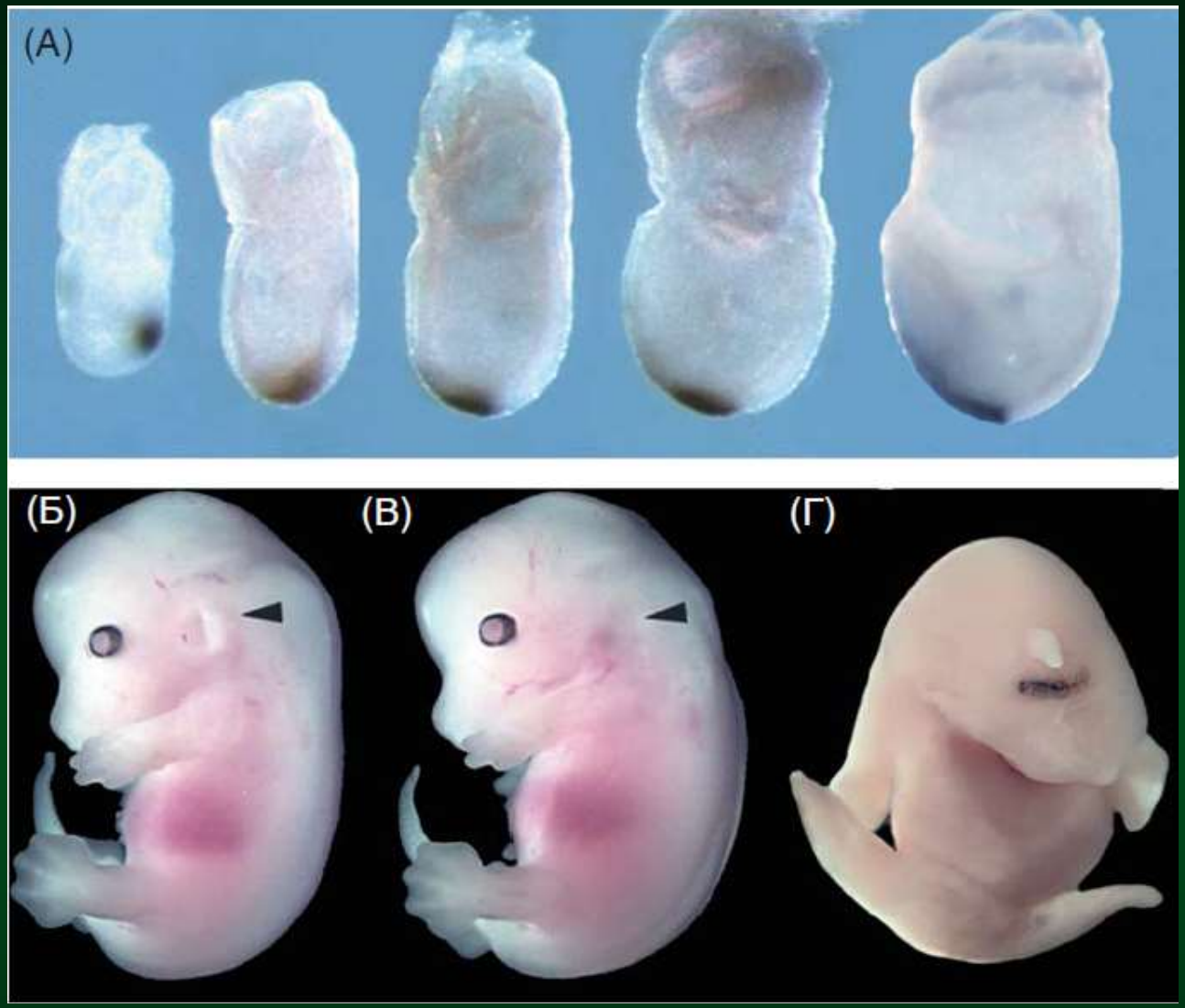
По Гилберт, 2010

Формирование передне-задней оси у зародыша млекопитающих
Два сигнальных центра



узелок (“организатор”),
передняя висцеральная энтодерма

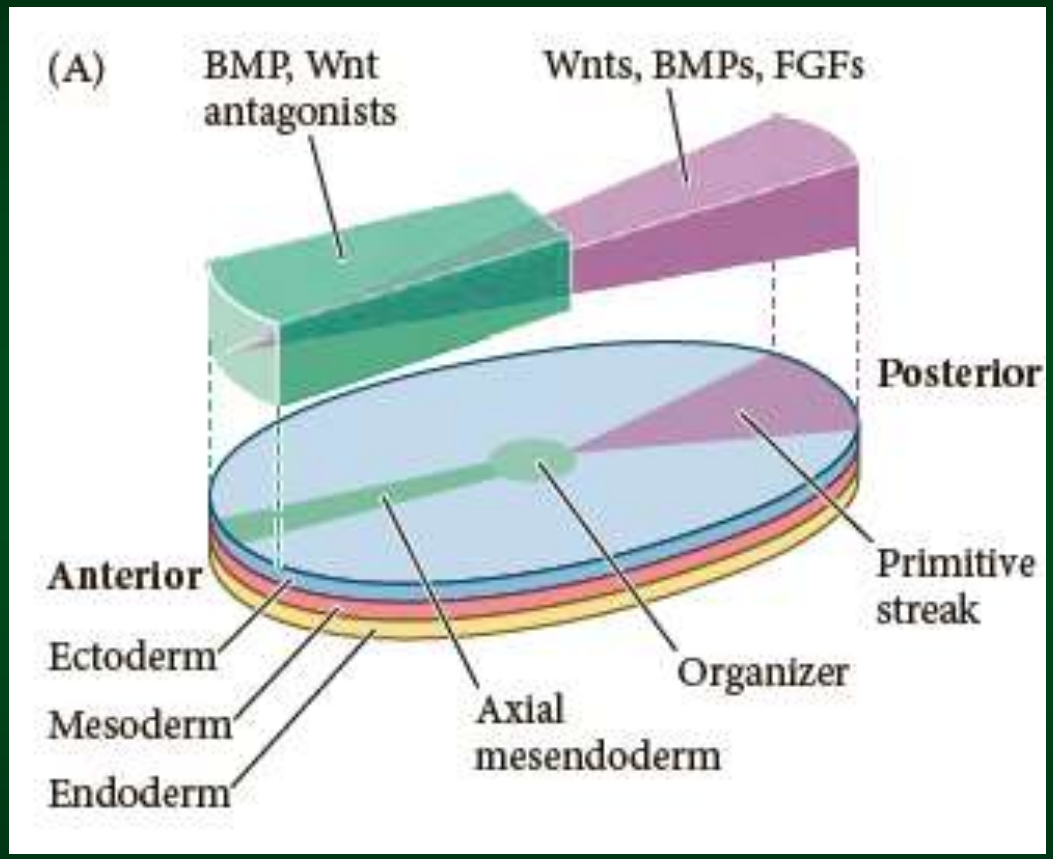
По Гилберт, 2010

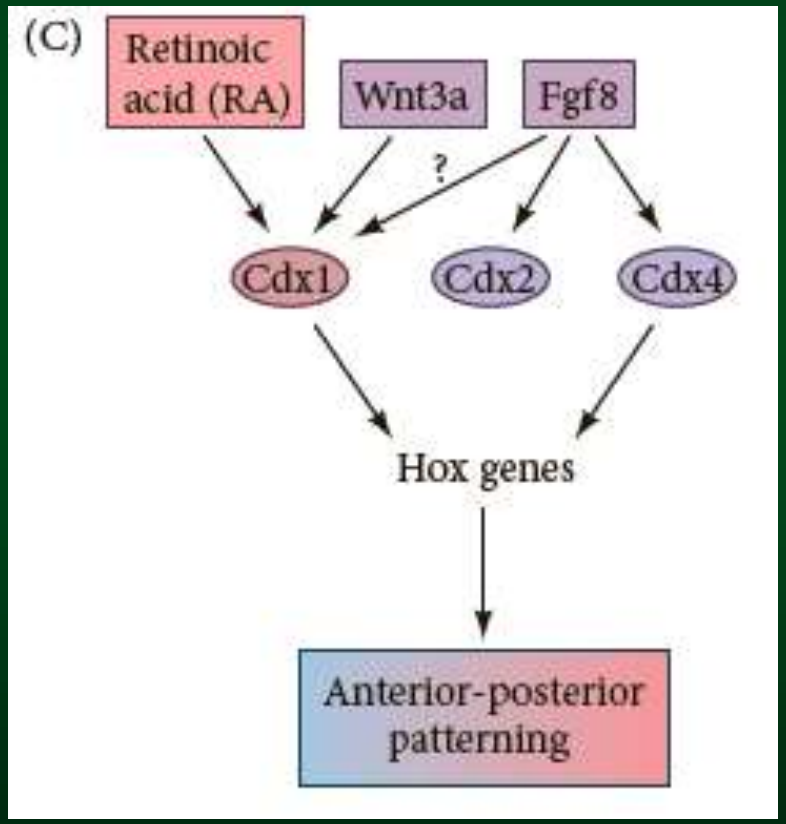


Формирование антагонистов BMP в узелке млекопитающих. А — Образование хордина в ходе гаструляции в передней части первичной полоски, в узелке и в осевой мезодерме. его нет в передней висцеральной энтодерме. Б-Г — Фенотипы 12,5-суточных зародышей. Б — Зародыш дикого типа. В — Зародыш с нокаутом гена *chordin*: дефектное ухо, но нормальная голова. Г — Зародыш, с дефектом генов *chordin*, *noggin*. нет челюсти, один, расположенный в центре, глаз, над которым выступает большой вырост (нос).

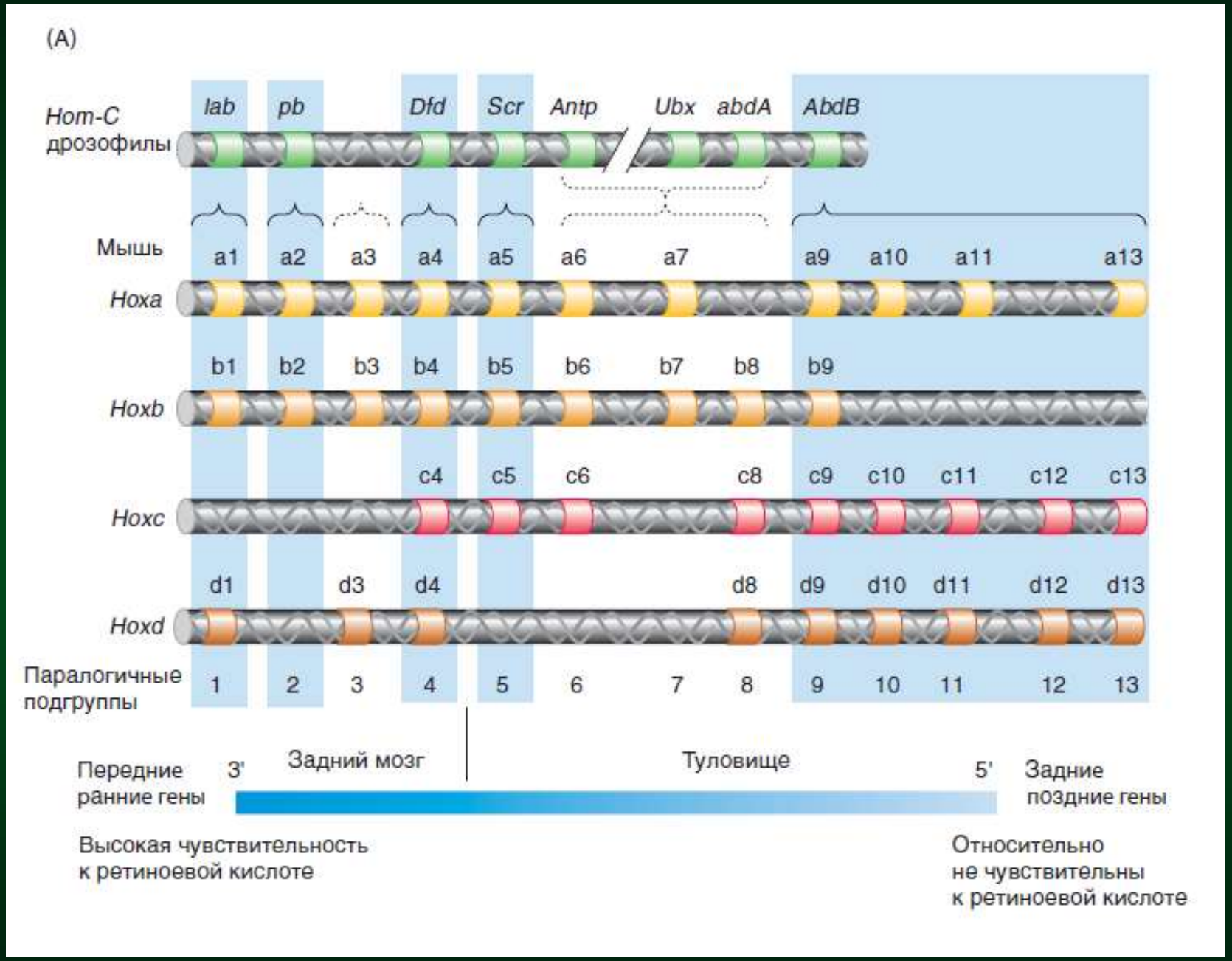
По Гилберт, 2010

Разметка тела зародыша по передне-задней оси. Гипотеза Hox-кода

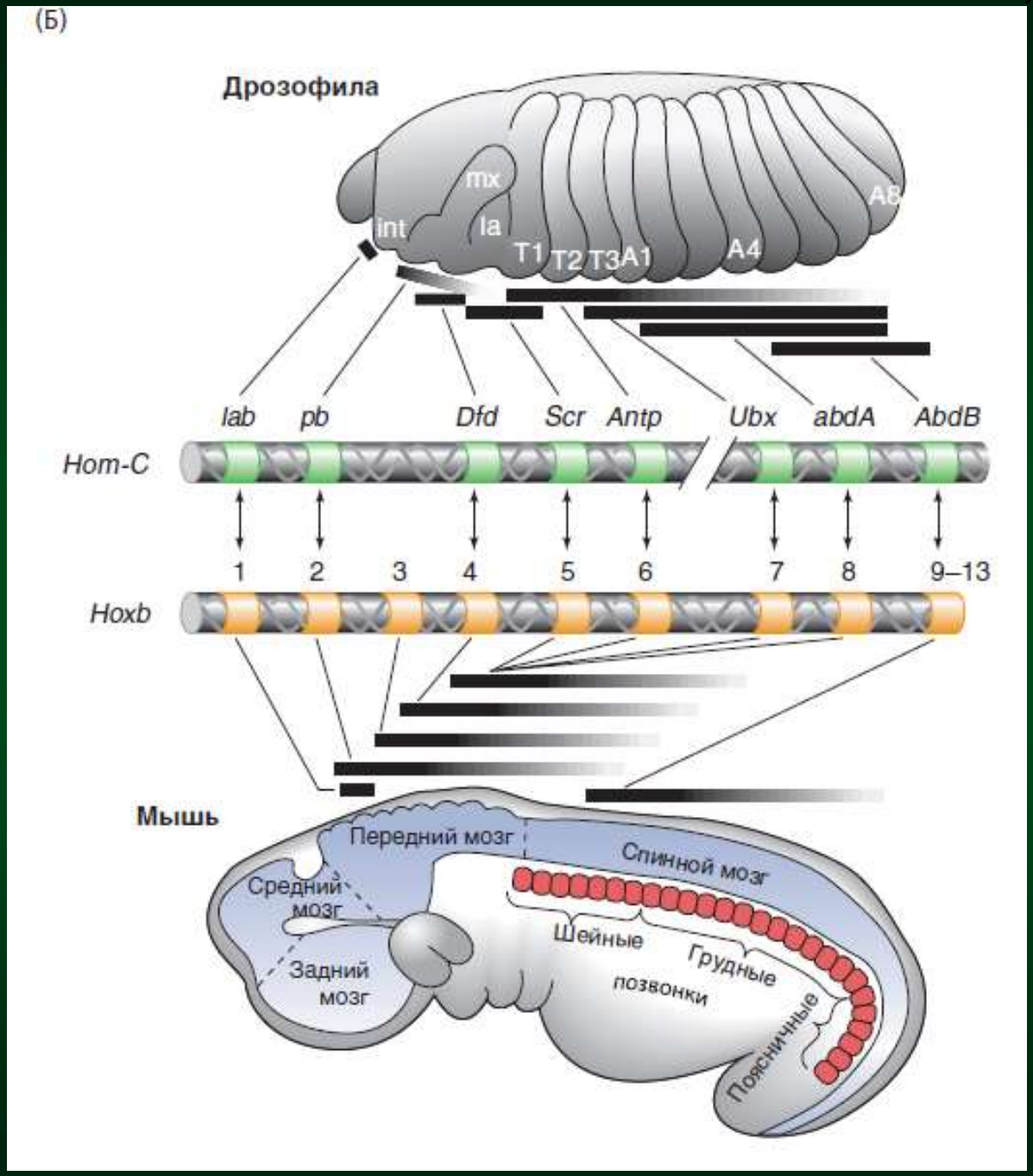




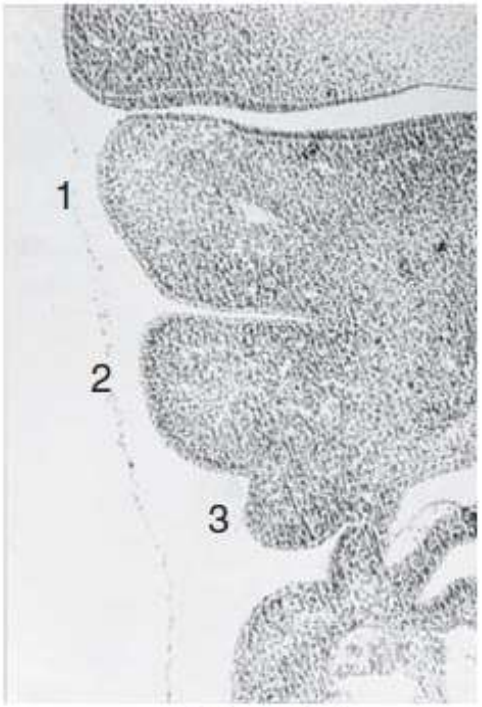
Gilbert, 2013



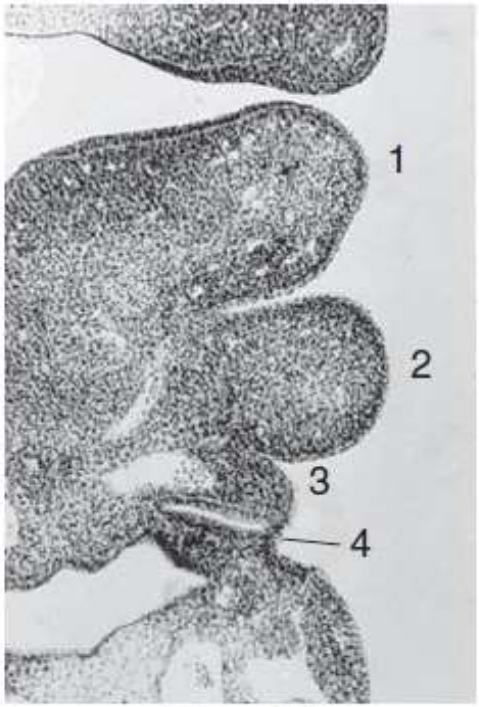
По Гилберт, 2010



По Гилберт, 2010



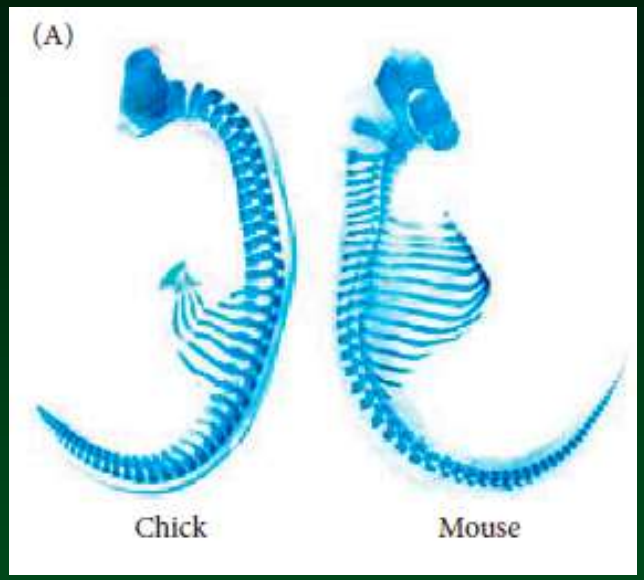
Hoxa-3$^{-/-}$



Hoxa-3$^{+/-}$

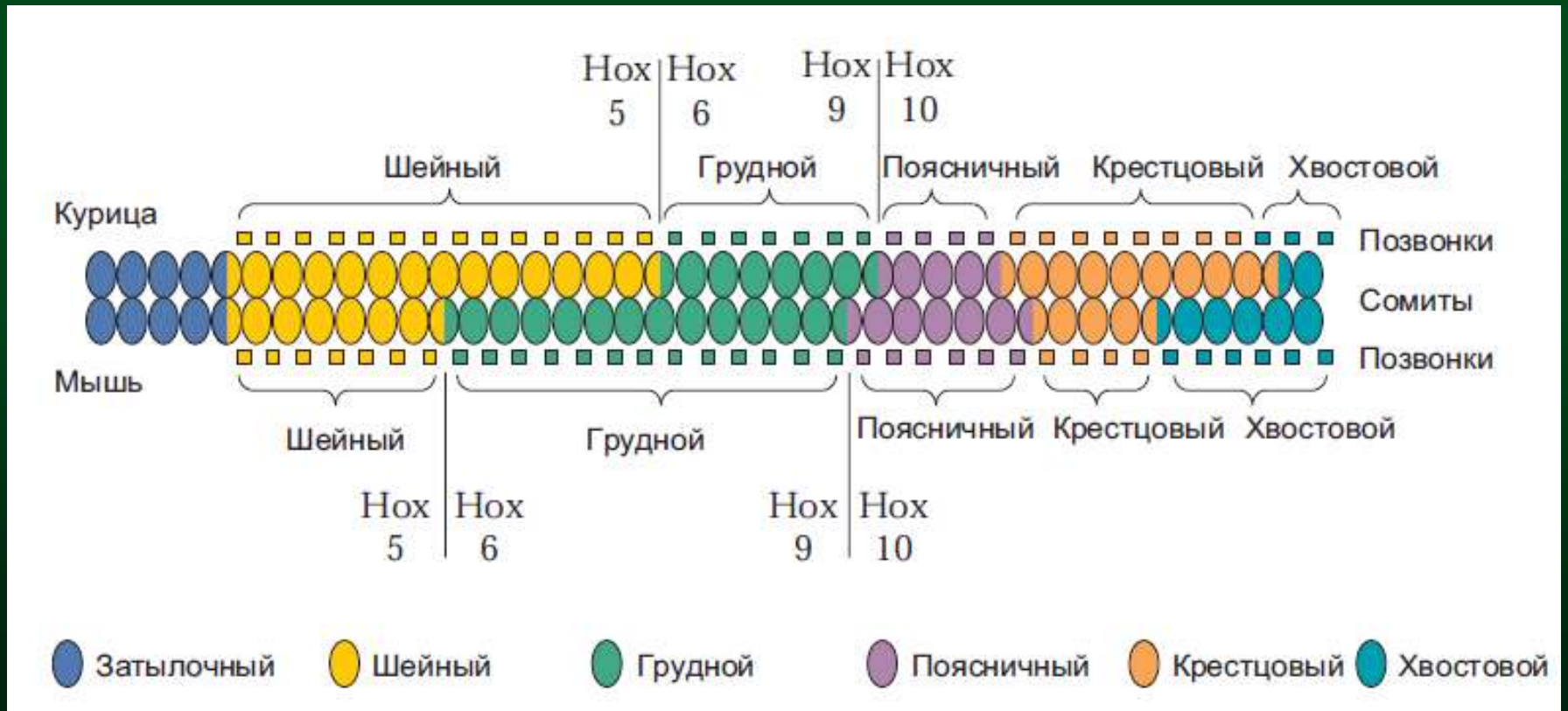
нокаут *Hoxc-8*

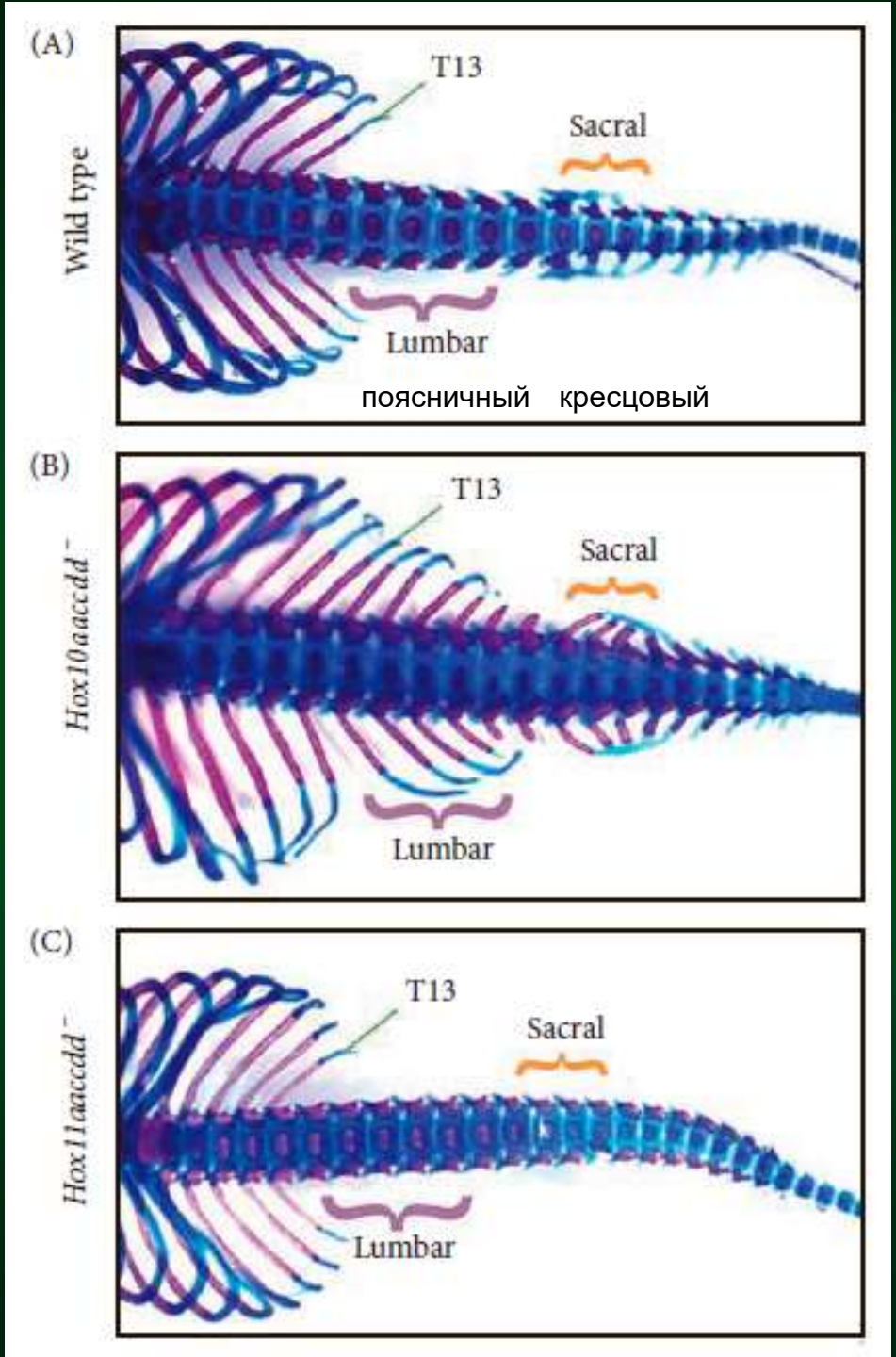
По Гилберт, 2010



Схематическое изображение позвоночника вдоль переднезадней оси у курицы и мыши

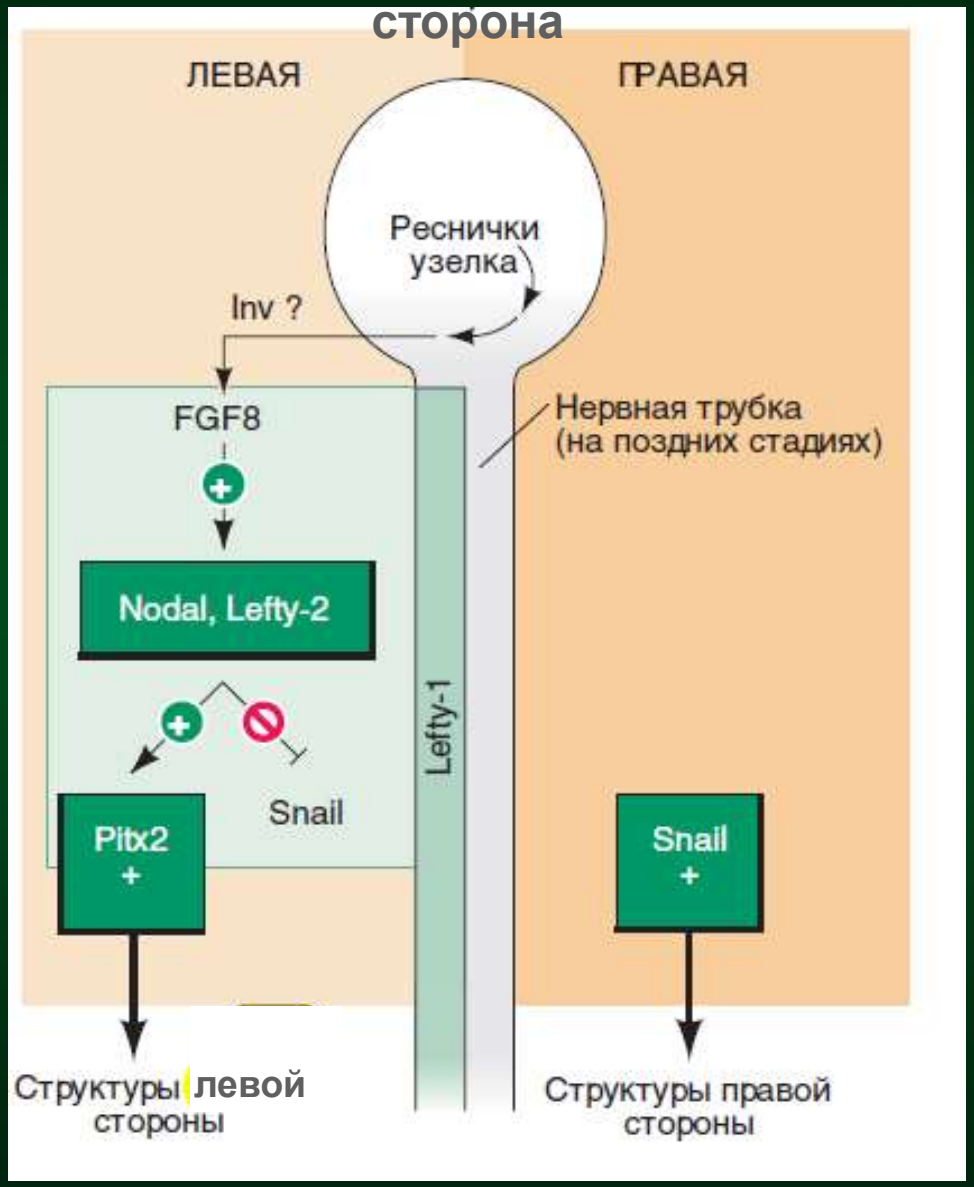
По Гилберт, 2010

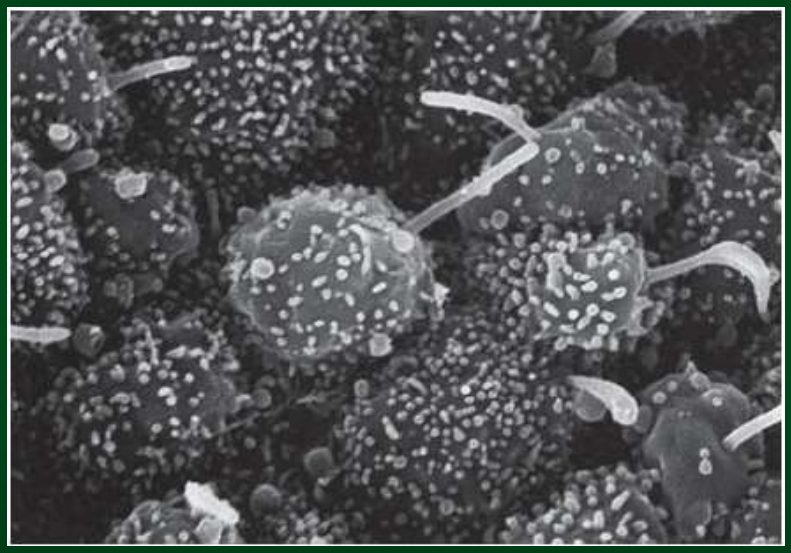




Gilbert, 2013

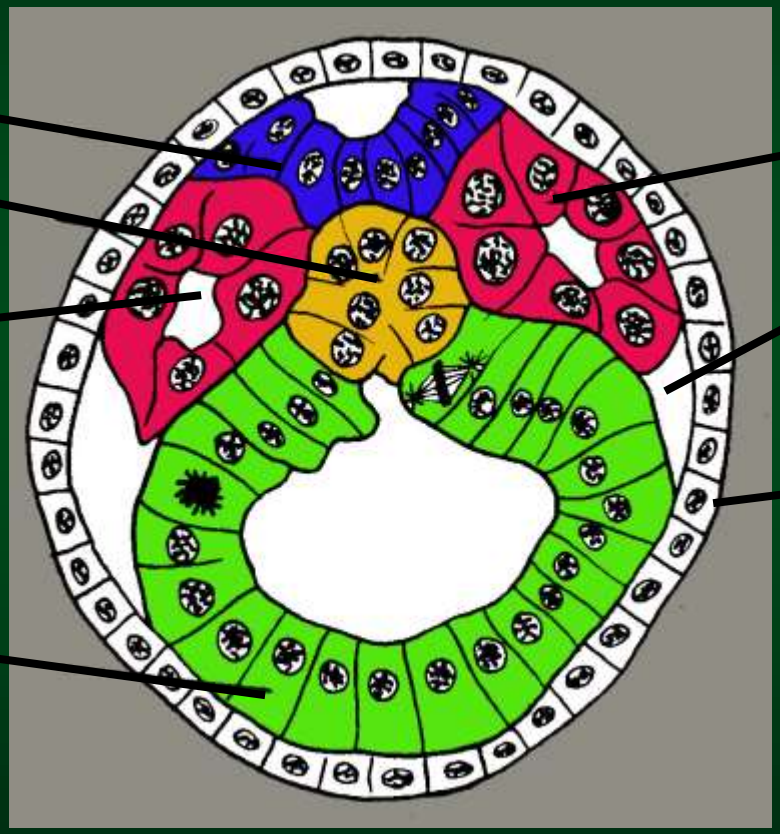
Лево-правая асимметрия



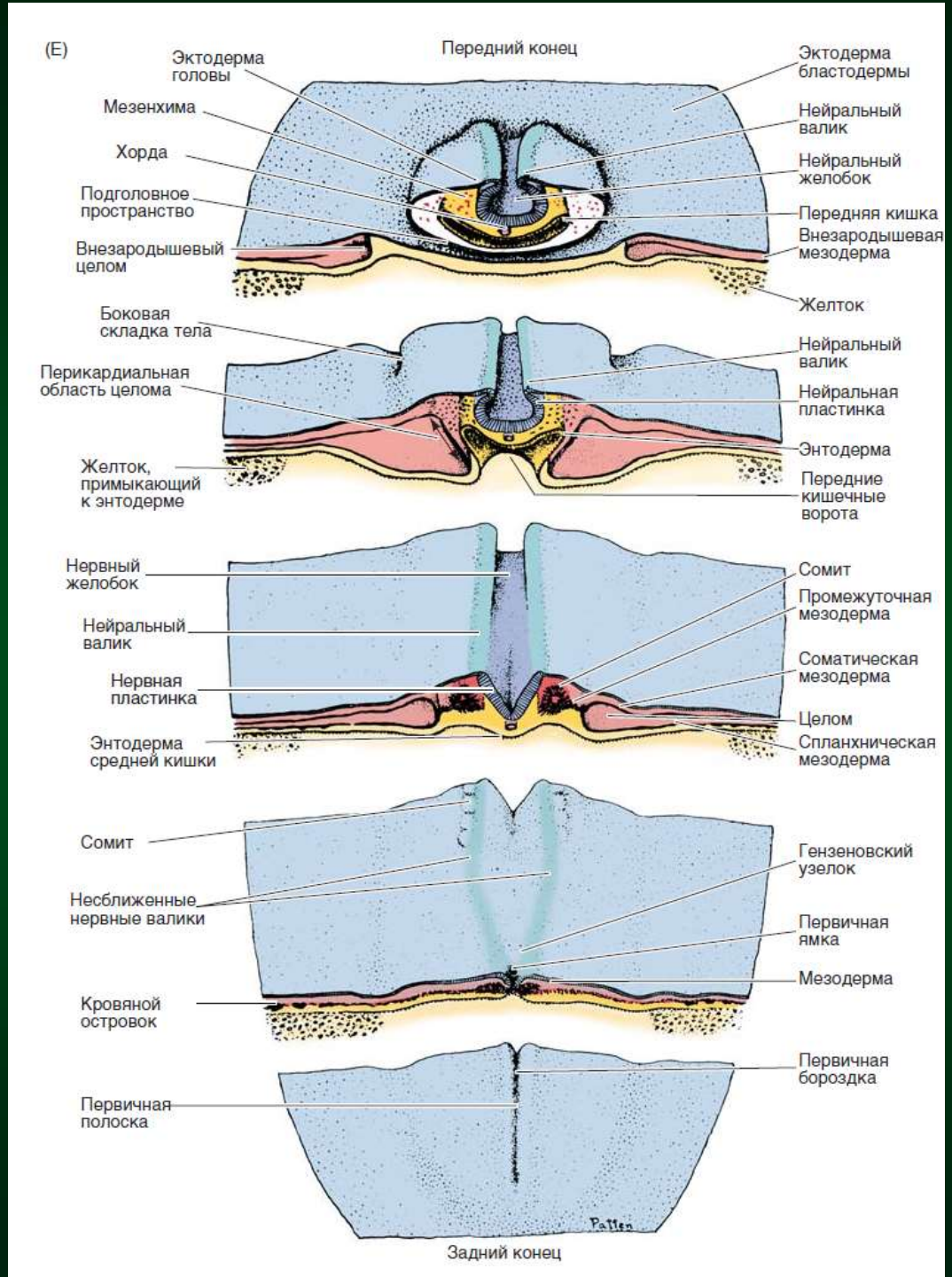


По Гилберт, 2010

Позднее эмбриональное развитие
Производные зародышевых листков

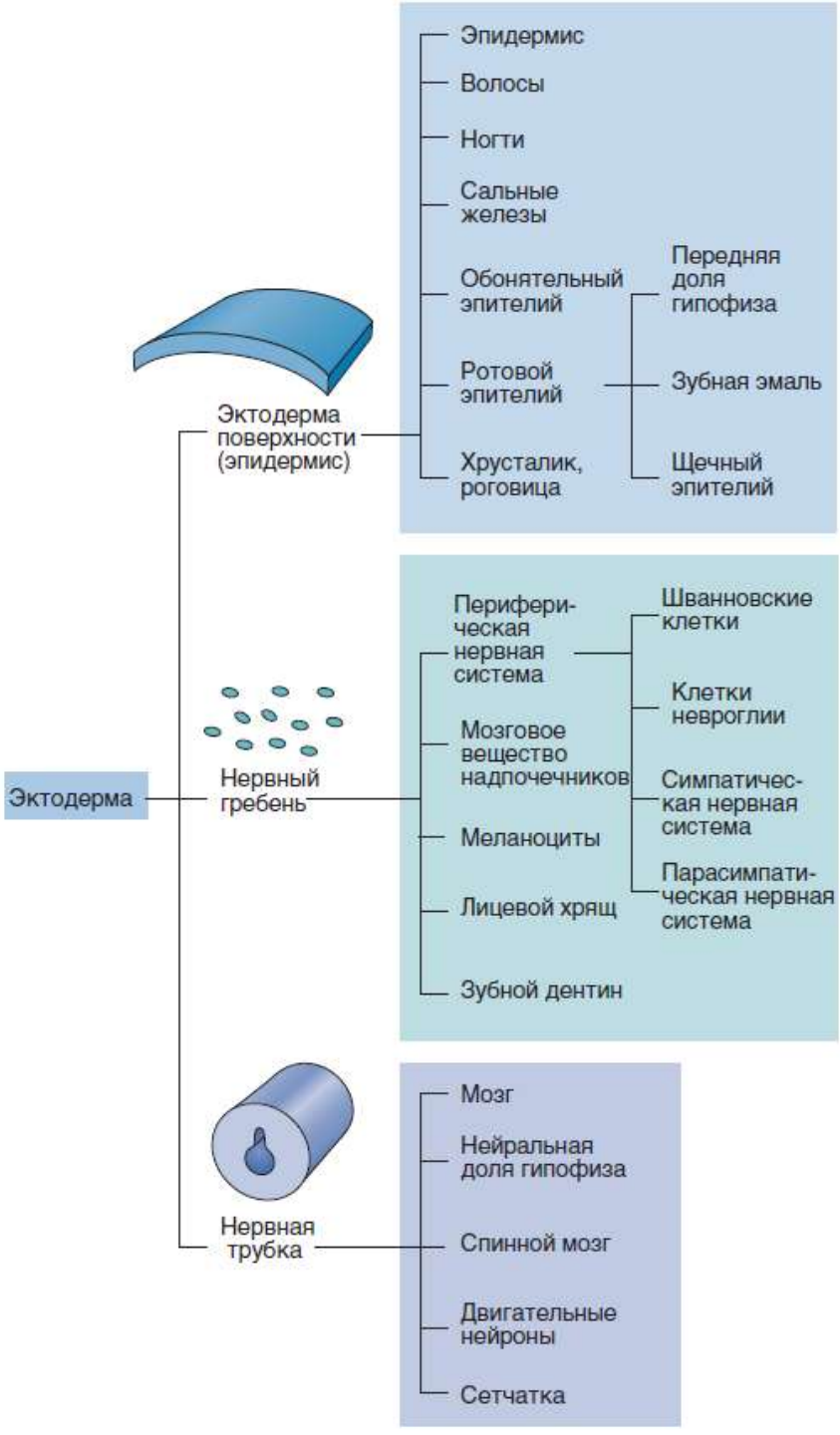


Осевой комплекс зачатков Chordata на примере ланцетника

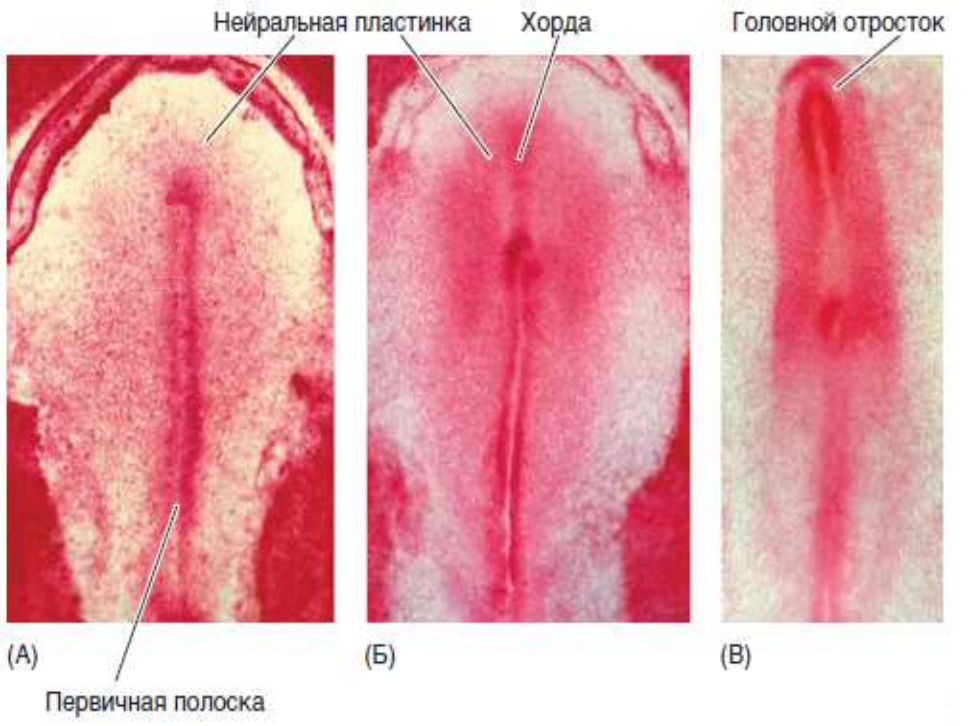


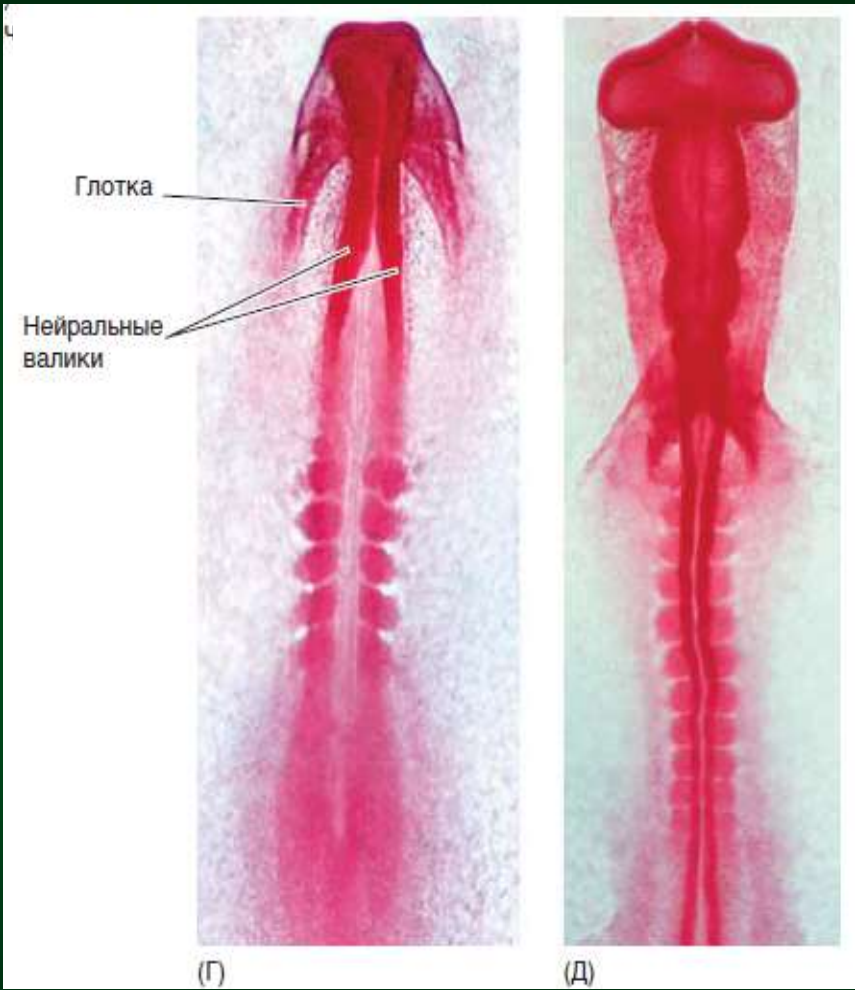
По Гилберт, 2010

Производные эктодермы



По Гилберт, 2010

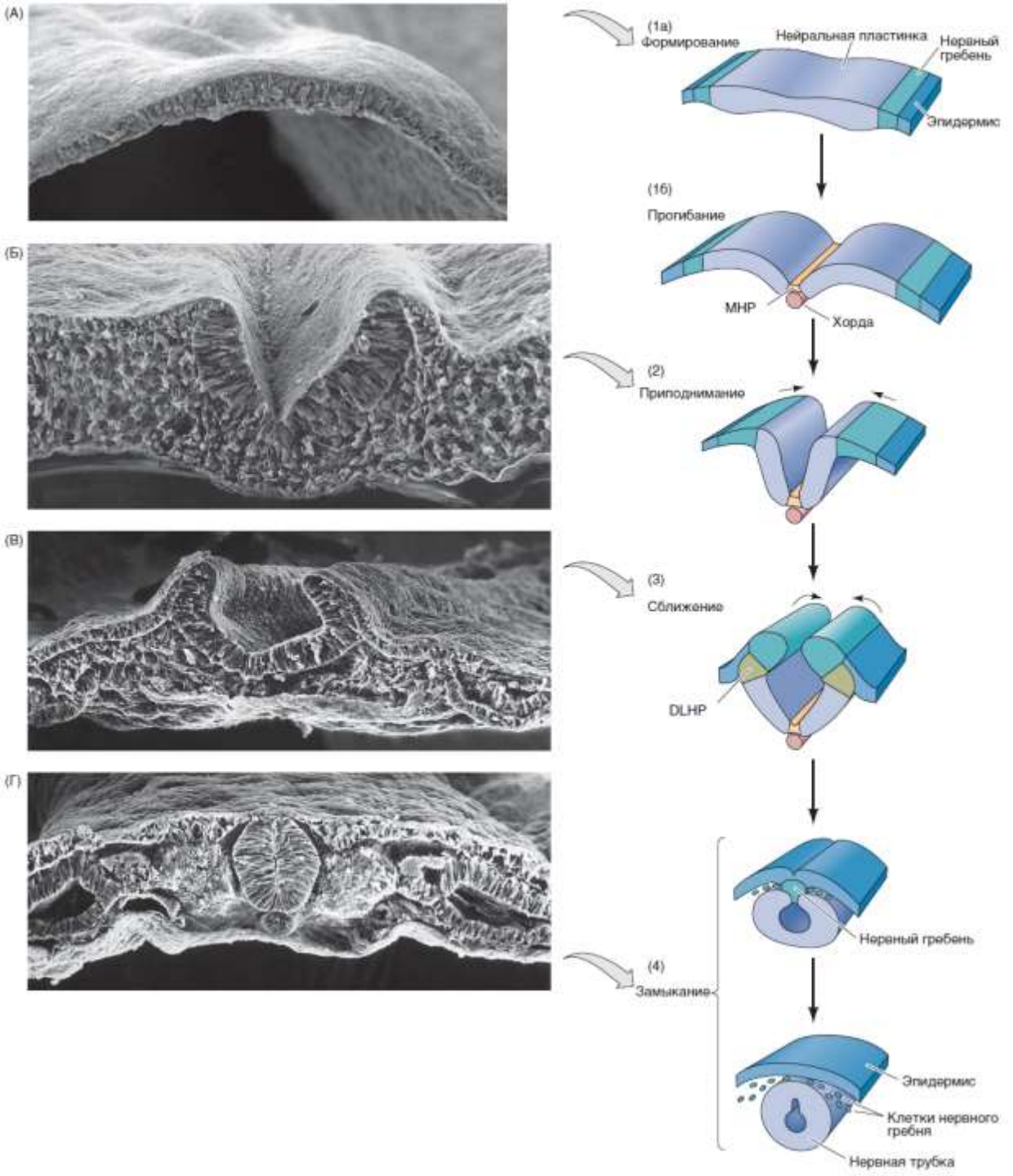




нейральная пластинка
нервная трубка
нейруляция
нейрула

По Гилберт, 2010

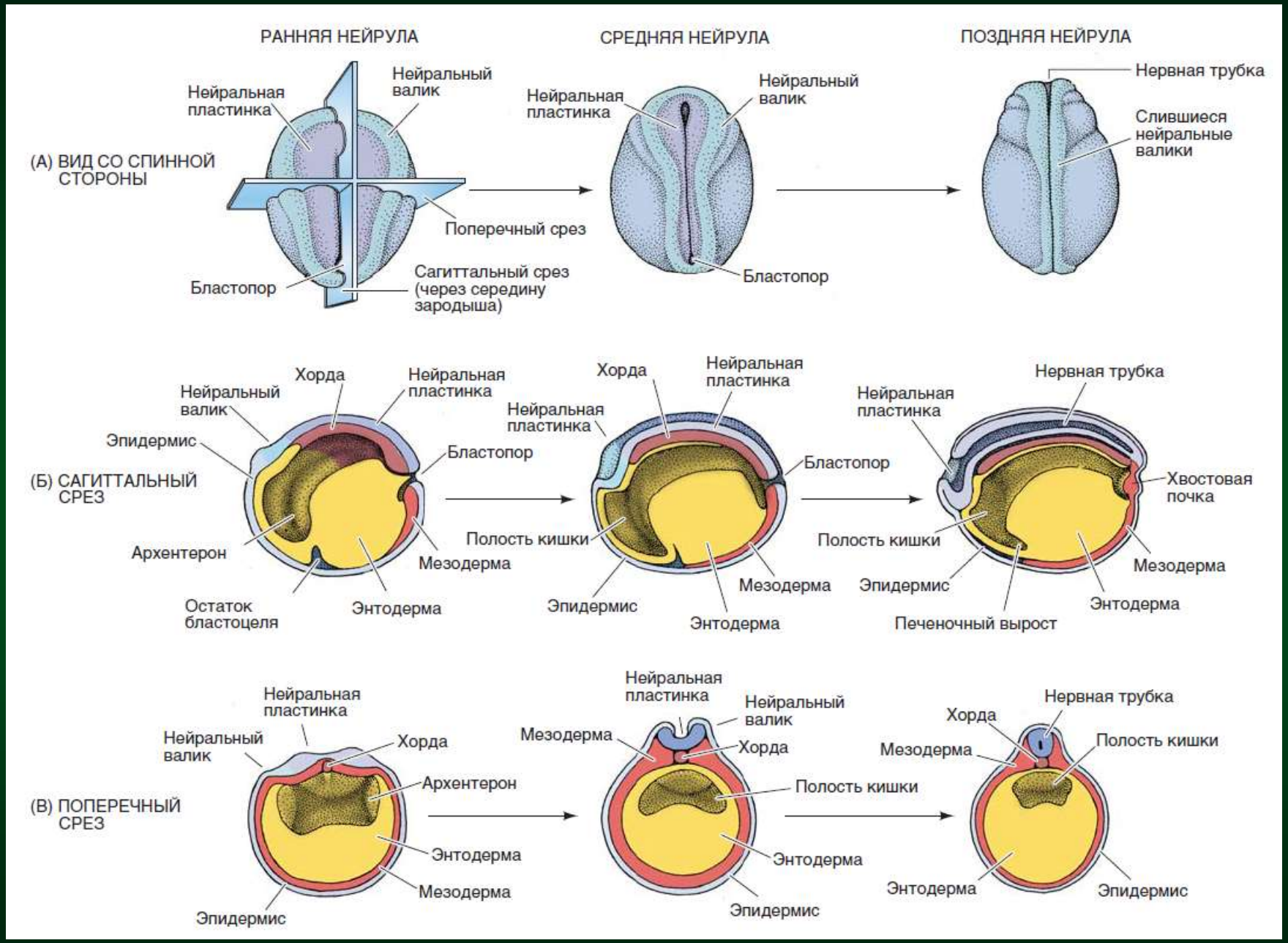
Первичная нейруляция



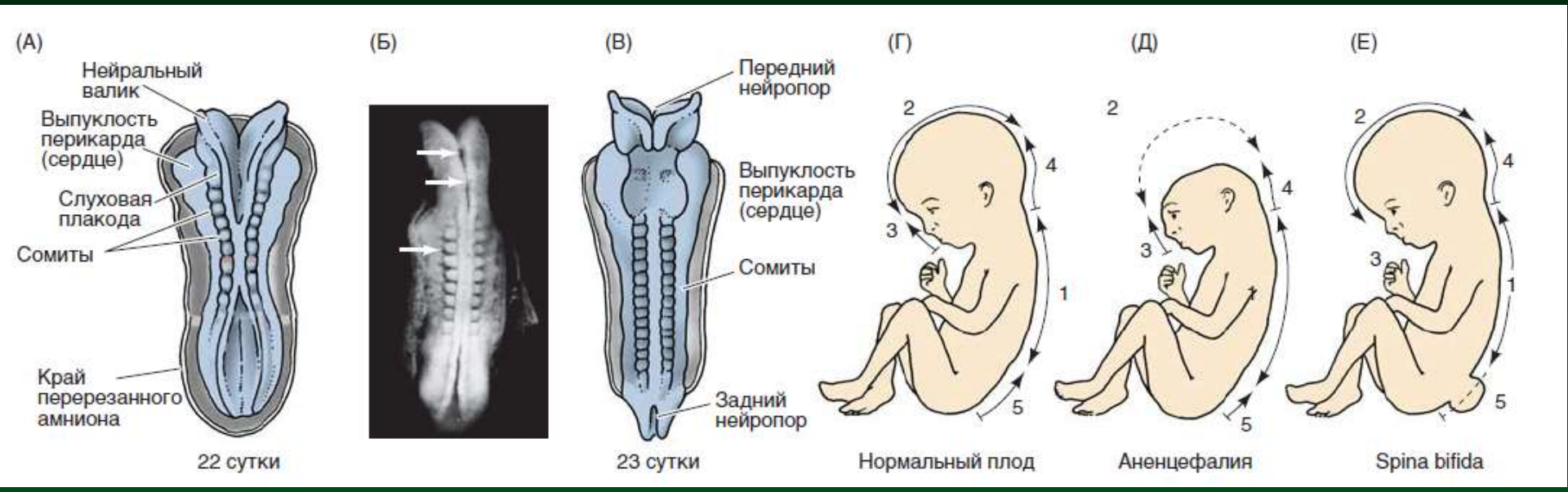
клетки медианной шарнирной точки (medial hinge point,MHP), дорсолатеральных шарнирных точек (dorsolateral hinge points, DLHP)

- клиновидная форма из-за перестройки цитоскелета
- связь с мезодермой
- смещение материала эктодермы к дорсальной медианной линии

По Гилберт, 2010



По Гилберт, 2010

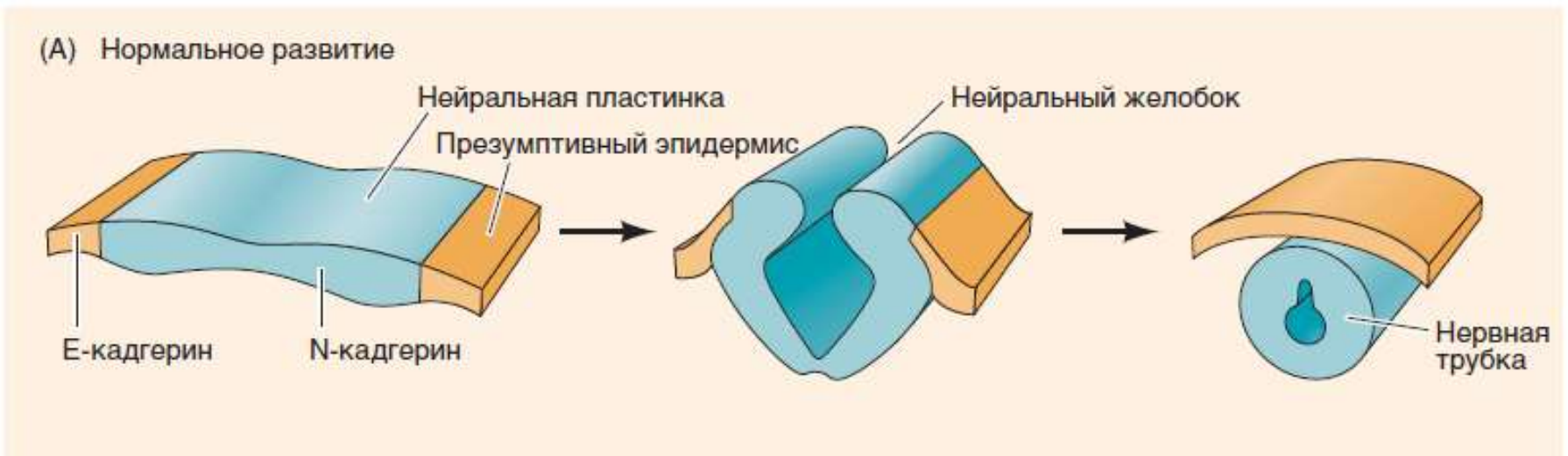


цефалическая (головная) область
каудальная (хвостовая) область
передний и **задний нейропоры**

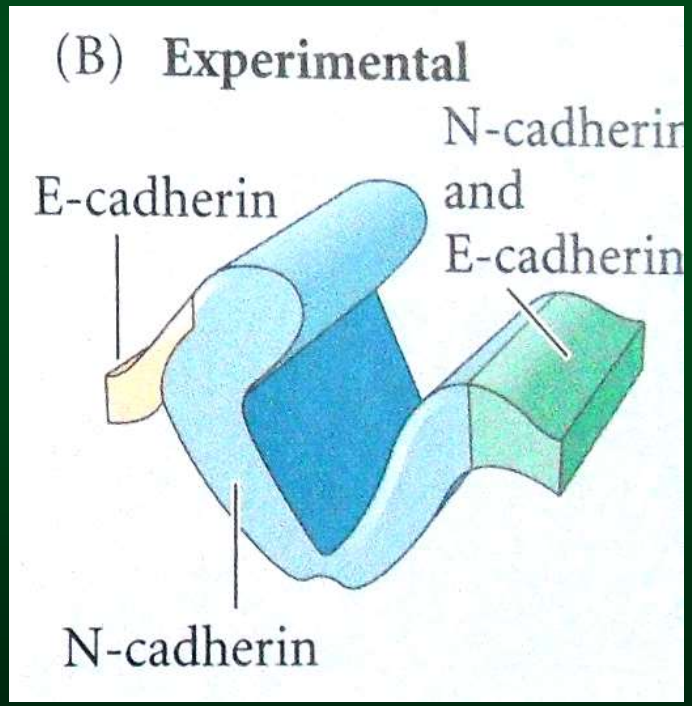
Pax3, *sonic hedgehog*, и *openbrain*

фолиевая кислота (витамин B12)

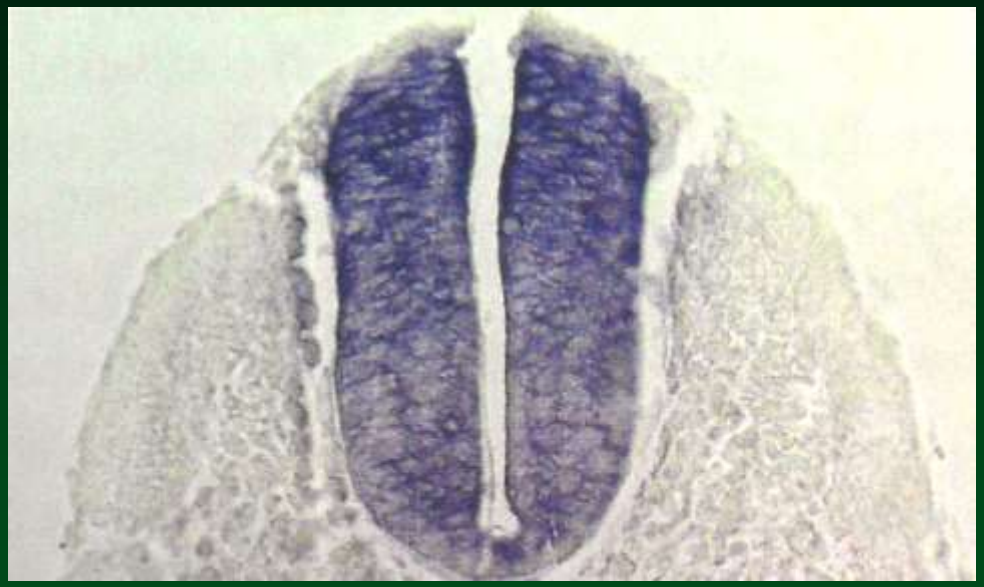
По Гилберт, 2010



По Гилберт, 2010

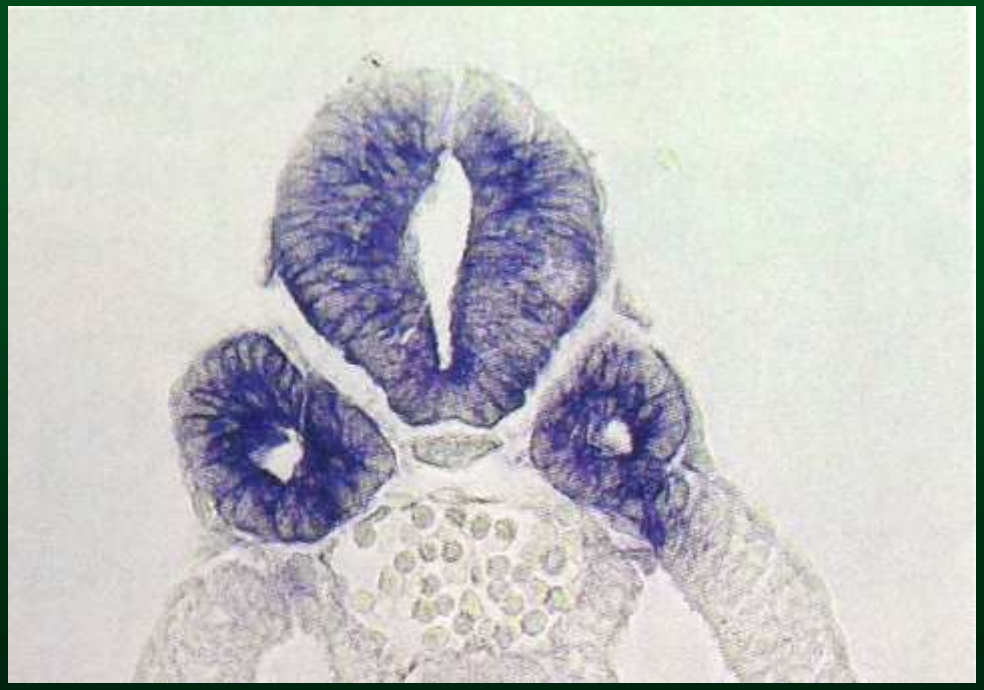


Отделения нервной трубки не происходит, если в один из бластомеров на стадии 2 кл зародыша лягушки инъецирован иРНК *N-кадгерина*

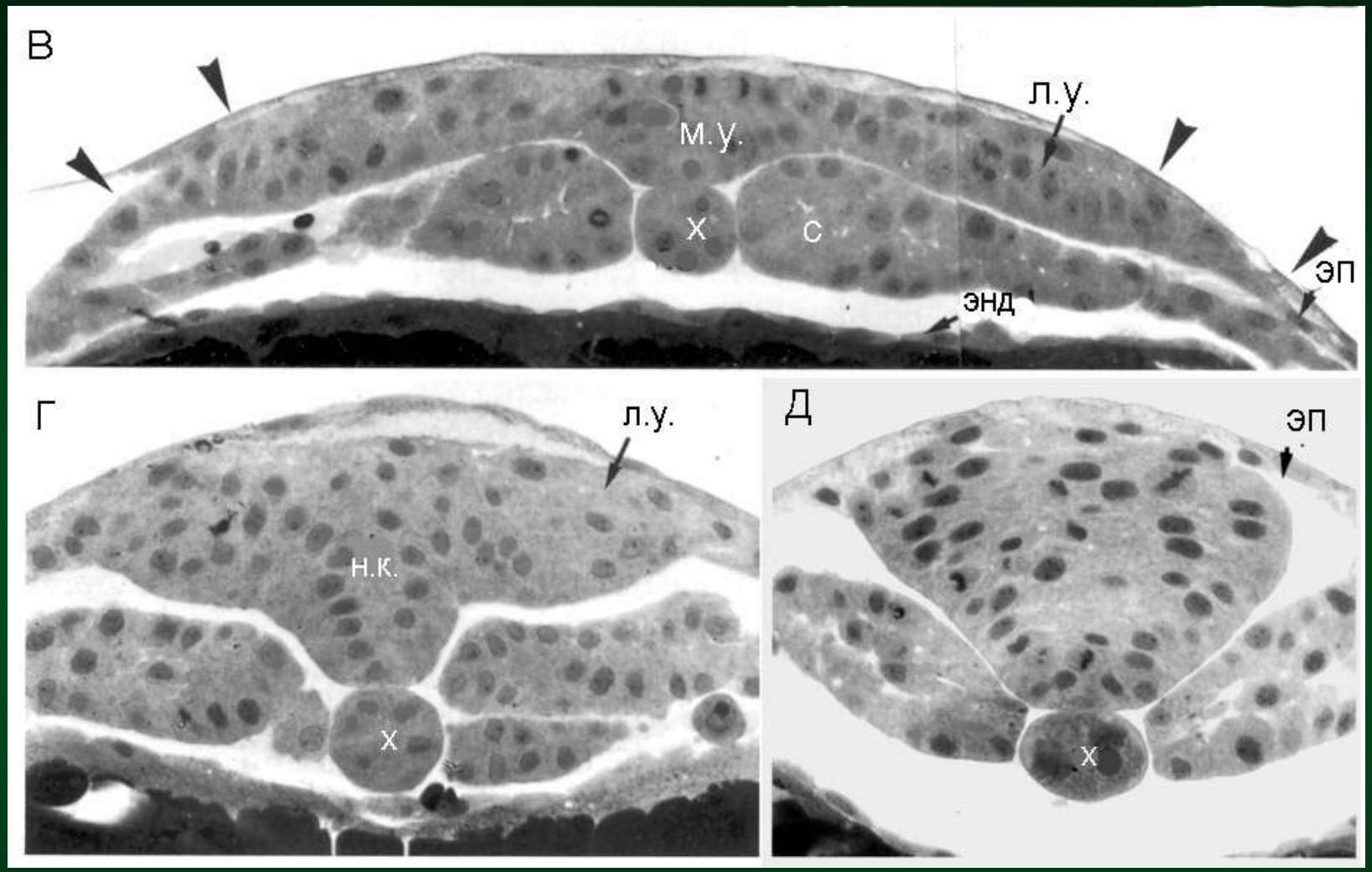


экспрессия *Sox2*

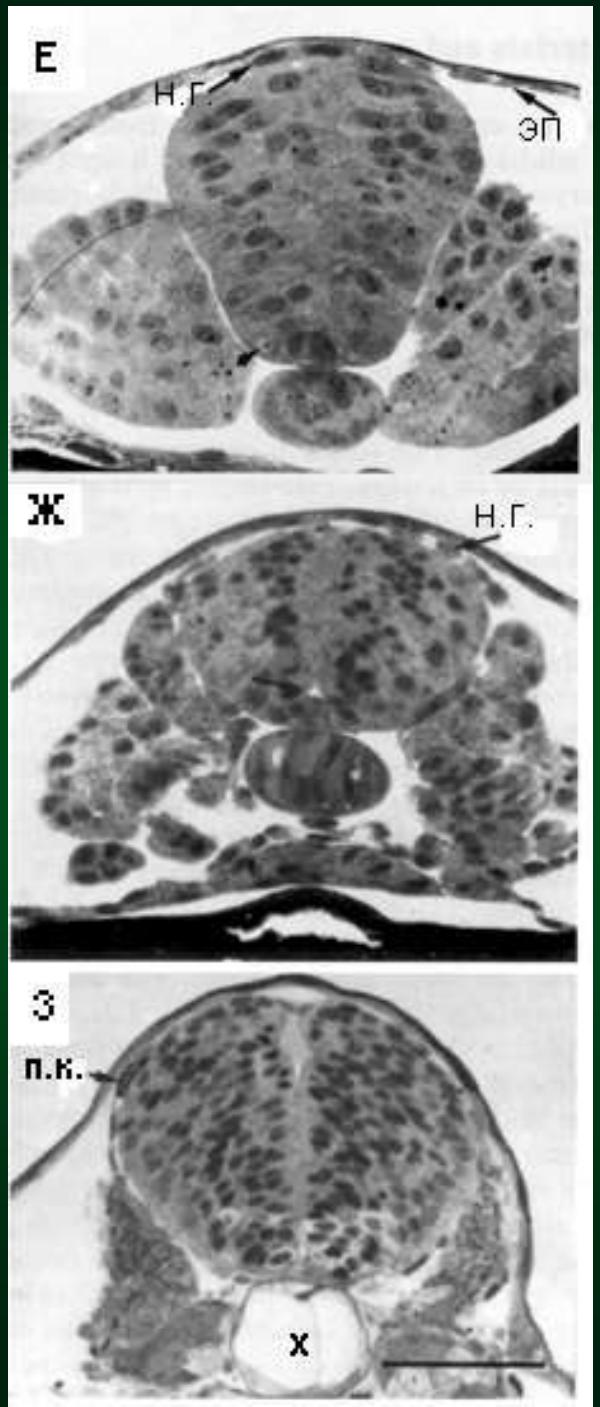
Мышь
дикий тип



гомозиготный мутант по гену *Tbx6*
две дополнительные
параксиальные нервные трубки

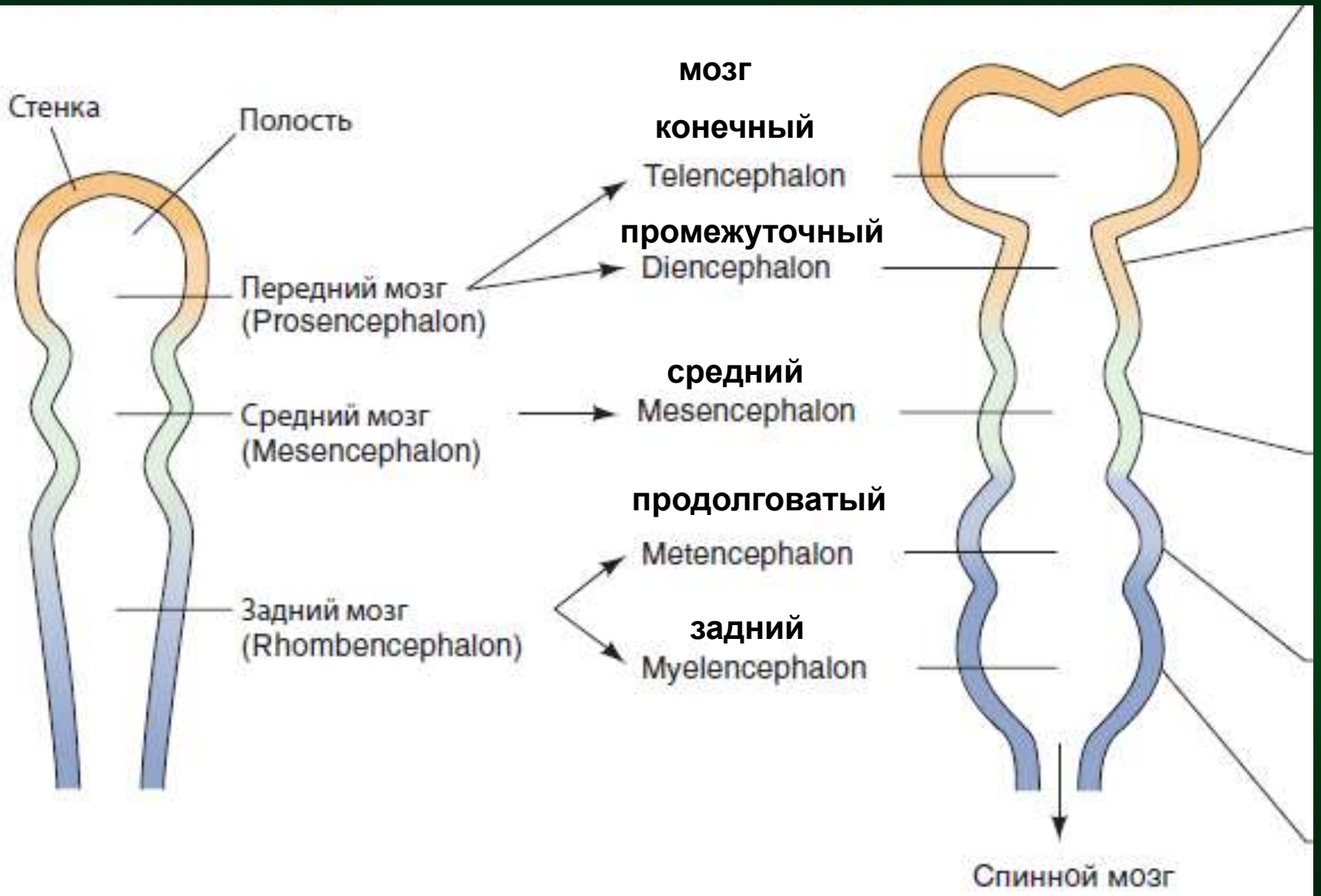


- В. Латеральные утолщения (л.у.) НП становятся видимыми на 2-сомитной стадии, нейральный киль (*н.к.*) формируется прогрессивно в ходе 5 – Г, 9 – Д и 14- сомитной стадий



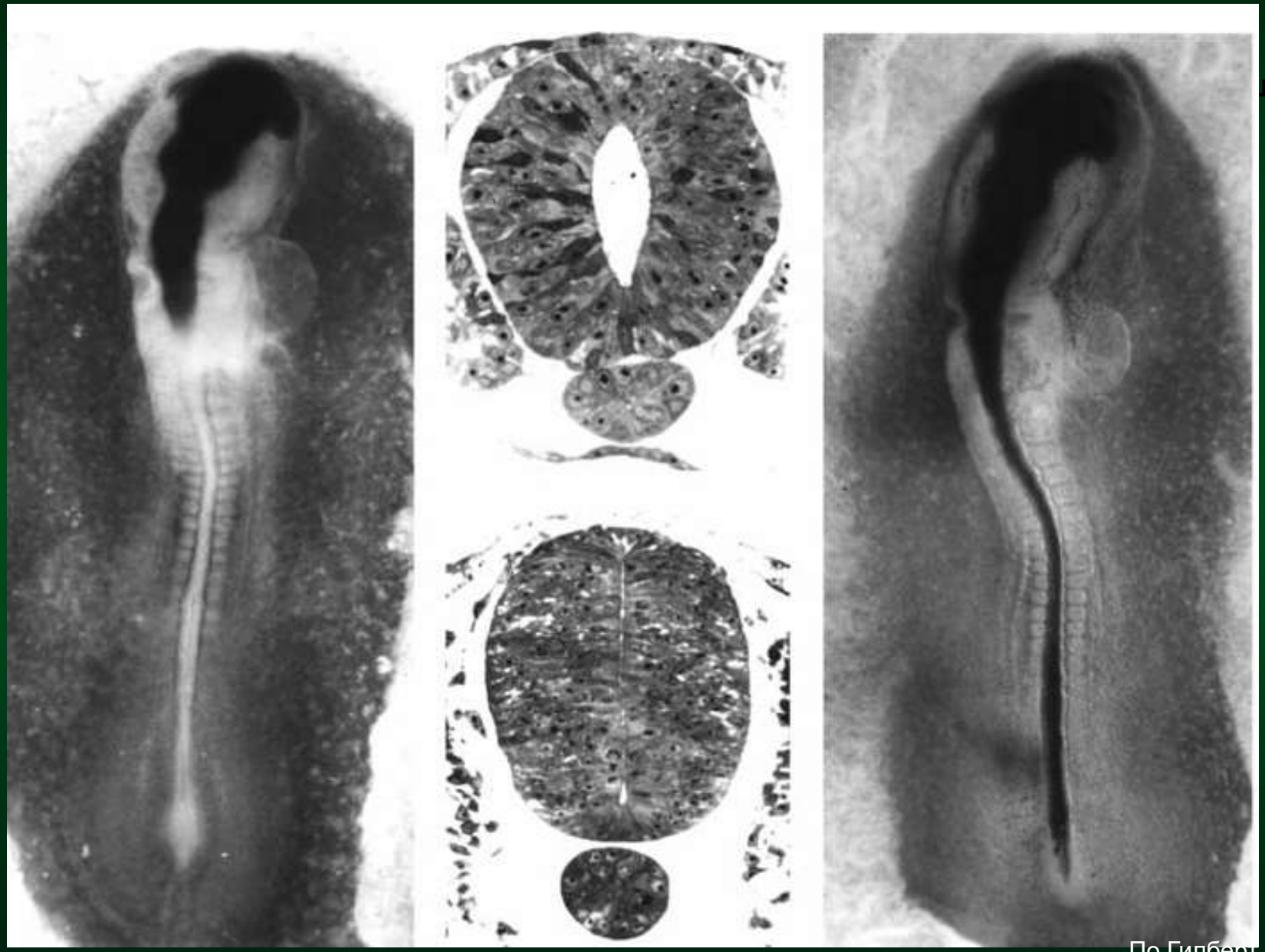
- Е – стадия 14 сомитов, завершение формирования нейрального киля и обрастания его эпидермисом (эп); начинается выселение и миграции клеток нейрального гребня (н.г.).
- Ж – 20-сомитная стадия; появляются первые признаки нейроцёля.
- З – 30-сомитный зародыш; завершается образование нейроцёля. Обратить внимание на сильную вакуолизацию хорды (х)

Дифференциация нервной трубки



По Гилберт, 2010

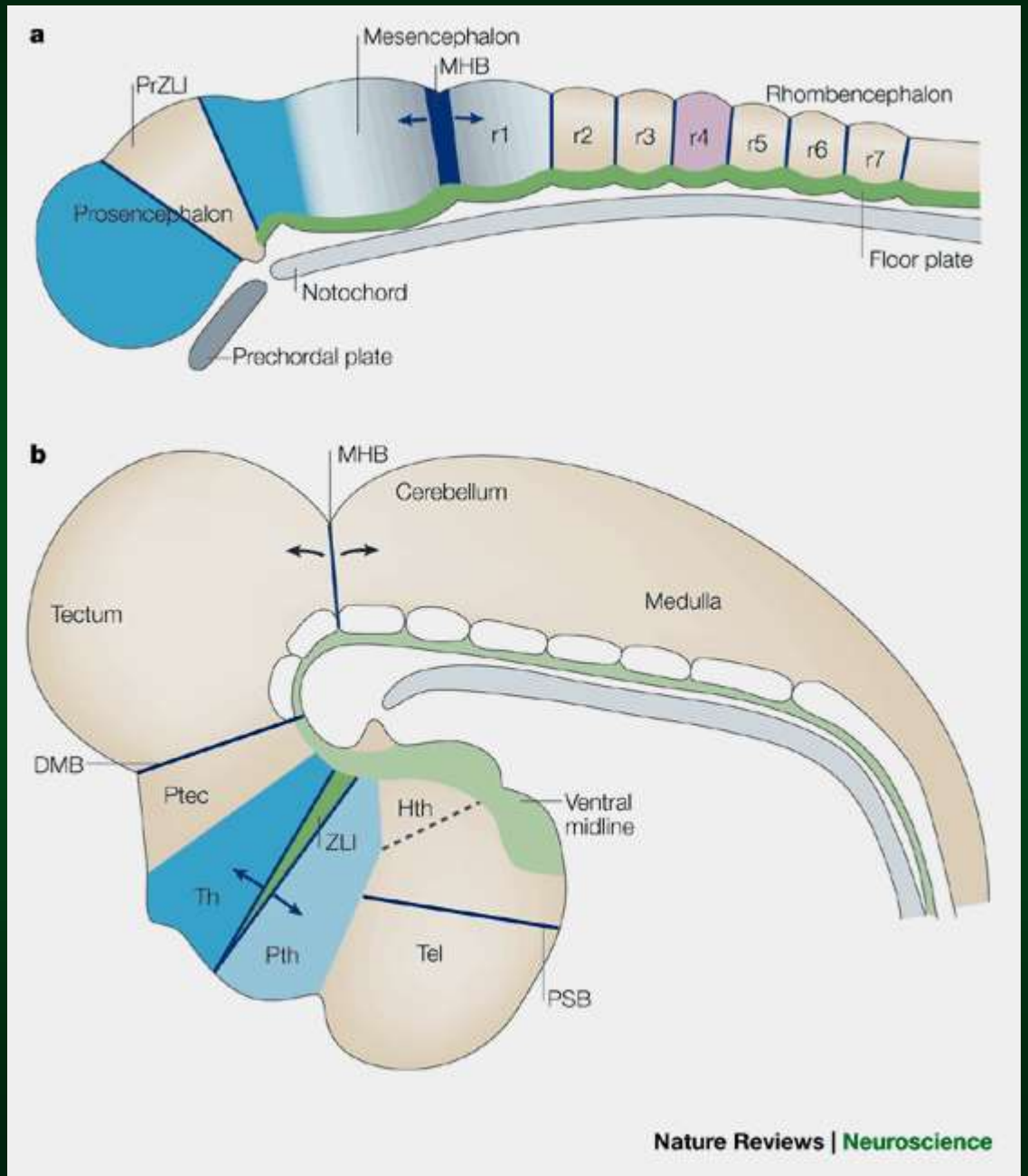
Дифференциация нервной трубки



шария

По Гилберт, 2010

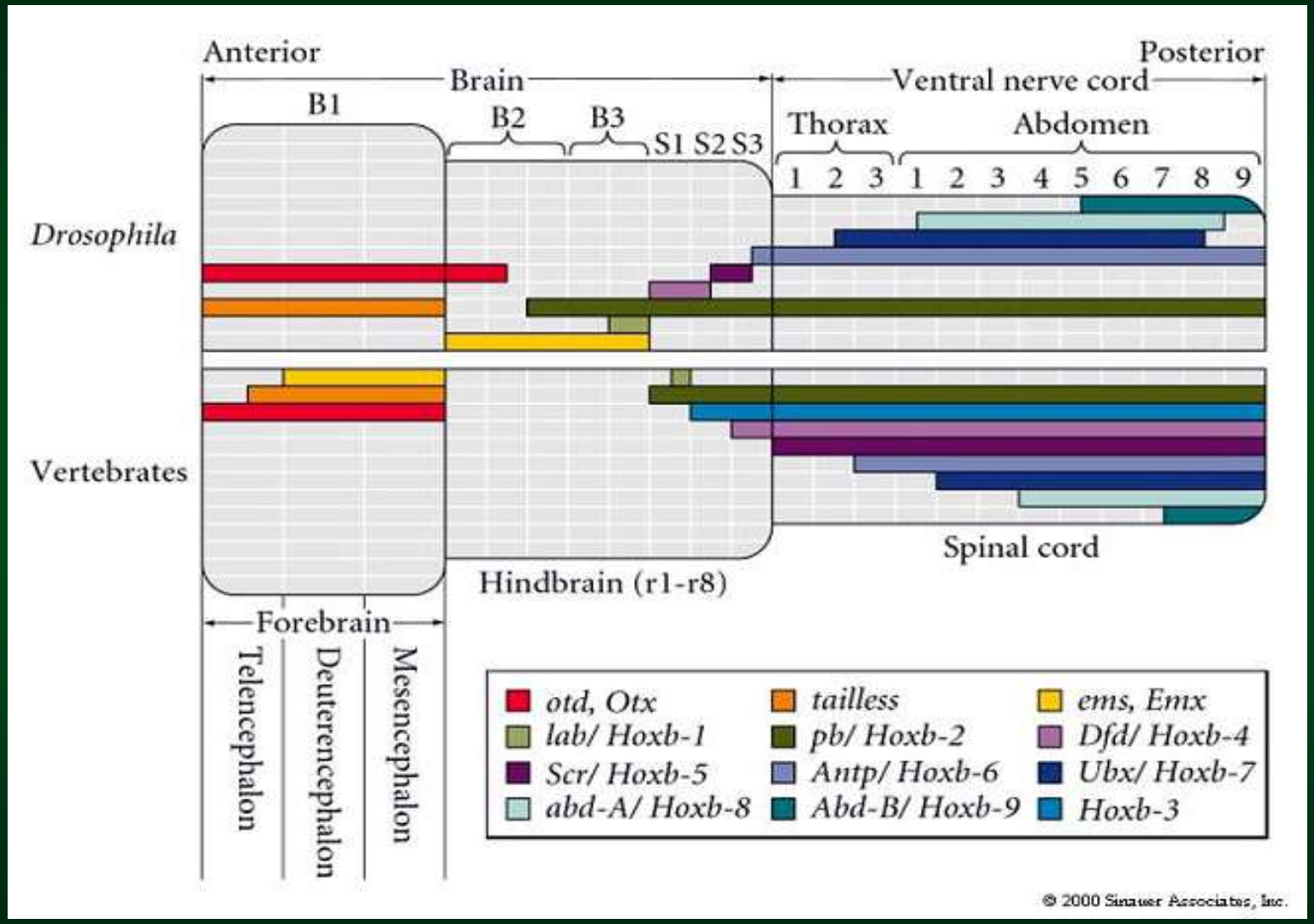
Дифференциация нервной трубки



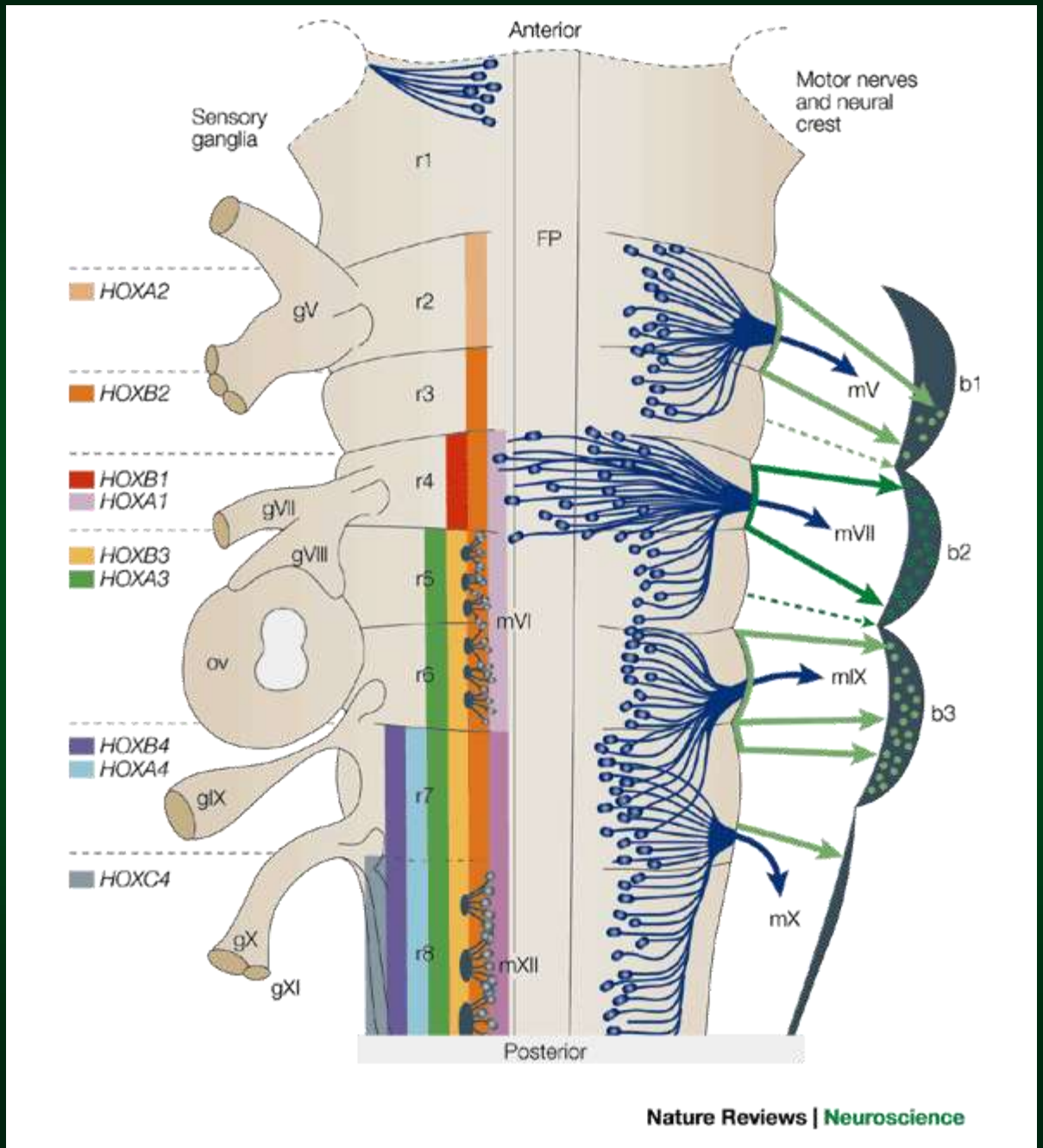
ромбомеры

делят rhombencephalon на отдельные “территории развития”+клетки нервного гребня – ганглии и различные типы нервов

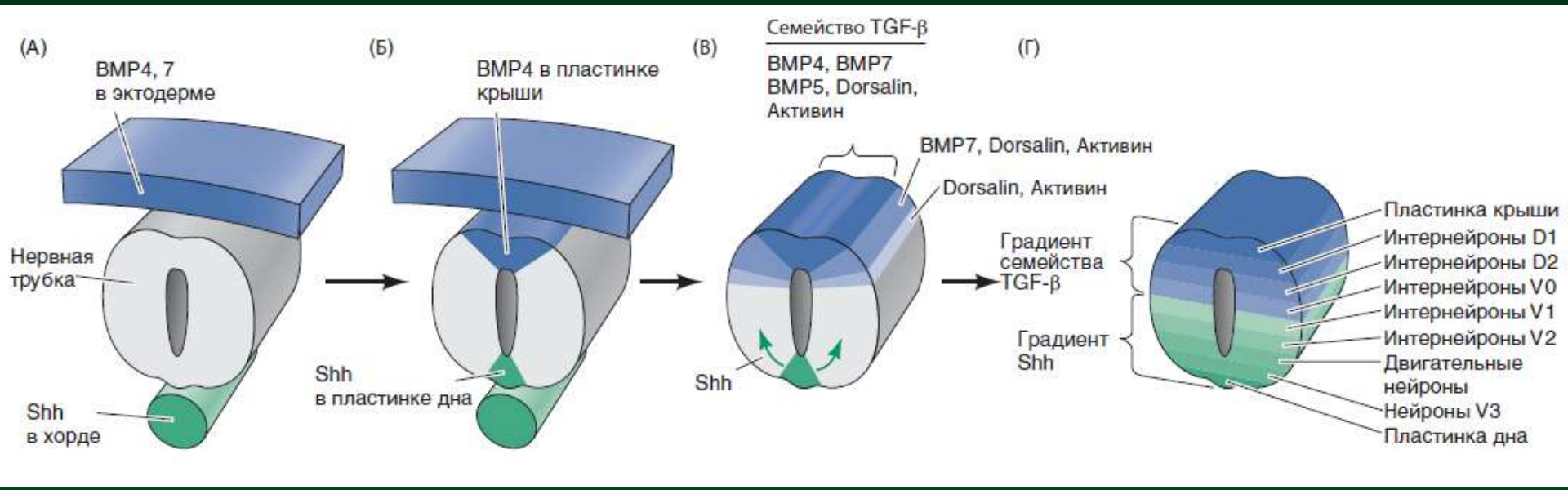
Спецификация нейральных структур вдоль переднезадней оси



Спецификация ромбомеров

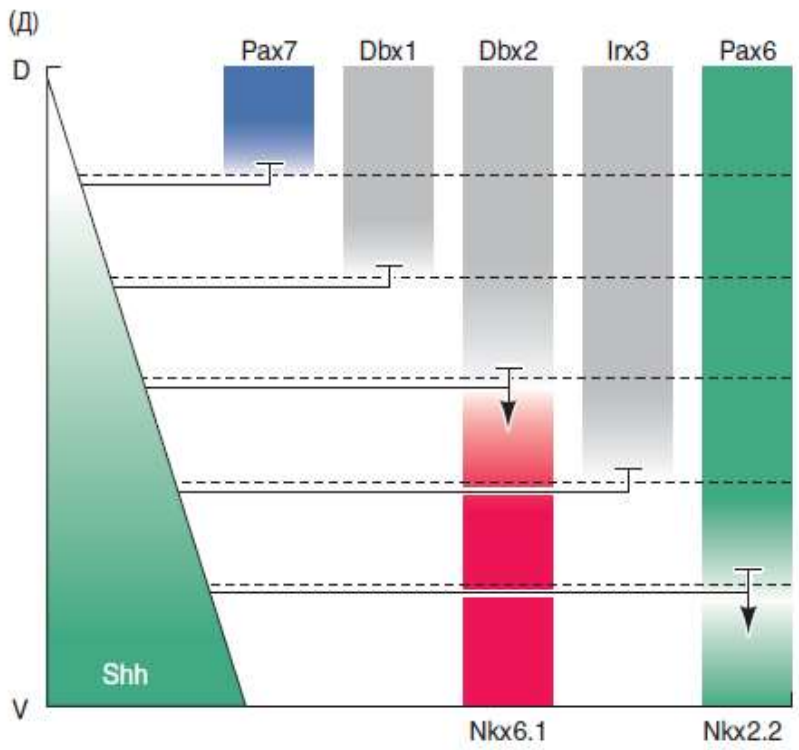


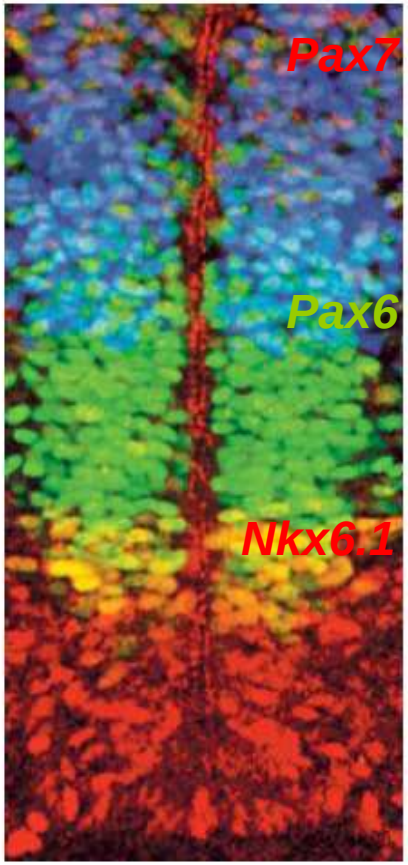
Спецификация нейральных структур вдоль дорсо-вентальной оси



По Гилберт, 2010

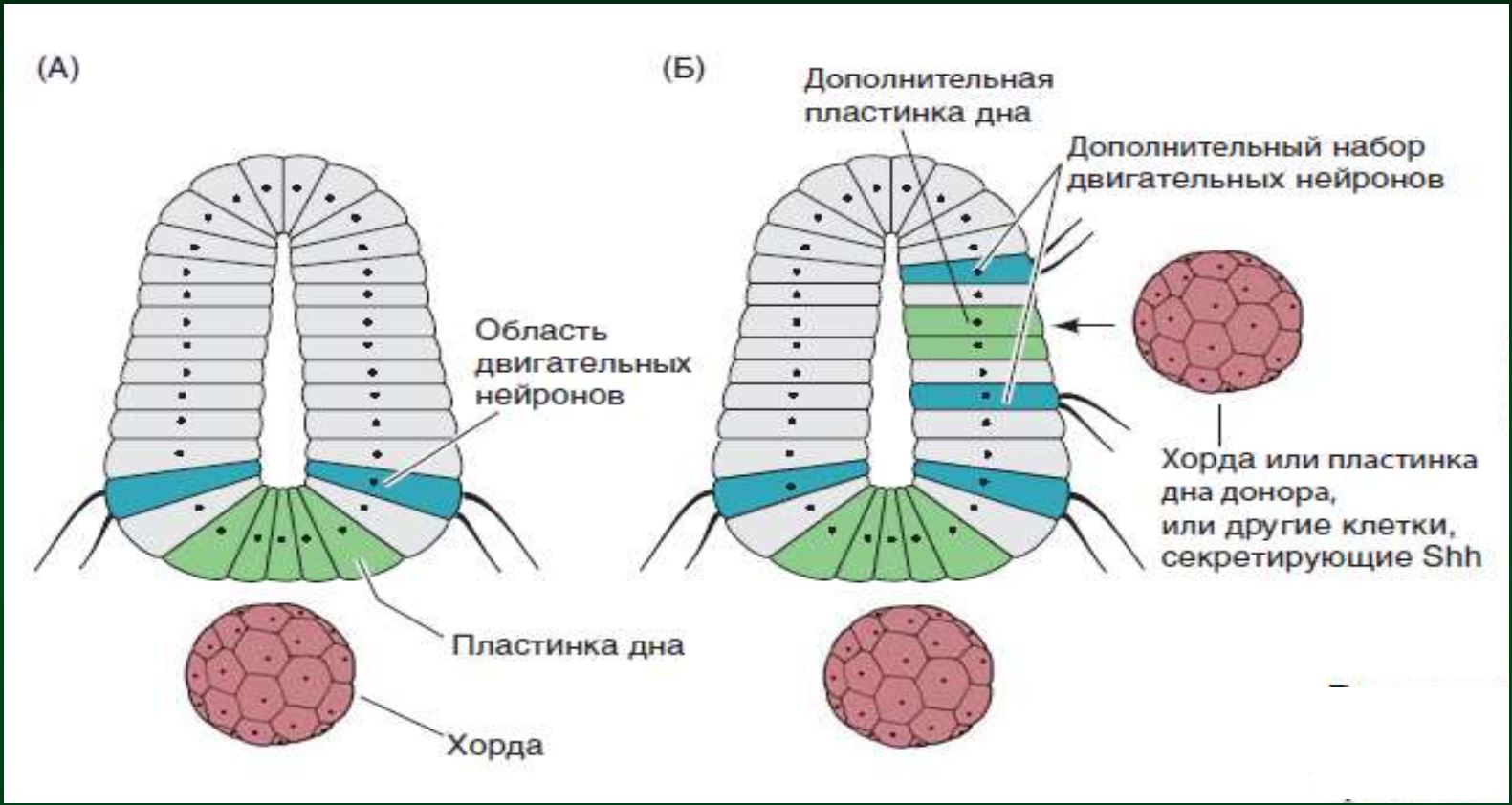
Спецификация нейральных структур вдоль дорсо-вентальной оси



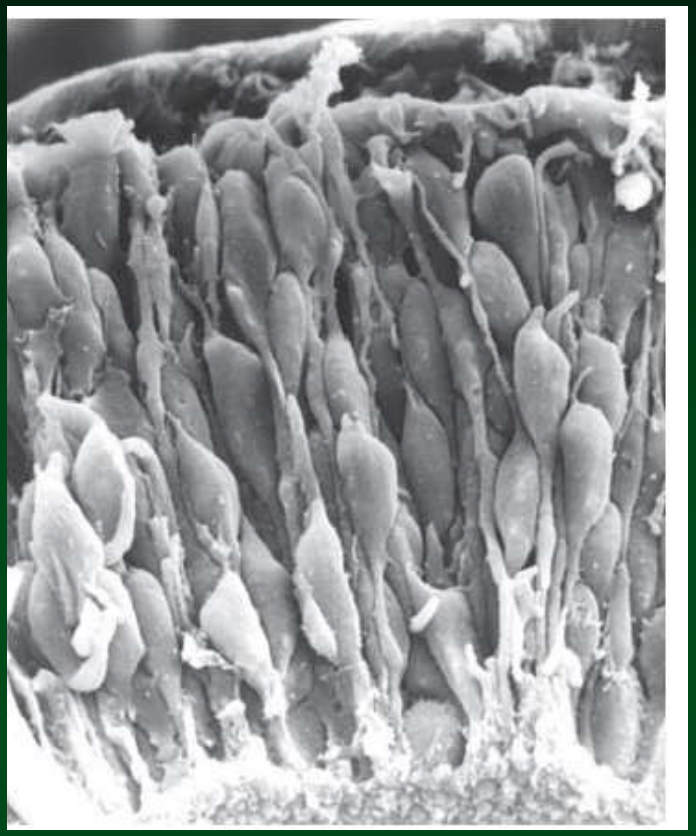


По Гилберт, 2010

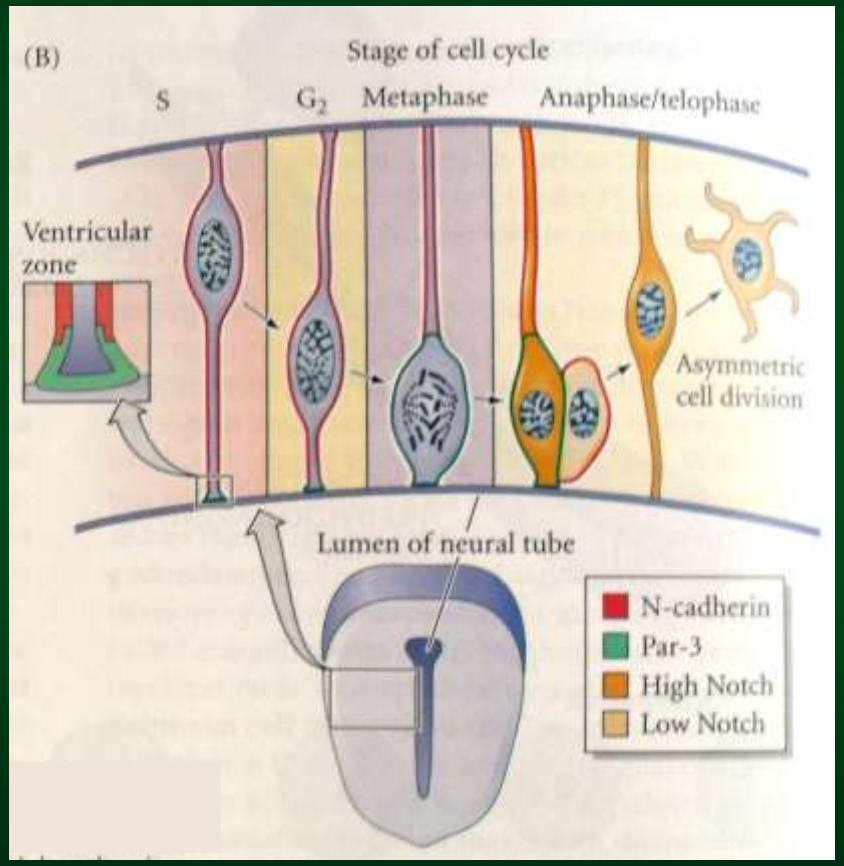
Спецификация нейральных структур вдоль дорсо-вентальной оси



По Гилберт, 2010

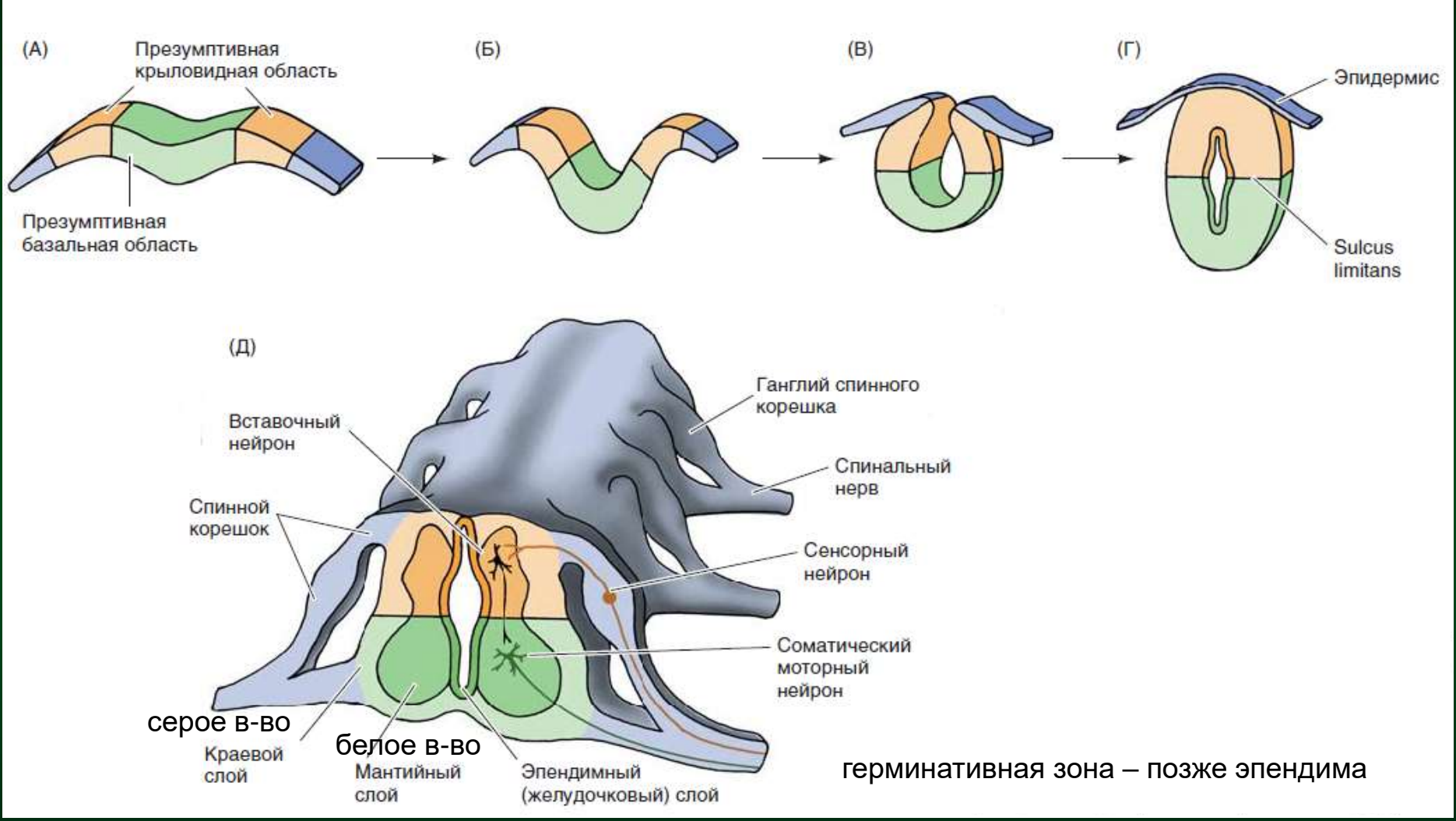


Исходная нервная трубка-герминативный нейроэпителий
слой быстро делящихся стволовых нервных клеток

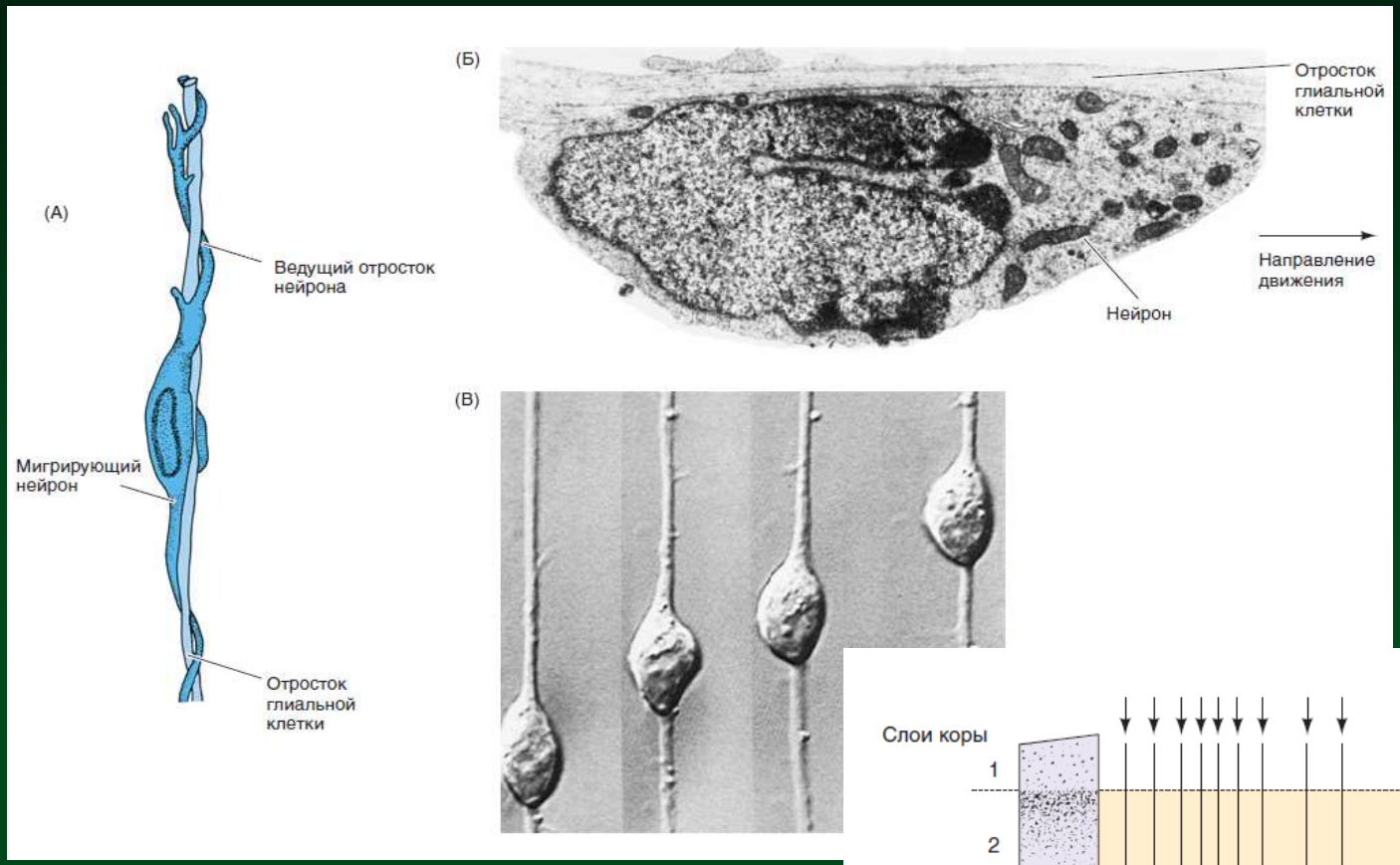


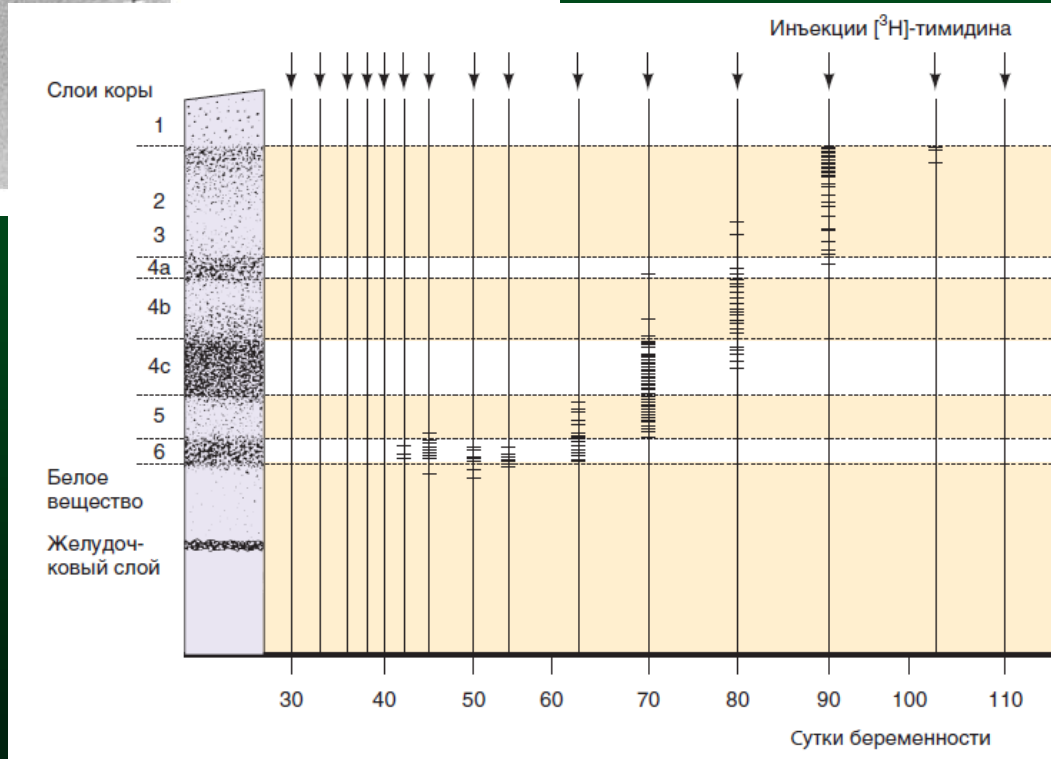
далее миграция и формирование поверхностных слоев коры

Развитие спинного мозга человека

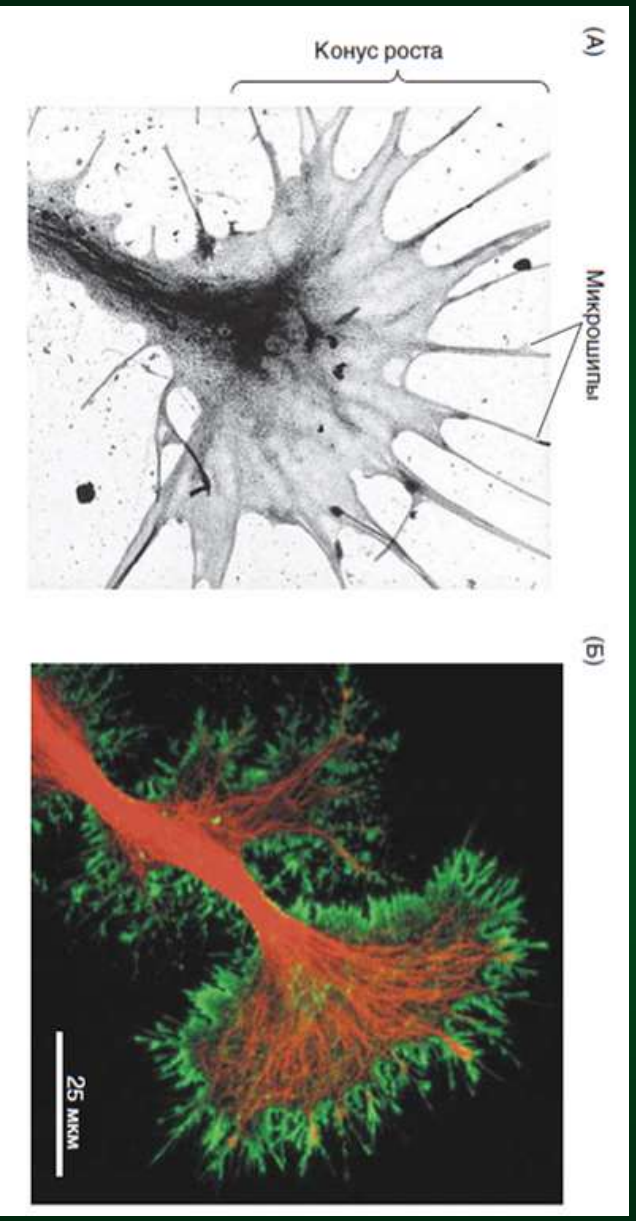


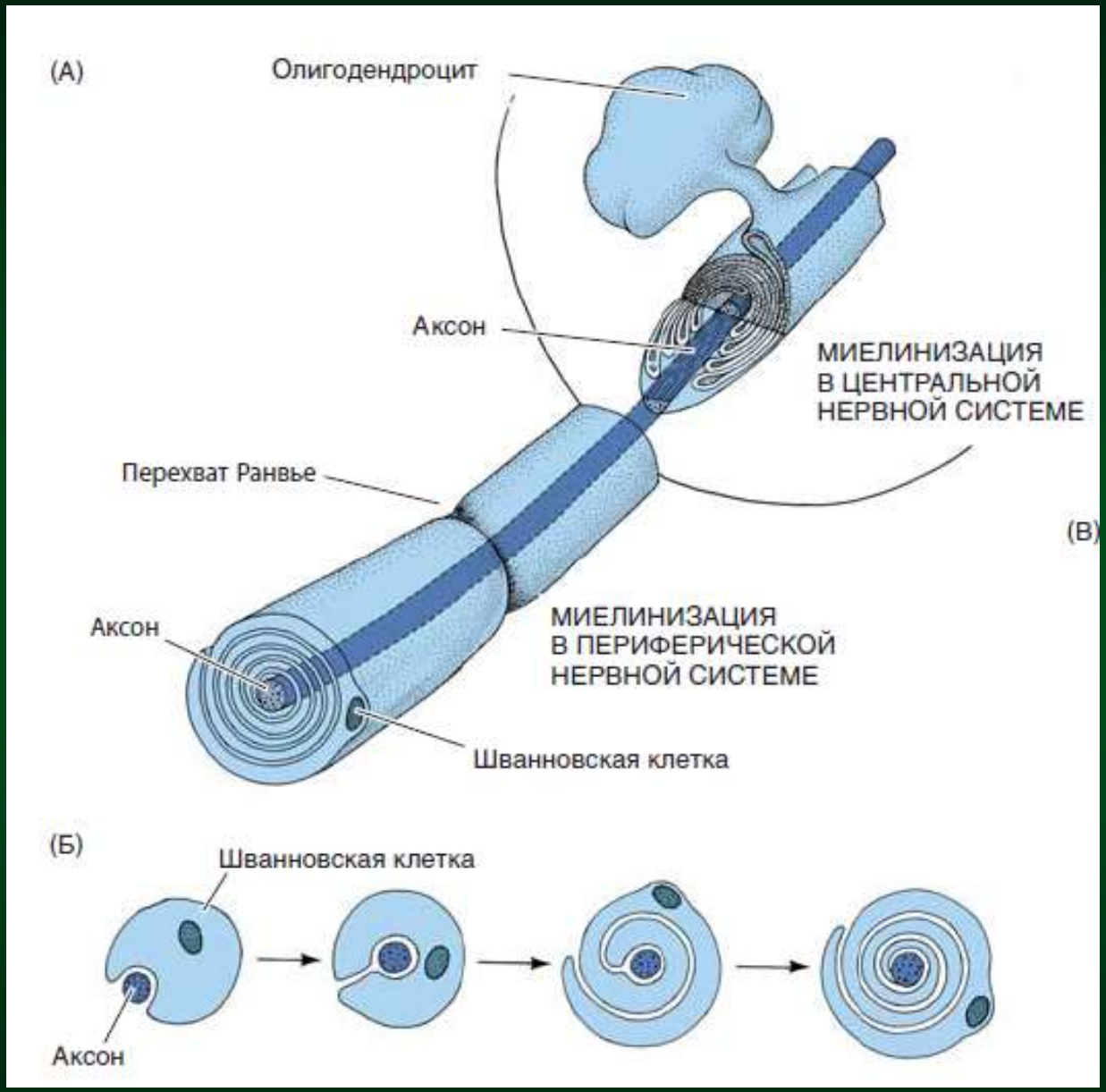
По Гилберт, 2010





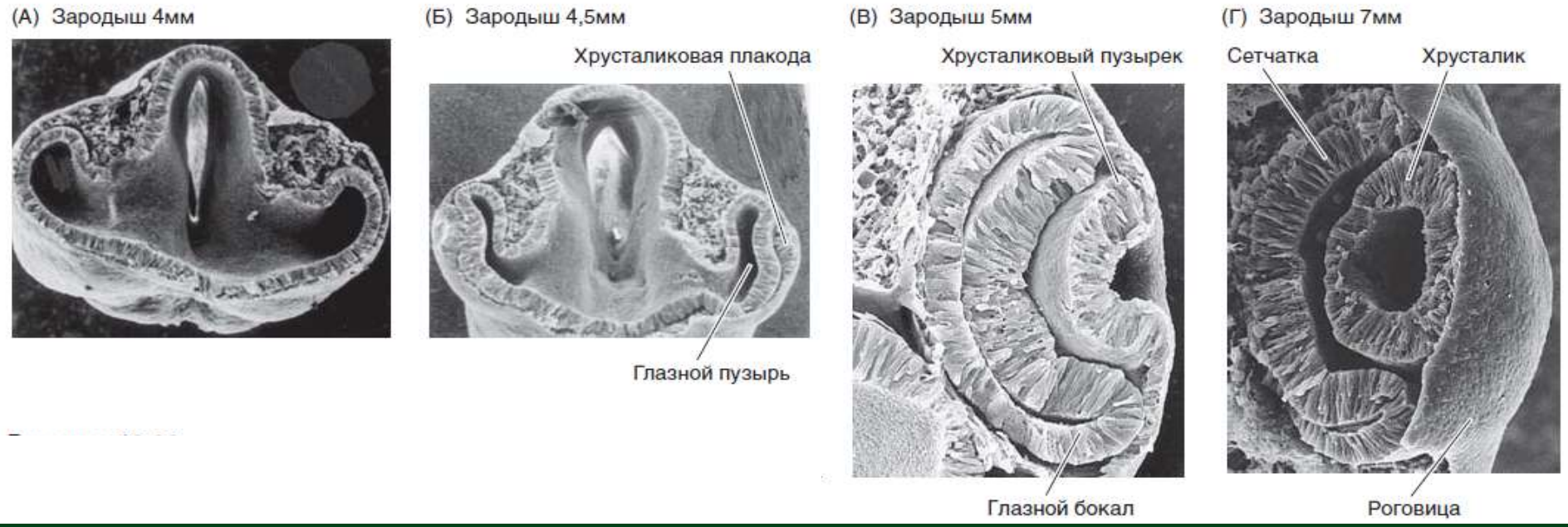
По Гилберт, 2010





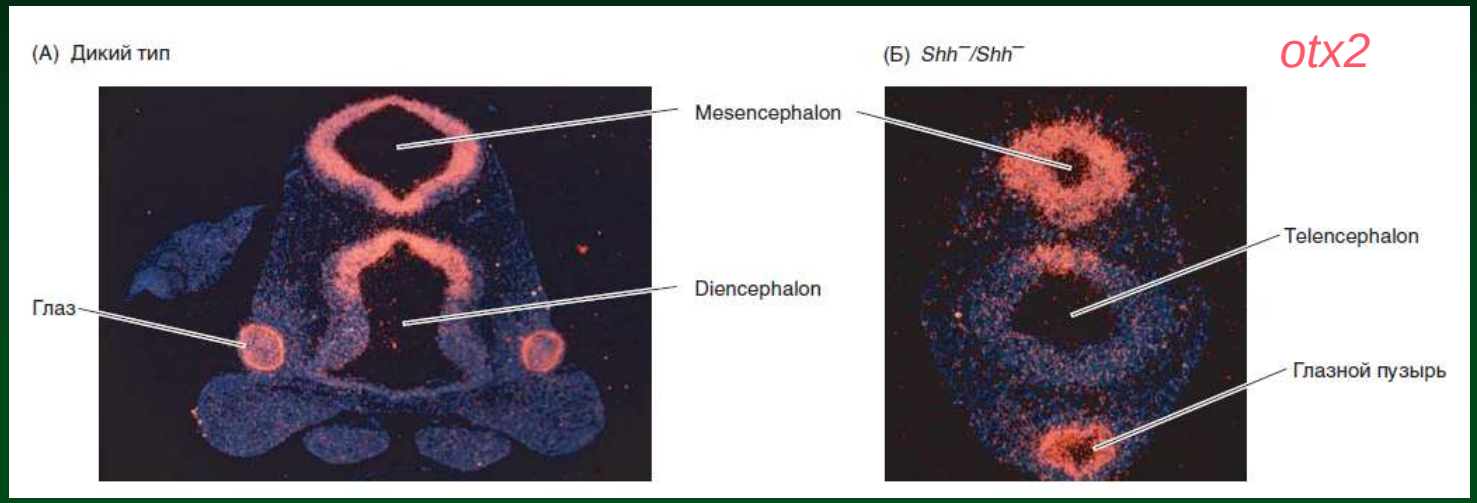
По Гилберт, 2010

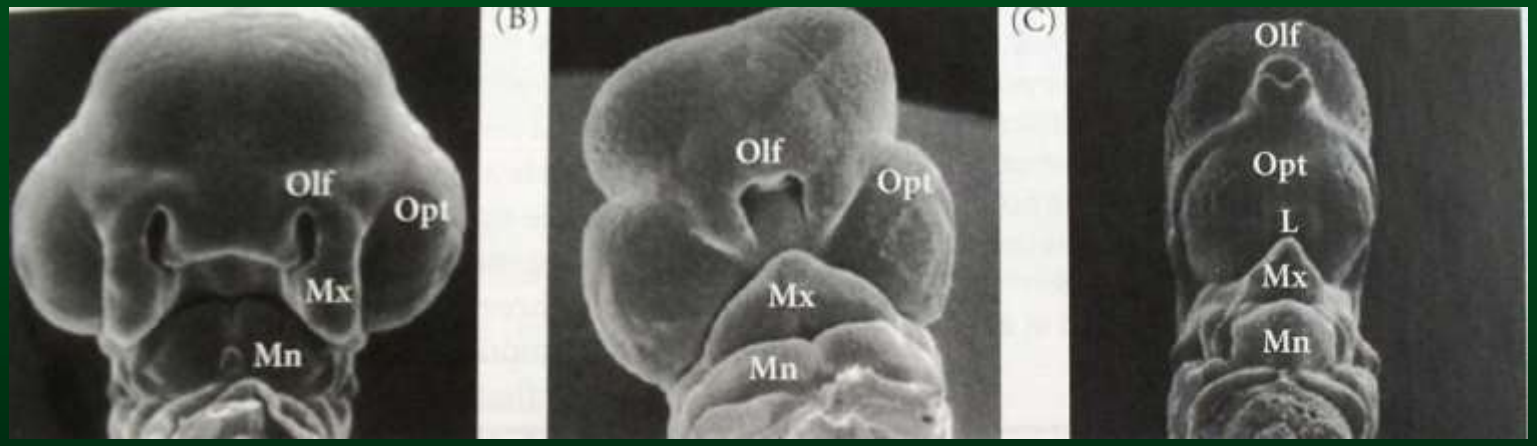
Развитие глаза позвоночных



По Гилберт, 2010

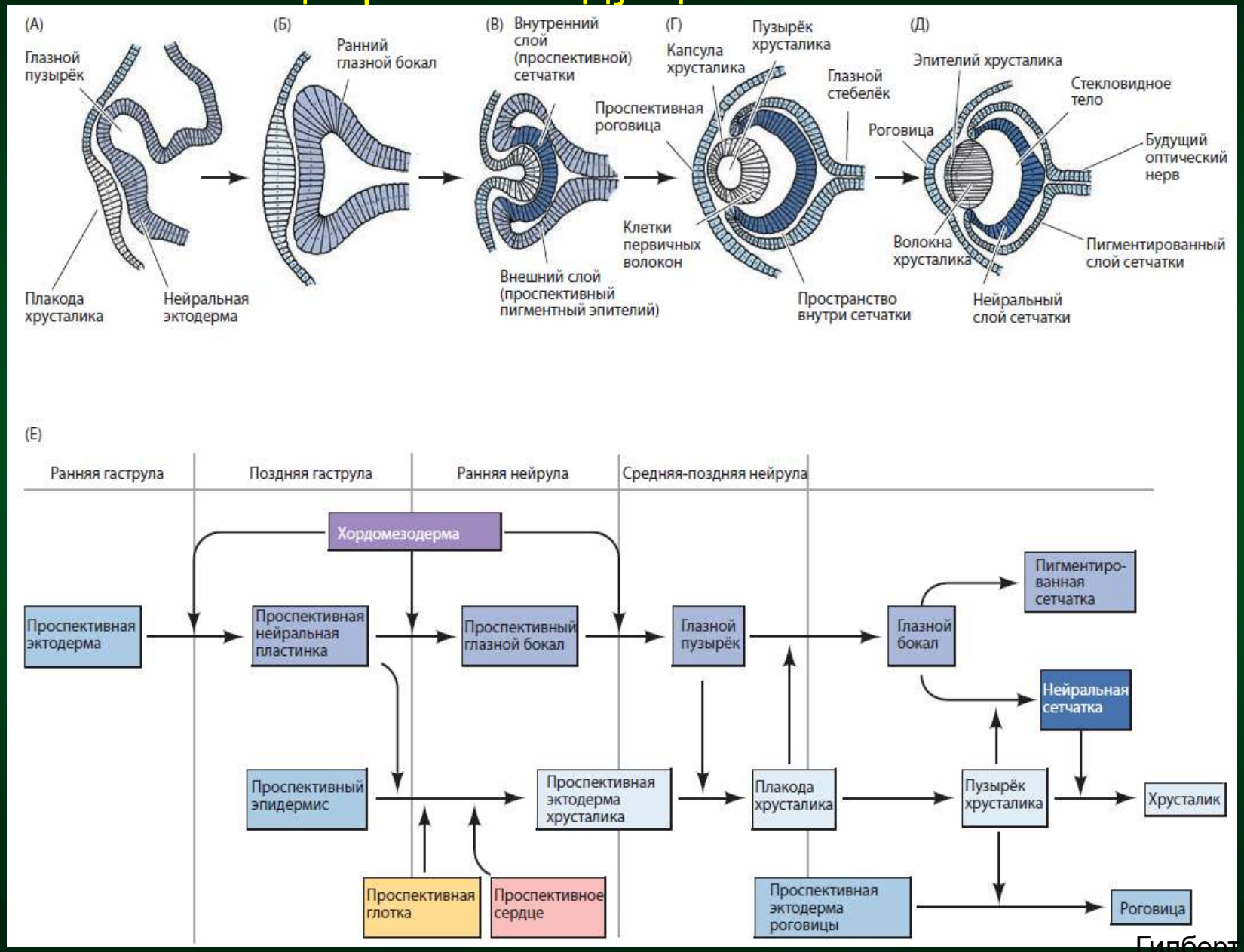
нарушение Sonic hedgehog приводит к **циклопии**



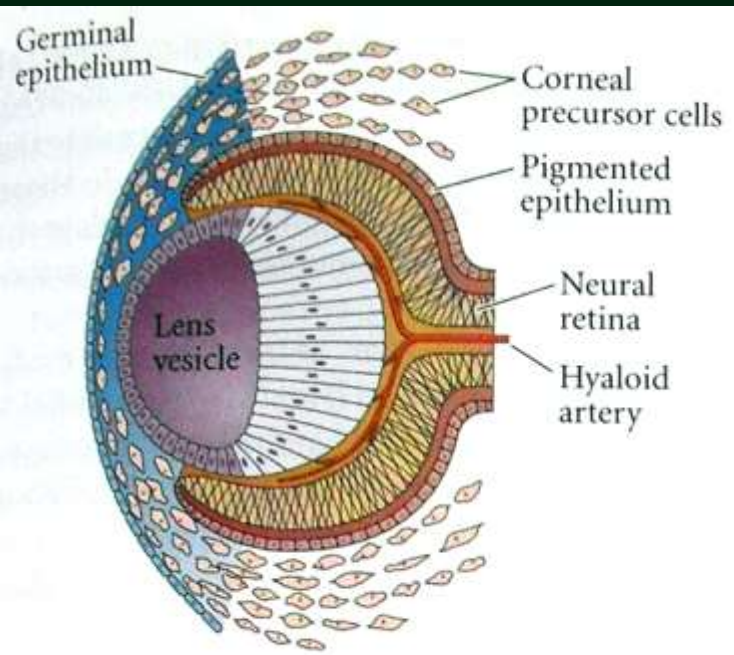


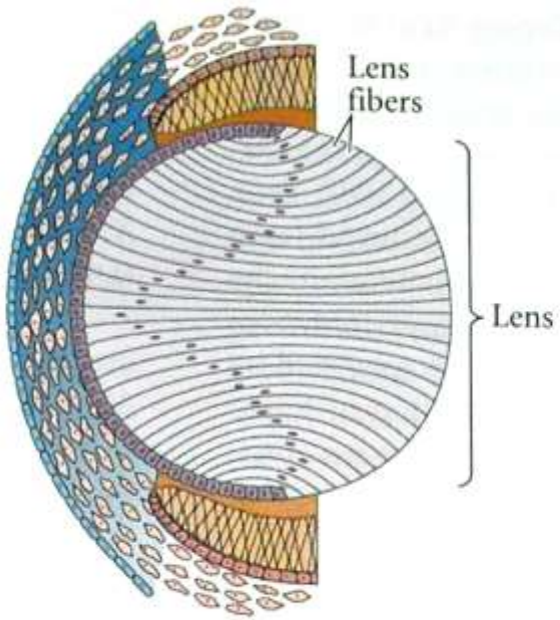
По Гилберт, 2010

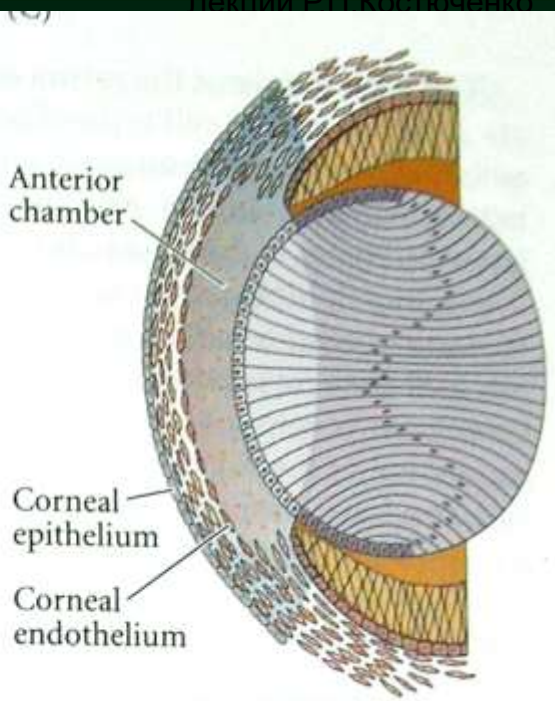
Схематическое представление индукции хрусталика глаза мыши. Реципрокная индукция

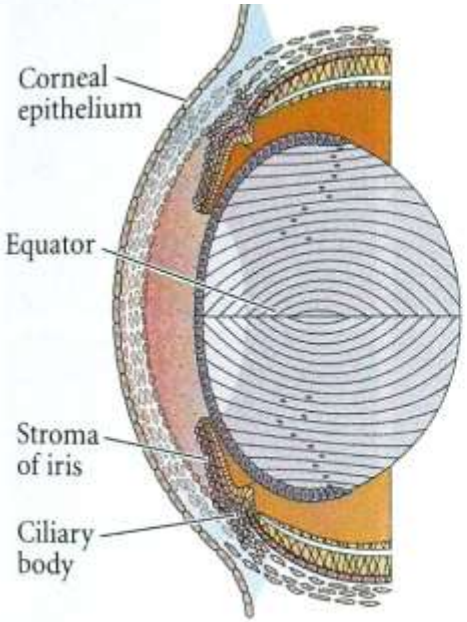


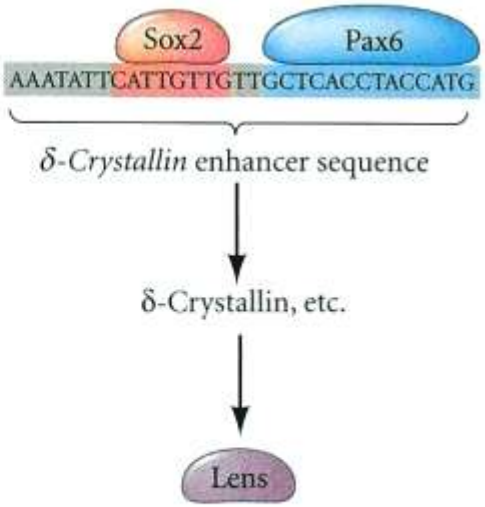
Гилберт, 2010

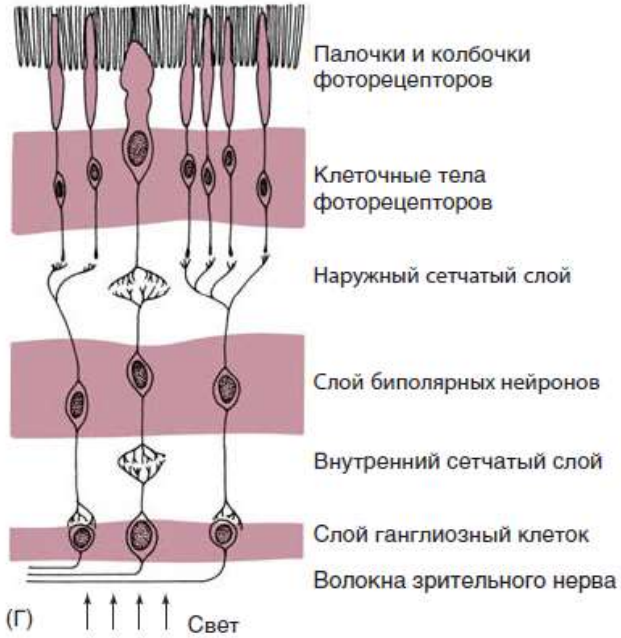

Germinal epithelium
Corneal precursor cells
Pigmented epithelium
Neural retina
Hyaloid artery
Lens vesicle


Lens fibers
Lens

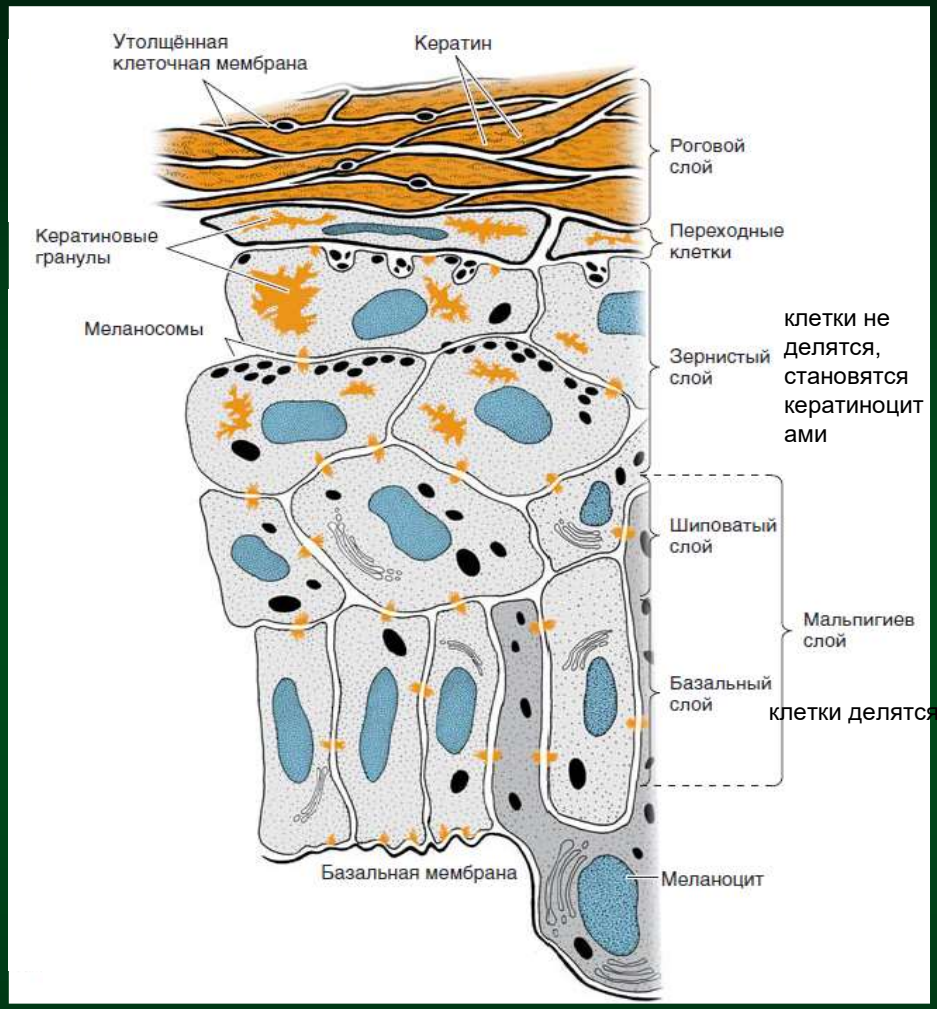

Anterior chamber
Corneal epithelium
Corneal endothelium

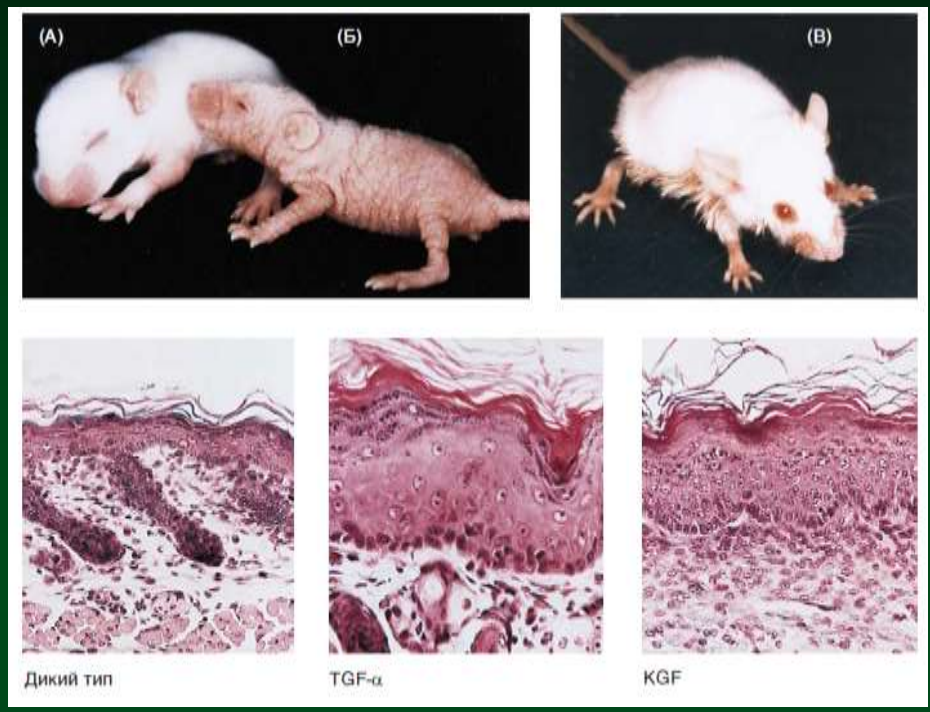

Corneal epithelium
Equator
Stroma of iris
Ciliary body


Sox2
Pax6
AAATATTCATTGTTGTTGCTCACCTACCATG
δ-Crystallin enhancer sequence
δ-Crystallin, etc.
Lens


Палочки и колбочки фоторецепторов
Клеточные тела фоторецепторов
Наружный сетчатый слой
Слой биполярных нейронов
Внутренний сетчатый слой
Слой ганглиозный клеток
Волокна зрительного нерва
(Г)
Свет

Эпидермис и его производные у позвоночных

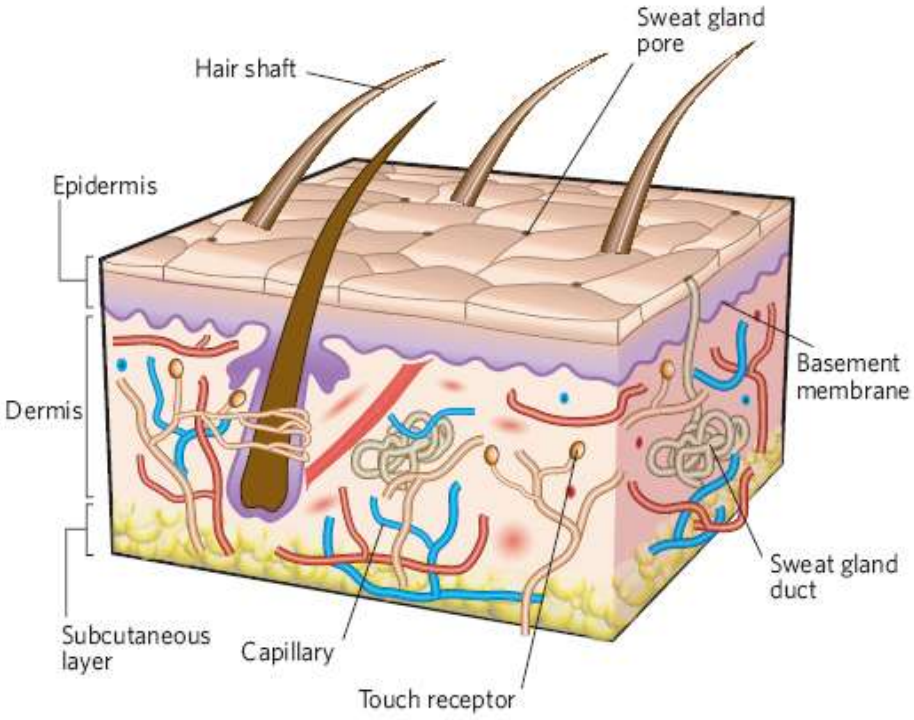


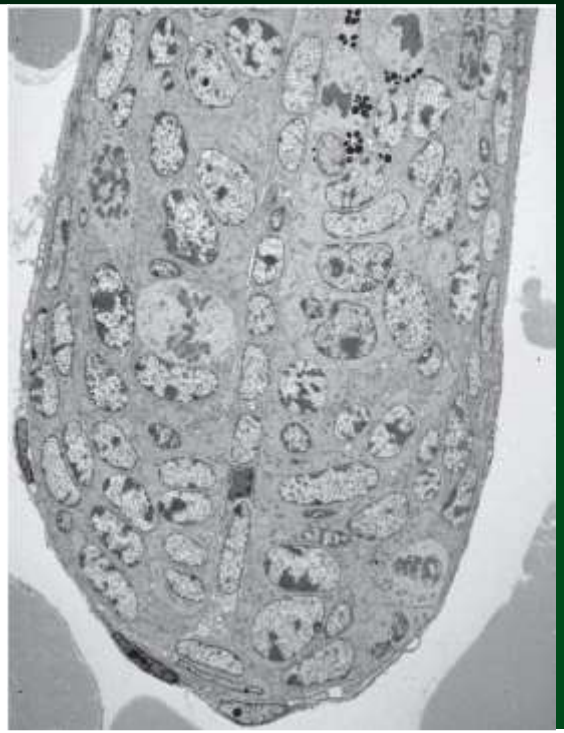


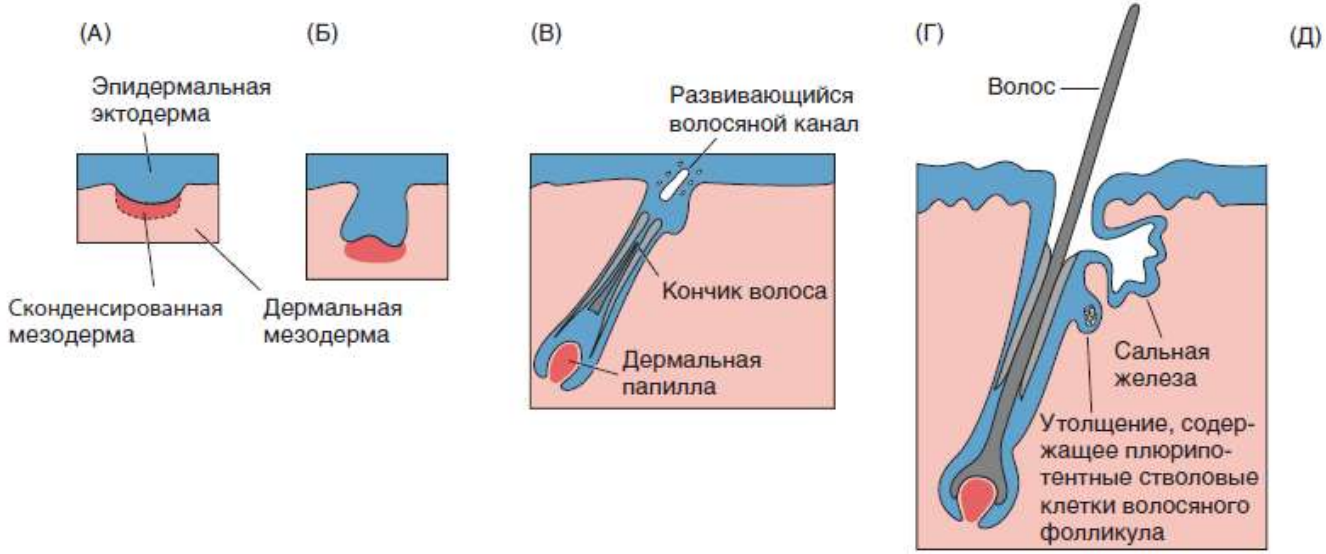
TGF-α(в базальном слое- стимулирует митоз)
фактор роста кератиноцитов – FGF7 – в фибробластах, подстилающих эпидермис- контроль делений клеток в базальном слое

По Гилберт, 2010

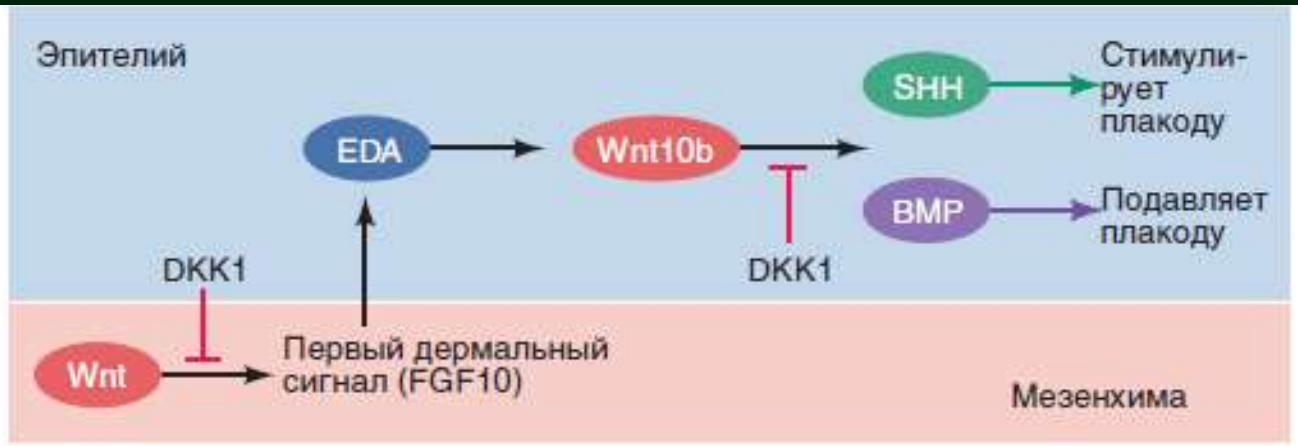
кожный покров: эпидермис+дерма

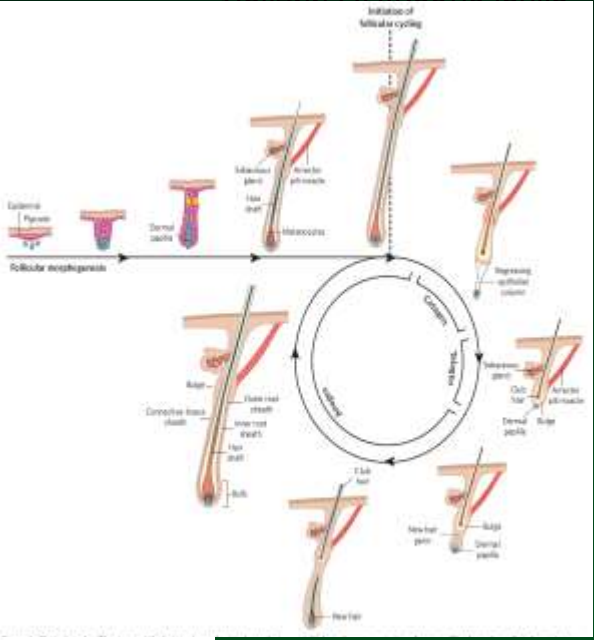


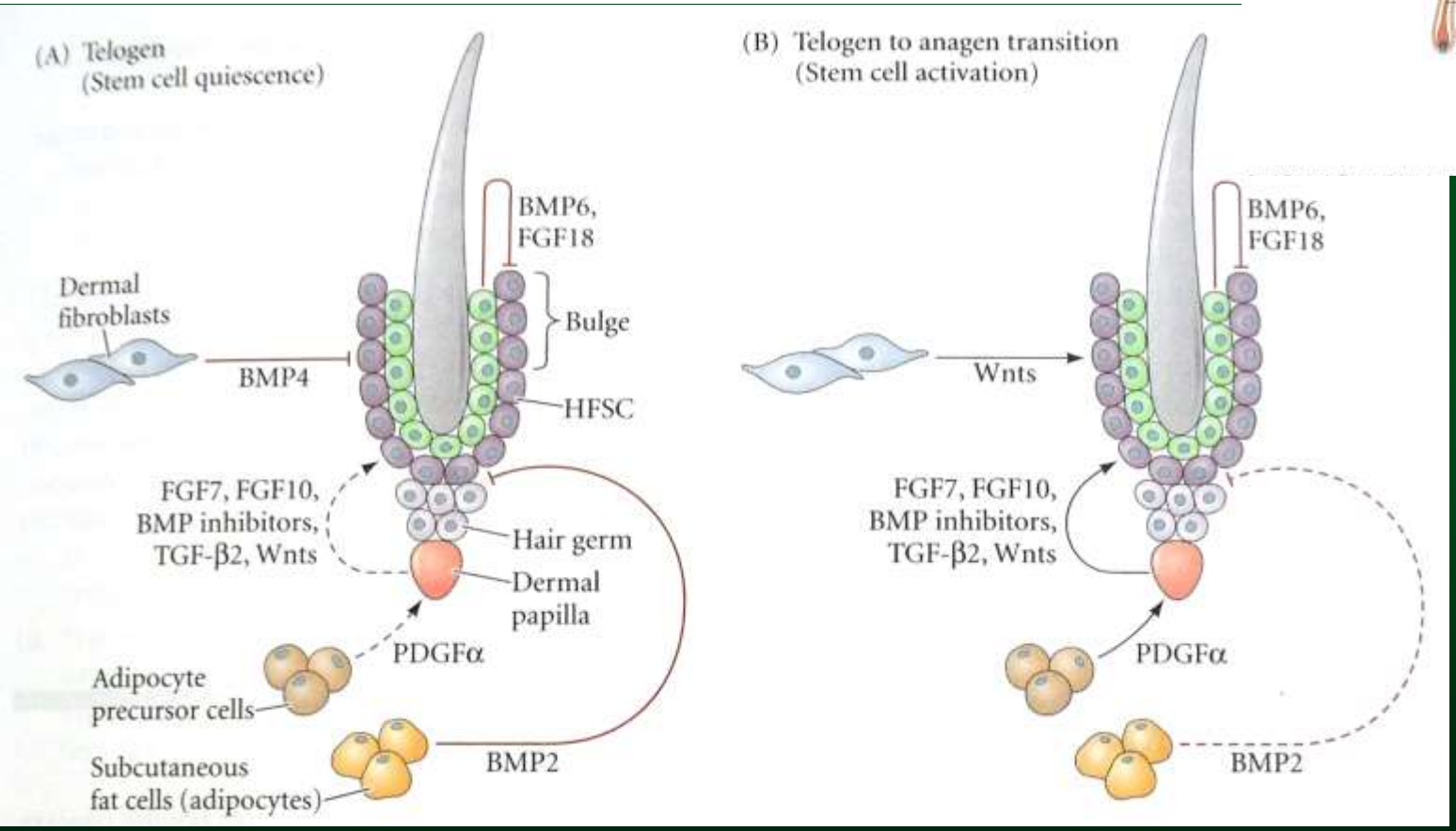




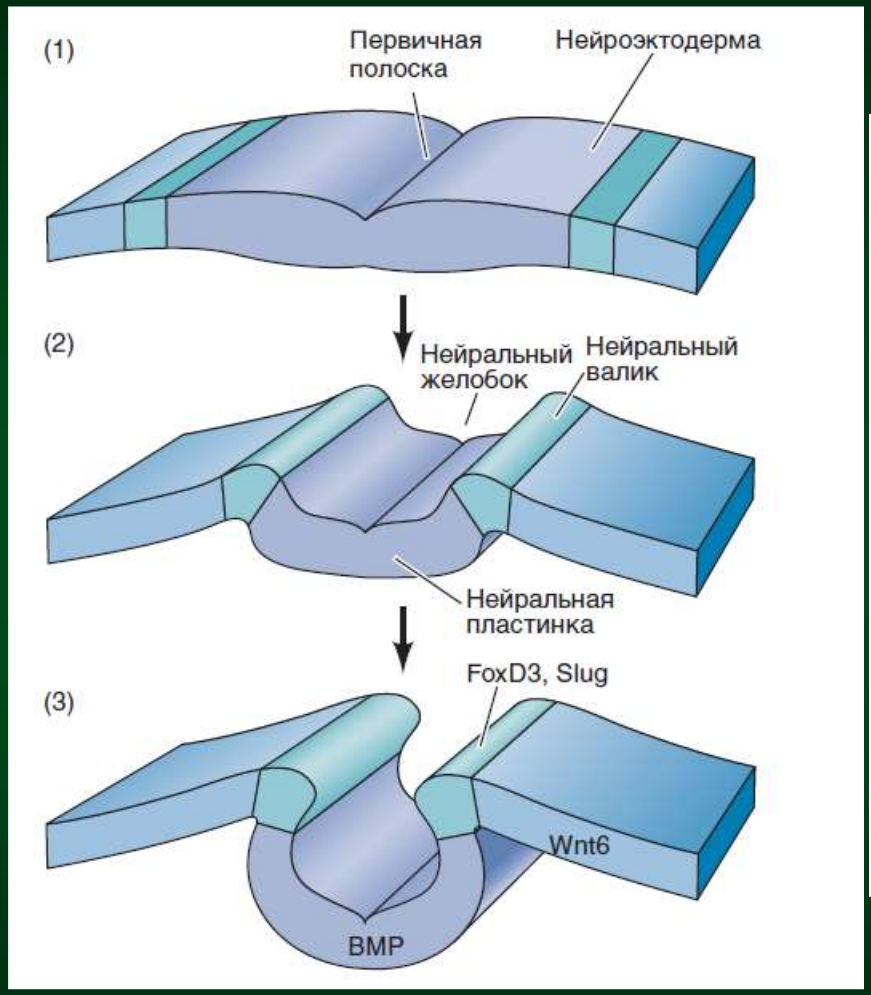
(Д)

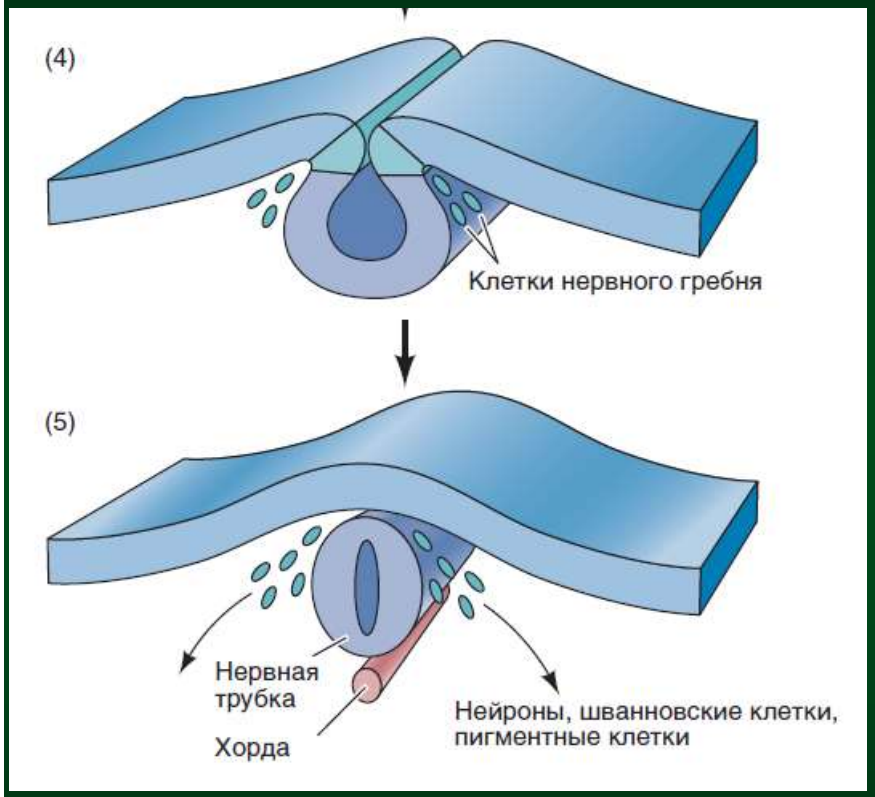

Эпителий
SHH
Стимули-
рует
плакоду
EDA
Wnt10b
BMP
Подавляет
плакоду
DKK1
DKK1
Wnt
Первый дермальный
сигнал (FGF10)
Мезенхима




(A) Telogen
(Stem cell quiescence)
BMP6,
FGF18
Dermal
fibroblasts
Bulge
BMP4
HFSC
FGF7, FGF10,
BMP inhibitors,
TGF-β2, Wnts
Hair germ
Dermal
papilla
PDGFα
Adipocyte
precursor cells
Subcutaneous
fat cells (adipocytes)
BMP2
(B) Telogen to anagen transition
(Stem cell activation)
BMP6,
FGF18
Wnts
FGF7, FGF10,
BMP inhibitors,
TGF-β2, Wnts
PDGFα
BMP2

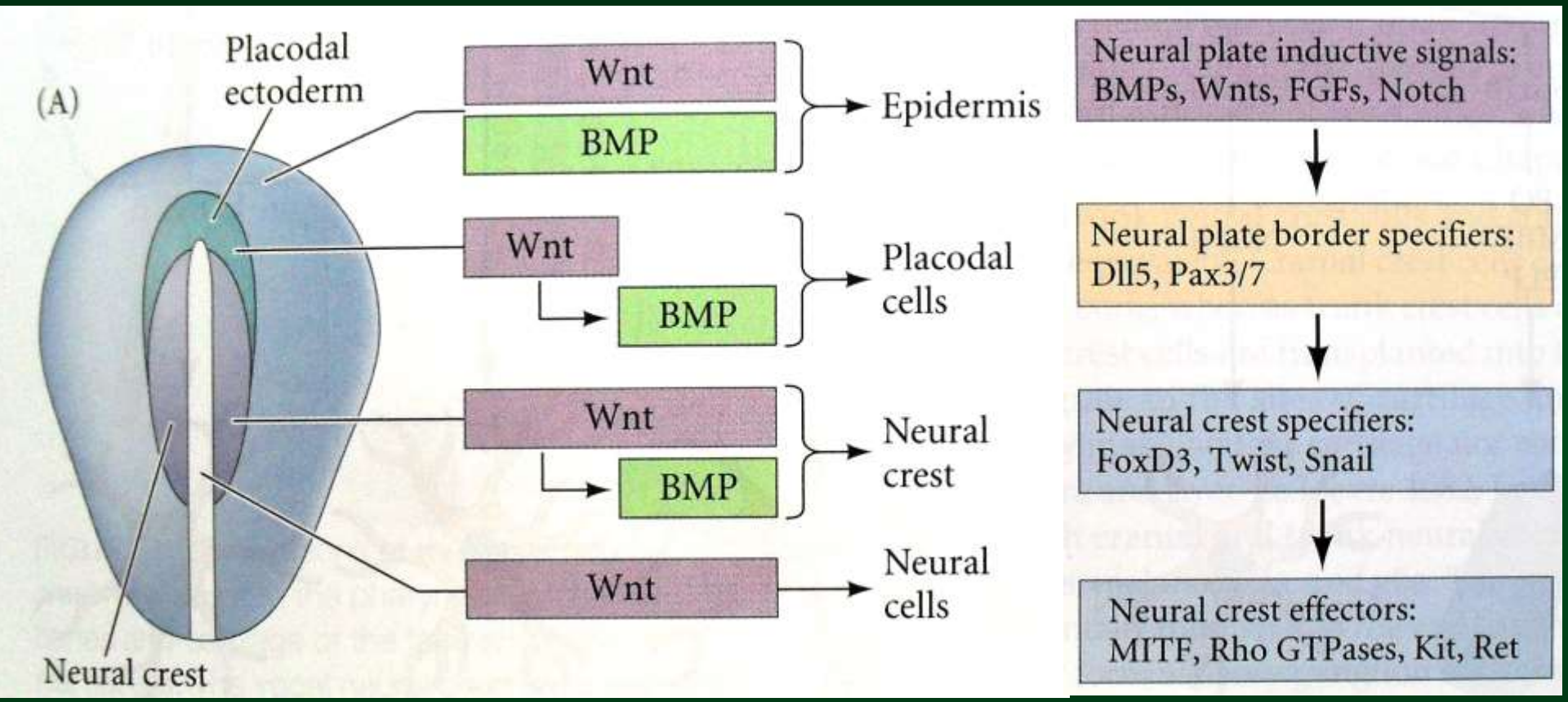
Клетки нервного гребня



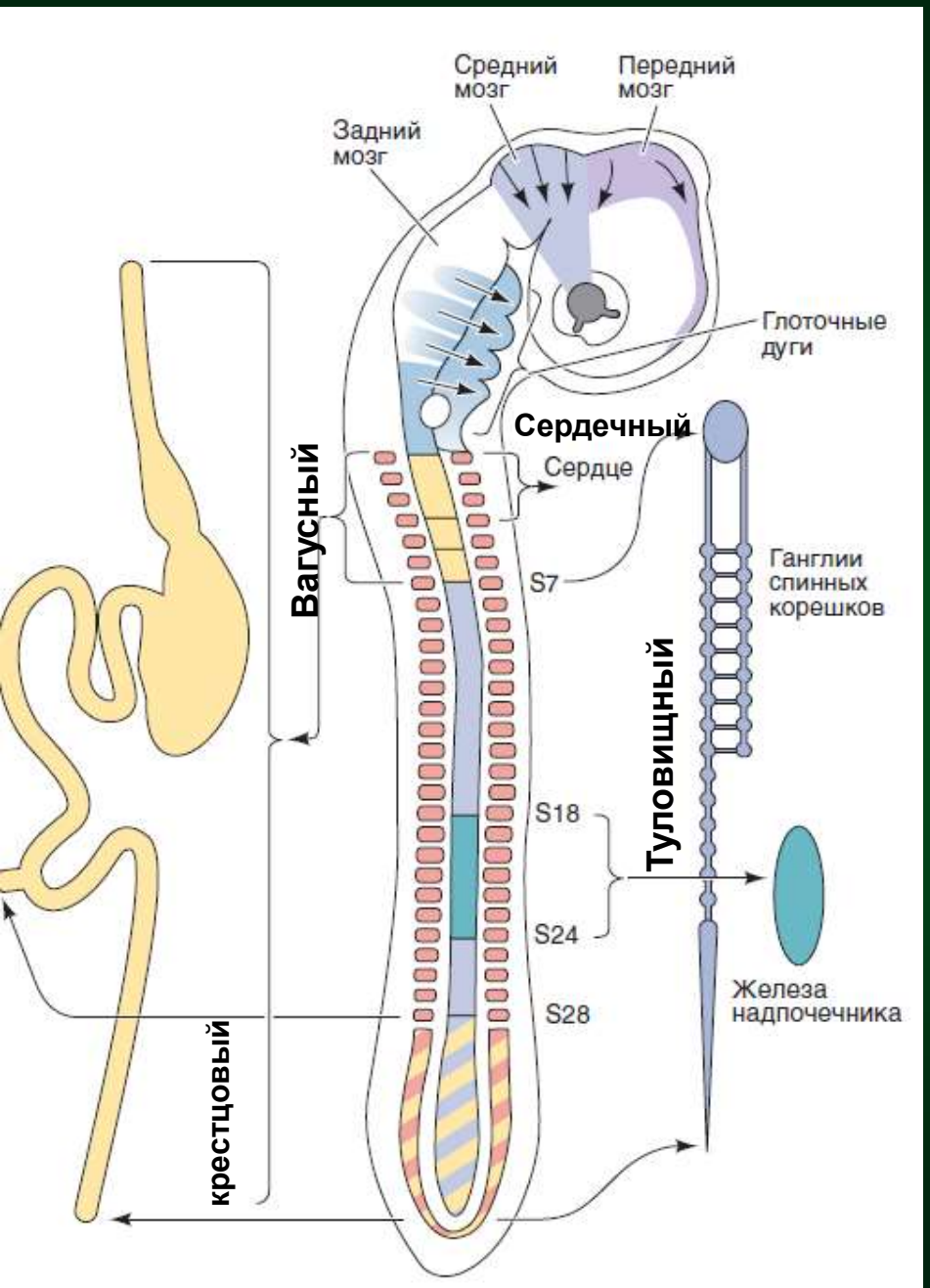


По Гилберт, 2010

Клетки нервного гребня



регионализация нервного гребня (на примере курицы)



четыре основных частично перекрывающихся отдела

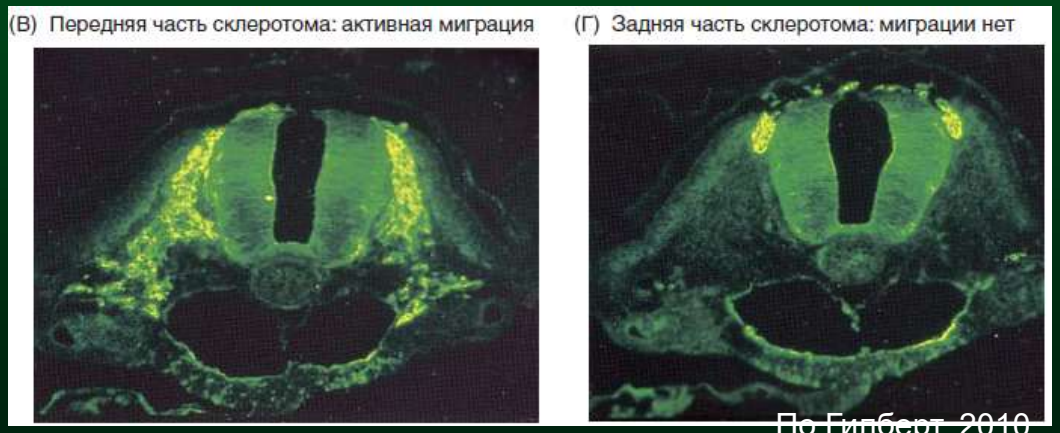
- **Черепной** (**головной**): клетки дают черепно-лицевую мезенхиму, дифференцирующуюся в хрящ, кость, нейроны черепа, глию и соединительную ткань лица, входят в глоточные (жаберные) дуги и карманы, давая клетки тимуса, одонтобласты зубных зачатков и кости среднего уха и челюсти
- **Туловищный отдел**: клетки дадут **ганглии дорсальных корешков**, сформируют симпатические ганглии, хромаффинную ткань надпочечников и нервные скопления вокруг аорты, **меланоциты**
- **Вагусный** (шейный) **и крестцовый отделы**, клетки дают **парасимпатические ганглии** кишки
- **Сердечный отдел**: меланоциты, нейроны, хрящ и соединительную ткань (третьей, четвертой и шестой глоточных дуг), вся мышечно-соединительная ткань, стенки крупных артерий, отходящих от сердца, клетки участвует в образовании перегородки, отделяющей легочное кровообращение от аорты.

Пути миграции клеток нервного гребня туловищного отдела

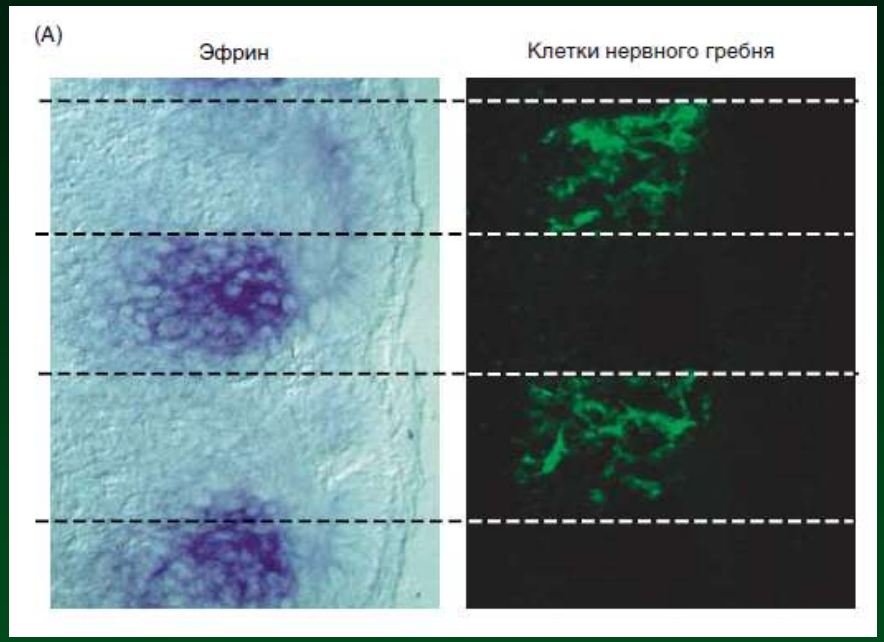
(А)

Эпидермис
Нервная трубка
Дермамиотом
Склеротом
Хорда
Аорта
Голова
Хвост
Задн.
Пер.
Сомит
Путь 2, по которому клетки мигрируют дорсолатерально между эпидермисом и дермой
Путь I, по которому клетки мигрируют вентрально через переднюю часть склеротома

- BMP7 активирует Slug, Rho – заставляют выселяться (в т.ч. изменение цитоскелета;
- фибронектин и пр. – рельсы;
- интегрин начинает синтезироваться в клетках нервного гребня;

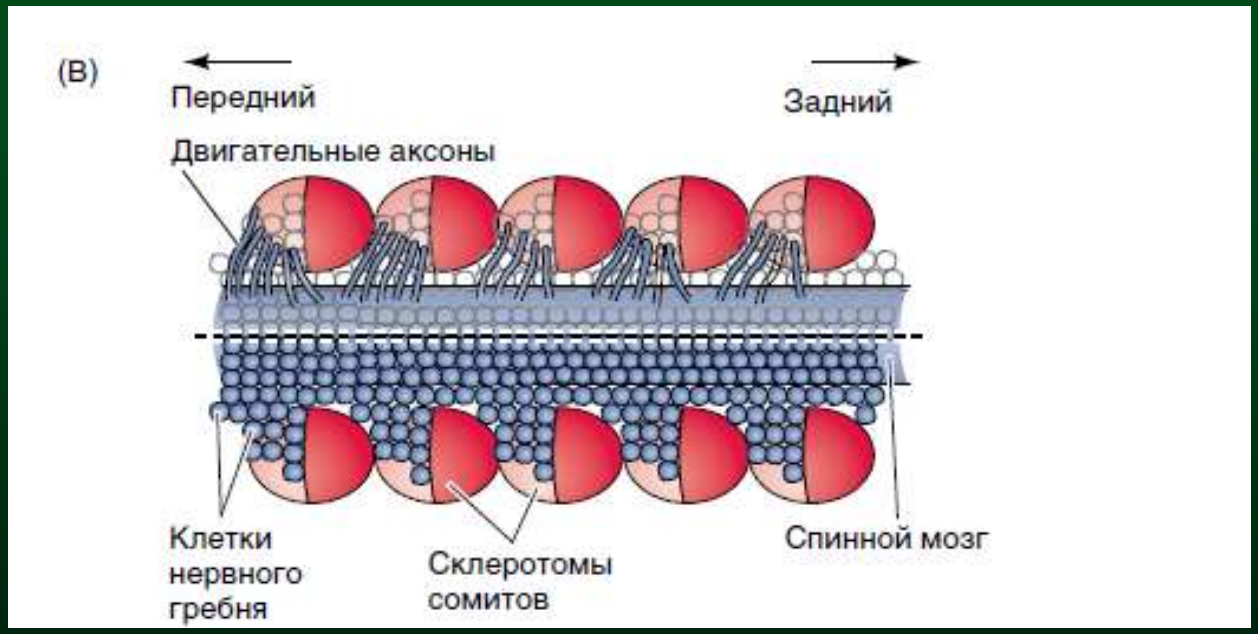


По Гилберт, 2010



- **эфриновые белки** начинают синтезироваться в заднем отделе каждого склеротома – ограничивают миграцию клеток нервного гребня и ограничивают расположение двигательных нейронов

Фактор стволовых клеток Steel и рецептор Kit (RTK-Ras сигналинг) обеспечивают поддержание пролиферации



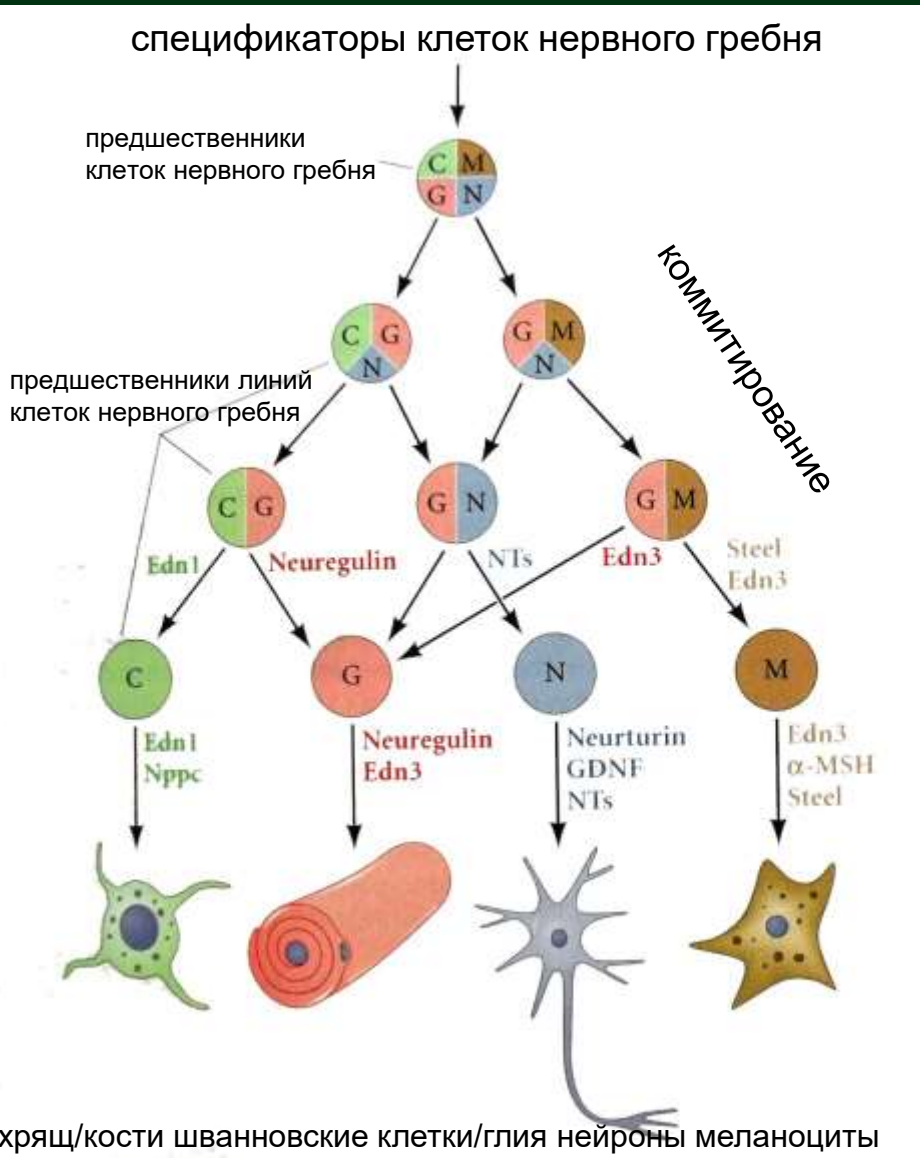
По Гилберт, 2010

Сегрегация линий клеток нервного гребня

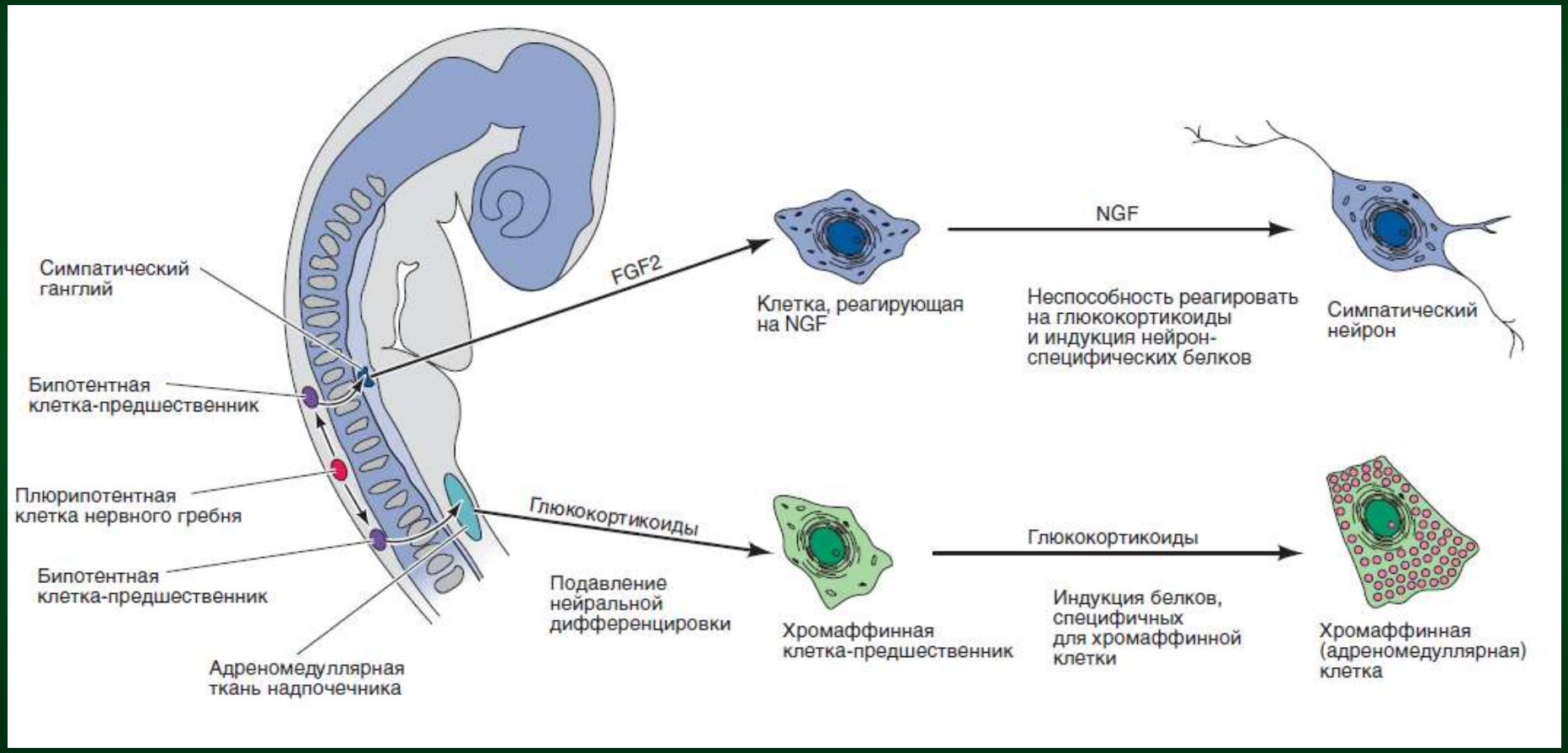
Таблица 13.1 Некоторые производные нервного гребня

Производные	Тип клетки или структуры — производных нервного гребня
Периферическая нервная система	Нейроны, в том числе чувствительные ганглии, симпатические и парасимпатические ганглии и сплетения Нейроглиальные клетки Шванновские клетки
Эндокринные и параэндокринные производные	Хромаффинная ткань надпочечников Клетки, секретирующие кальцитонин Клетки каротидного тела типа 1
Пигментные клетки	Пигментные клетки эпидермиса
Хрящ и кости лица	Соединительная ткань Хрящ и кости лица и переднего отдела нижней челюсти
Эндотелий и строма роговицы	Зубные сосочки Дерма, гладкие мышцы и жировая ткань кожи головы и шеи Соединительная ткань слюнных и слезных желез, тимуса, щитовидной железы и гипофиза Соединительная ткань и гладкие мышцы артерий, происходящих от дуги аорты

По Гилберт, 2010



ПОЛИПОТЕНТНОСТЬ КЛЕТОК ТУЛОВИЩНОГО НЕРВНОГО ГРЕБНЯ



По Гилберт, 2010

СПЕЦИФИКАЦИЯ НЕЙРОНОВ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ АКСОНОВ

нейрогенез:

1. Индукция и паттернинг области формирования нейронов (нейрогенной области)
2. Рождение и миграция нейронов и глии
3. Спецификация судьбы клеток
4. Ориентирование конусов роста аксонов к специфическим мишеням
5. Формирование синаптических соединений
6. Связывание трофических факторов, обеспечивающих выживание и дифференцировку
7. Конкурентная перестройка функциональных синапсов
8. Синаптическая пластичность, длящаяся в течение жизни организма