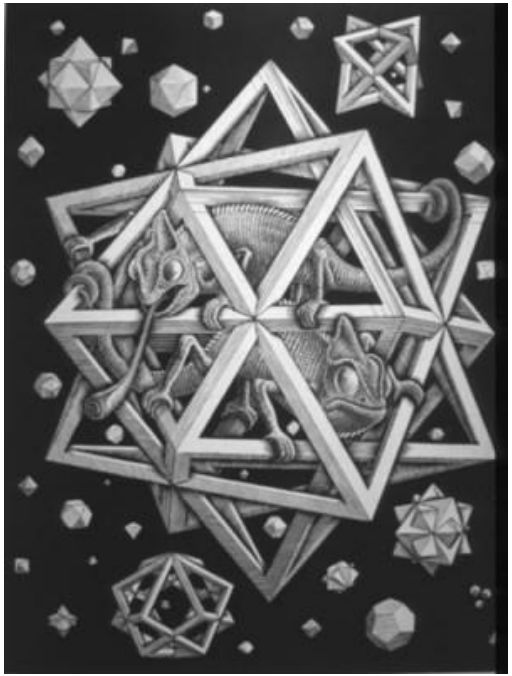


ЭВОЛЮЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ РАЗВИТИЯ

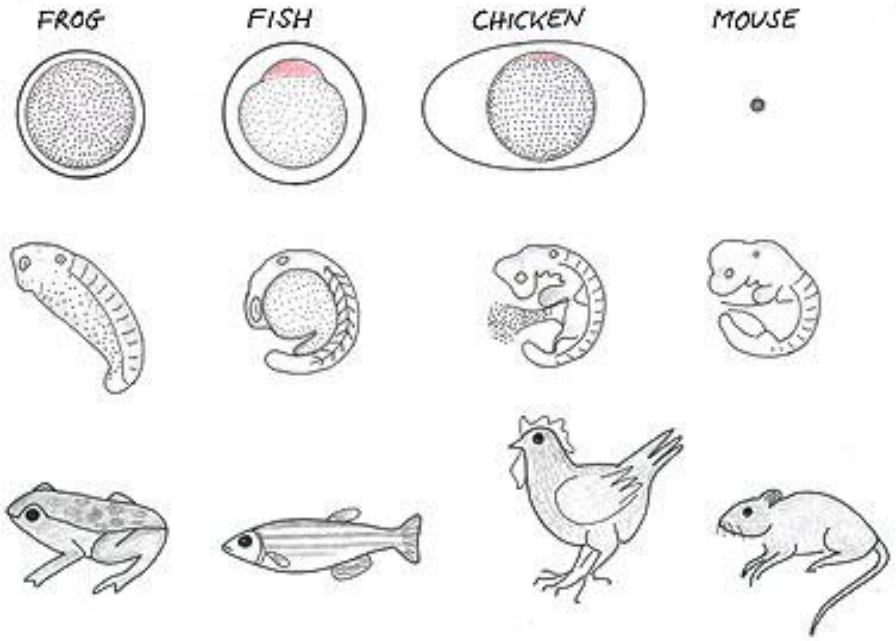
Тема 1

Введение и общие понятия

Эволюционная биология развития - область знаний, изучающая механизмы эволюции и возникшая из сочетания трех наук:

- Эмбриология
- Генетика
- Сравнительная анатомия (включая палеонтологию).

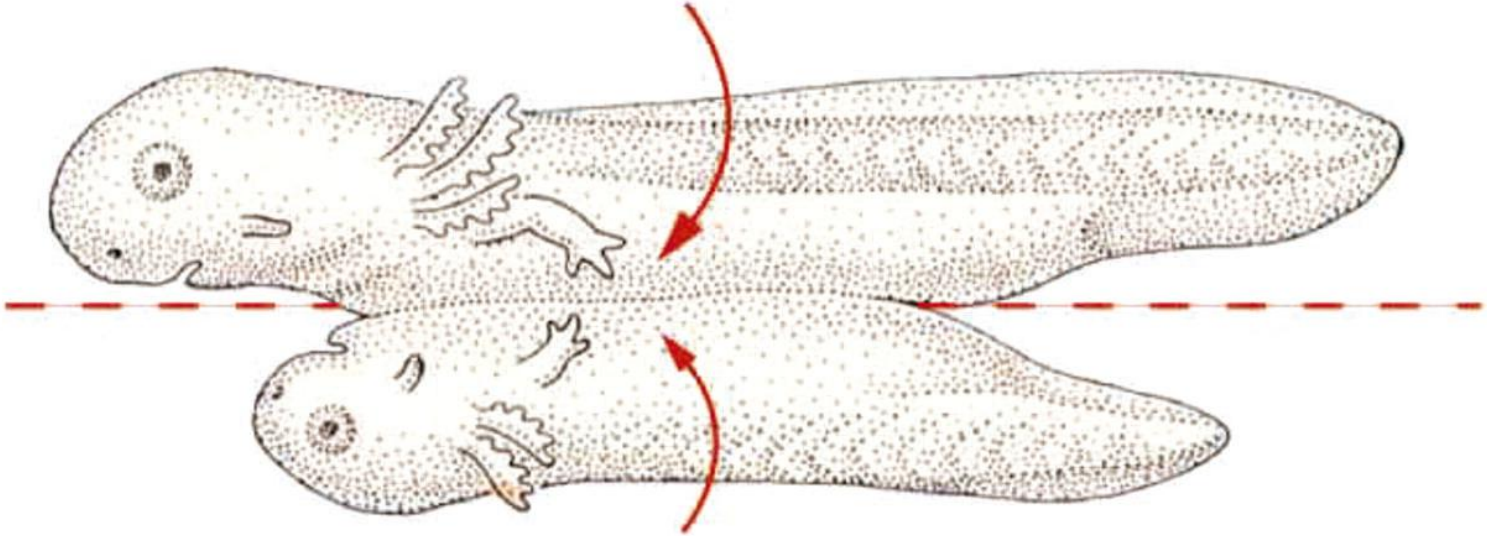
Подавляющее большинство современных работ по эволюционной биологии развития публикуется на английском языке, поэтому очень часто ее называют английским сокращением – **Evo Devo** (от evolutionary developmental biology).



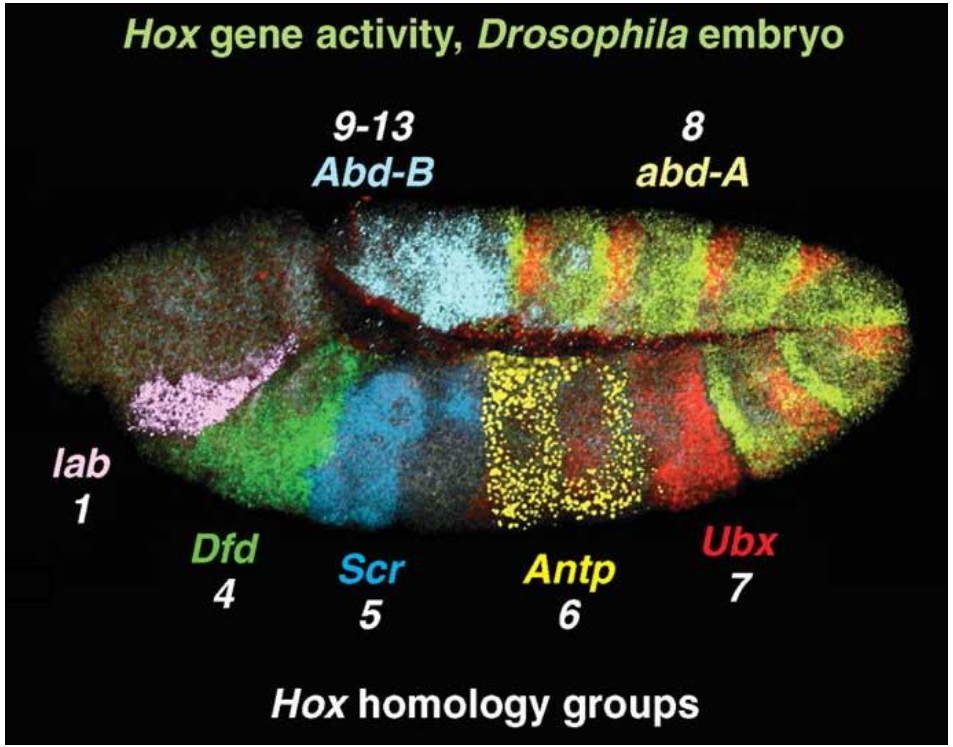
Термин “развитие” (development) в данном контексте обозначает только индивидуальное развитие, т.е. онтогенез.

Два подхода к развитию:

- Изучение судьбы и взаимодействия зачатков в развивающемся зародыше (подход **механики развития**).
- Изучение дифференциальной экспрессии генов (подход **генетики развития**). Пусть организм состоит из X клеток и имеет N генов. В каждый момент онтогенеза в каждой клетке какие-то гены экспрессируются, а какие-то нет. Описав экспрессию всех генов на всех стадиях, мы получим полный “портрет” организма.

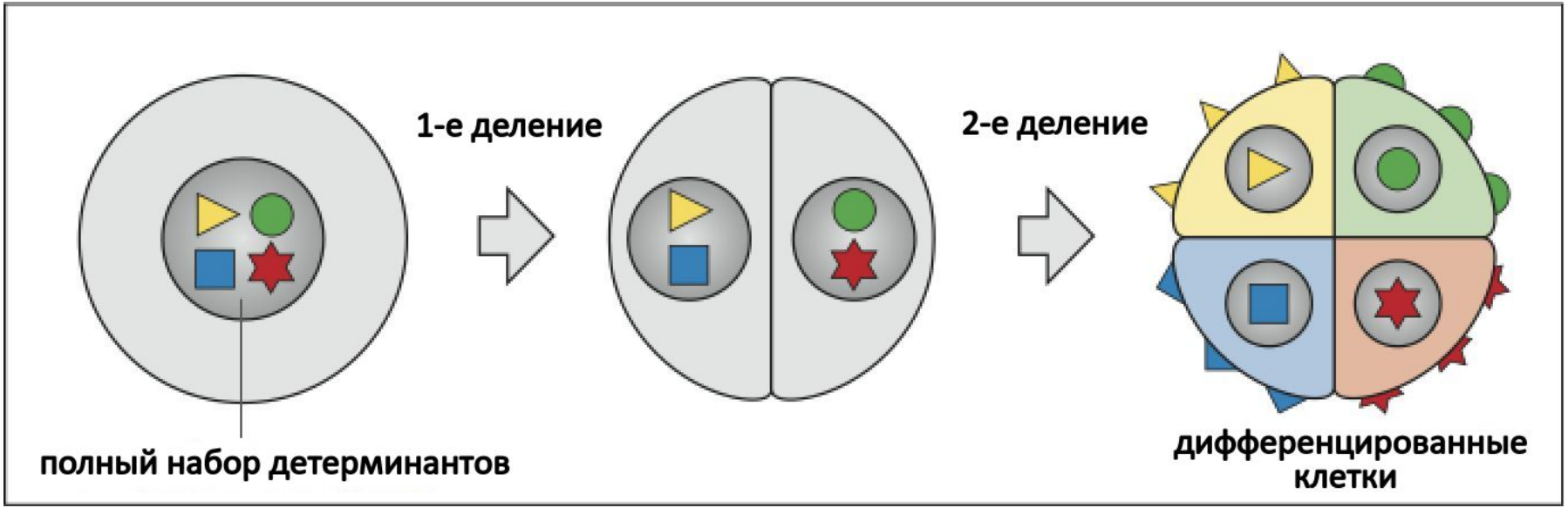


Пример первого подхода: пересадка зачатка хорды привела к появлению полного дополнительного комплекса осевых органов (Spemann, Mangold, 1924).

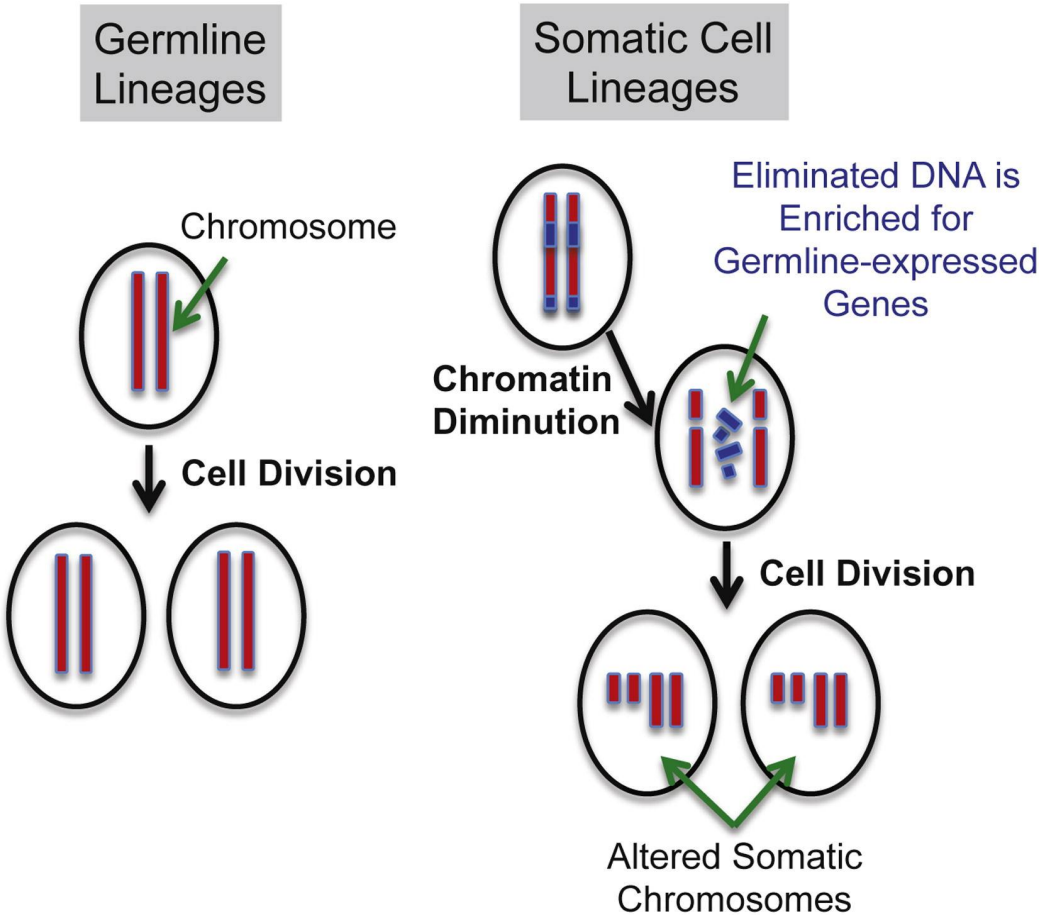


Пример второго подхода: области экспрессии семи генов семейства *Hox*, показанные в эмбрионе дрозофилы методом гибридизации in situ (Lemons, McGinnis, 2006).

Август Вейсман - создатель первой теории генетической регуляции развития (задолго до возникновения понятий “ген” и “генетика”).

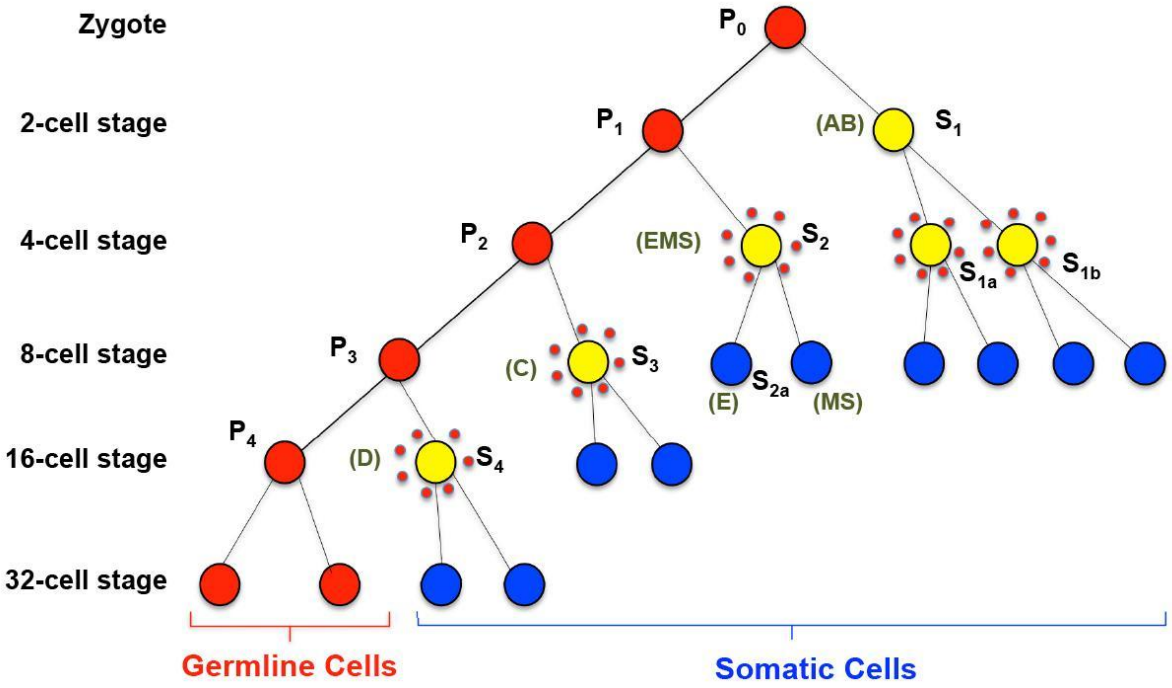


По Вейсману, клетки многоклеточного организма отличаются друг от друга набором ядерных детерминантов (= генов). Полный набор детерминантов сохраняют только предшественники половых клеток, в каждом типе дифференцированных соматических клеток набор свой, неполный.



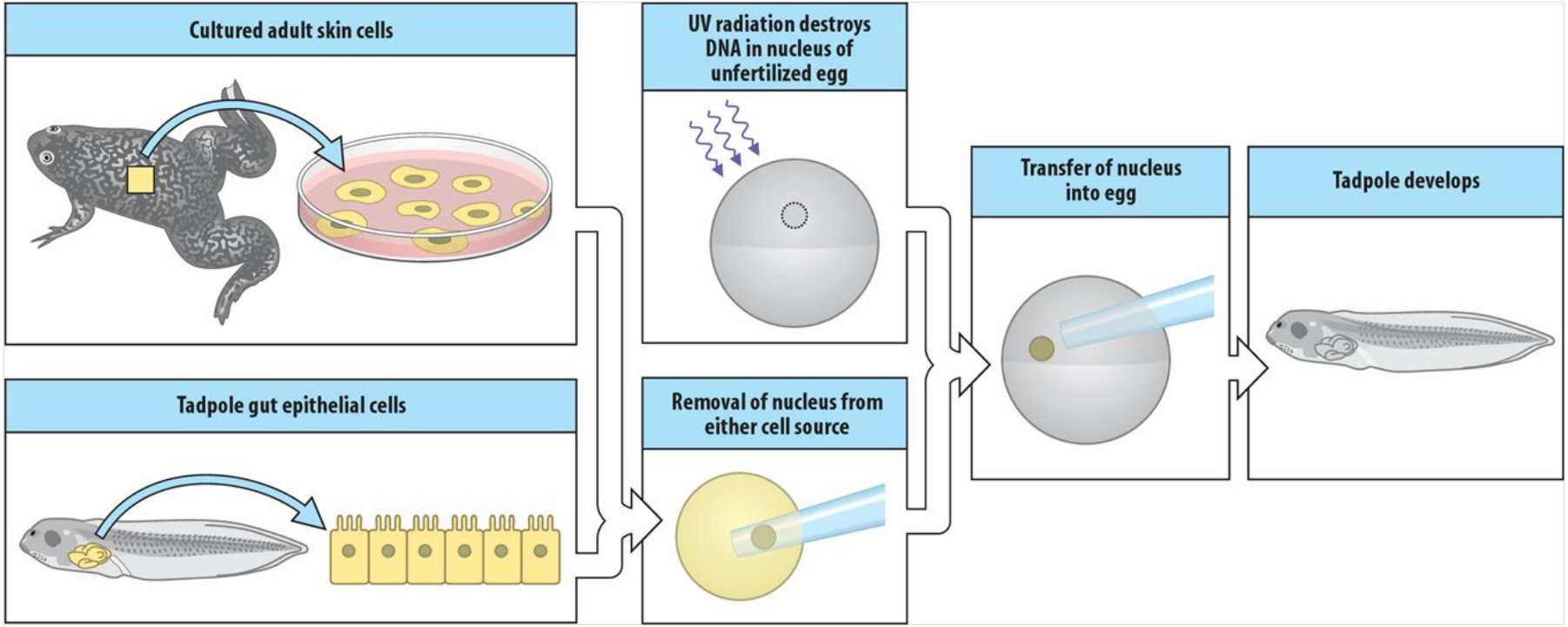
Такой механизм дифференцировки клеток вполне реален. Например, он встречается у нематод: на схеме - **диминуция хроматина** у аскариды, открытая еще в конце XIX века Теодором Бовери.

Рисунок самого Теодора Бовери: зародыш аскариды на стадии дробления. Видно, как в некоторых клетках частично разрушаются хромосомы.

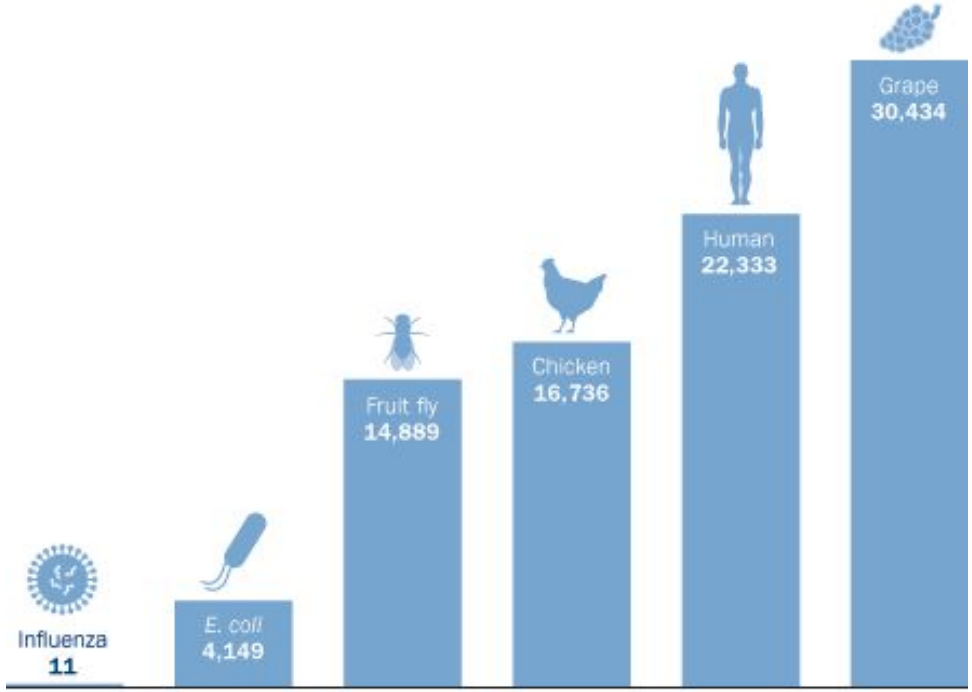


Карта развития аскариды. Красный - клетки зародышевого пути с полным геномом, желтый - пресоматические клетки, прошедшие диминуцию, синий - дифференцированные соматические клетки. У взрослой аскариды все клетки, кроме половых, имеют неполный геном.

Диминуция хроматина - достаточно распространенное (но не всеобщее!) явление. Кроме нематод, она описана у насекомых, ракообразных, клещей, миксин, миног, хрящевых рыб (Wang, Davis, 2014). Более того, диминуция есть у некоторых млекопитающих и птиц, например у длинноносого бандикута и у зебровой амадины.



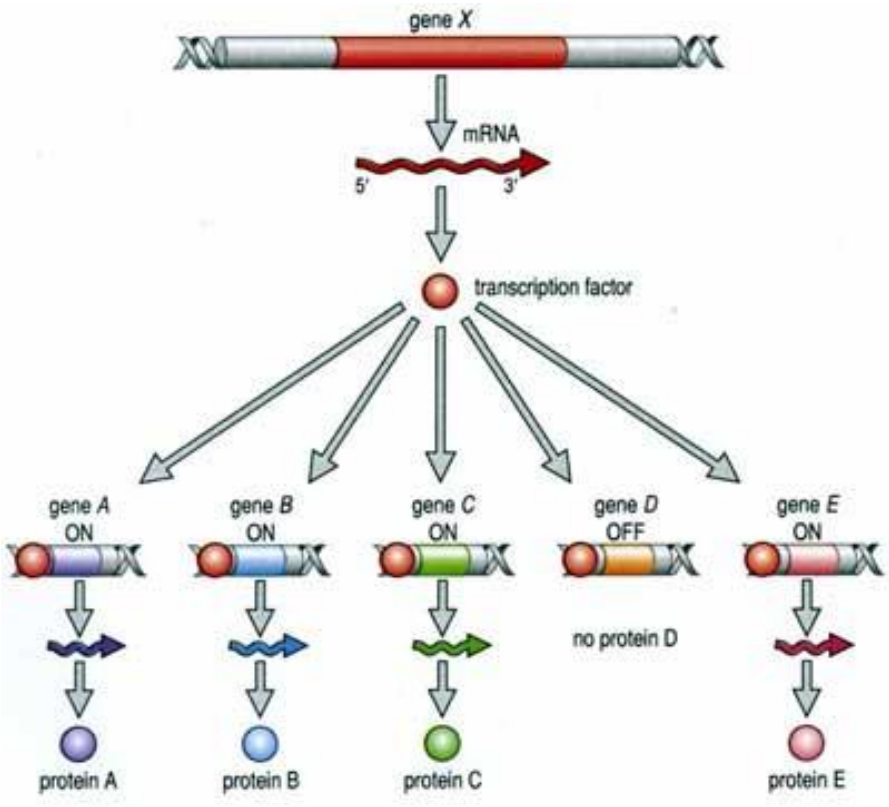
Тем не менее у большинства животных соматические клетки содержат тот же набор генов, что и половые (приведена схема опыта Джона Гёрдона, наглядно это показавшего). Тогда механизмом дифференцировки служит **дифференциальная экспрессия**.



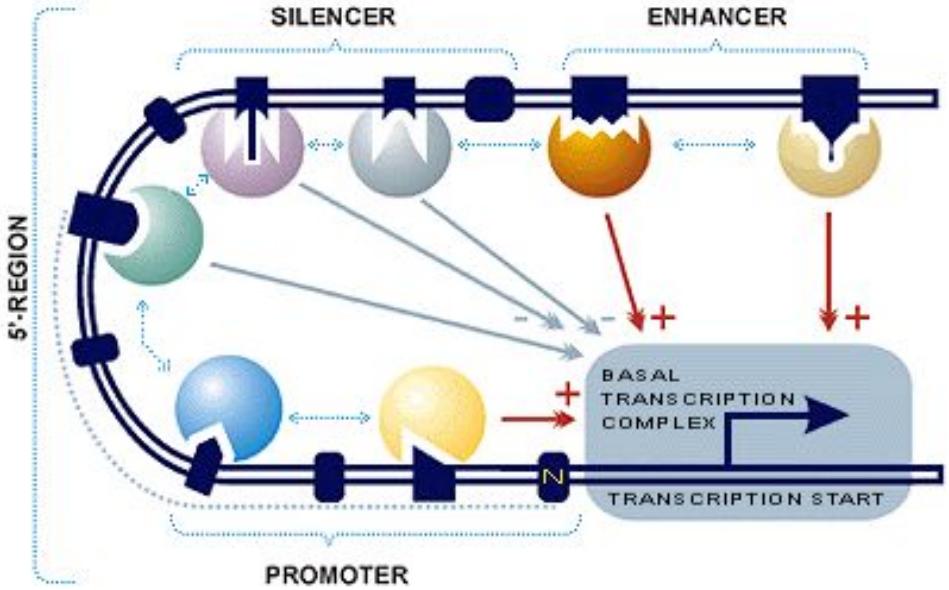
Типичное число генов многоклеточного животного - около 20 тысяч.
Какие из них особенно важны с точки зрения развития?

Характерные (но не всеобщие) свойства генов развития (developmental genes):

- Их области экспрессии часто охватывают целые отделы, сегменты или стороны тела.
- Они бывают очень эволюционно консервативны (например, не редкость гены такого рода, свойственные всем билатериям, всем многоклеточным животным или даже некоторым одноклеточным впридачу).
- Их продукты обычно являются **факторами транскрипции**.



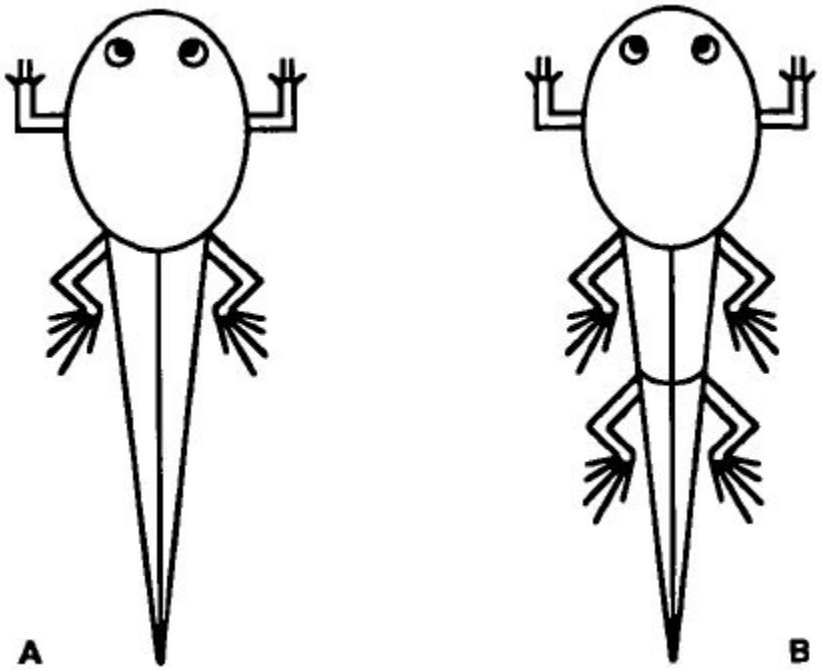
Под фактором транскрипции здесь понимается белок, который «умеет» включать (усиливать) или выключать (ослаблять) транскрипцию других генов, специфически связываясь с ДНК. На картинке белок - продукт гена X является фактором транскрипции для генов A, B, C, D и E, причем экспрессию четырех генов из пяти он включает, а экспрессию гена D выключает. Белки A, B, C, D и E тоже могут быть факторами транскрипции. Причем какие-то из них могут влиять и на экспрессию гена X - это называется обратная связь. Так образуются **генные сети**.



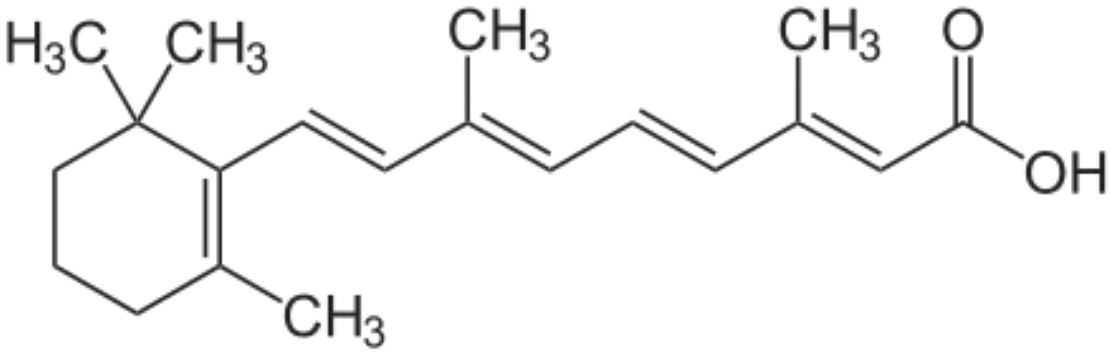
Белки, которые связываются с энхансером и сайленсером - это и есть факторы транскрипции. Любой фактор транскрипции имеет **ДНК-связывающий домен** - участок, специфически узнающий ДНК (в чем-то подобно активному центру фермента).

Довольно часто проявлением мутаций генов развития служит **гомеозис** (букв. «уподобление») - тип изменчивости, при котором один сегментарный элемент превращается в другой.
Примеры: превращение антенны насекомого в ногу, стебельчатого глаза ракообразного в антенну, тычинки цветка в лепесток.
Частный случай гомеозиса - изменение числа повторяющихся органов: лишние пальцы, ребра, соски, лишняя пара яйцеводов.
Понятие «гомеозис» ввел в 1894 году Уильям Бэтсон, великий английский биолог, автор термина «генетика» и многих генетических понятий. Отметим, что термин «генетика» Бэтсон предложил только в 1905 году. И действительно, гомеозис - не исключительно генетическое явление.

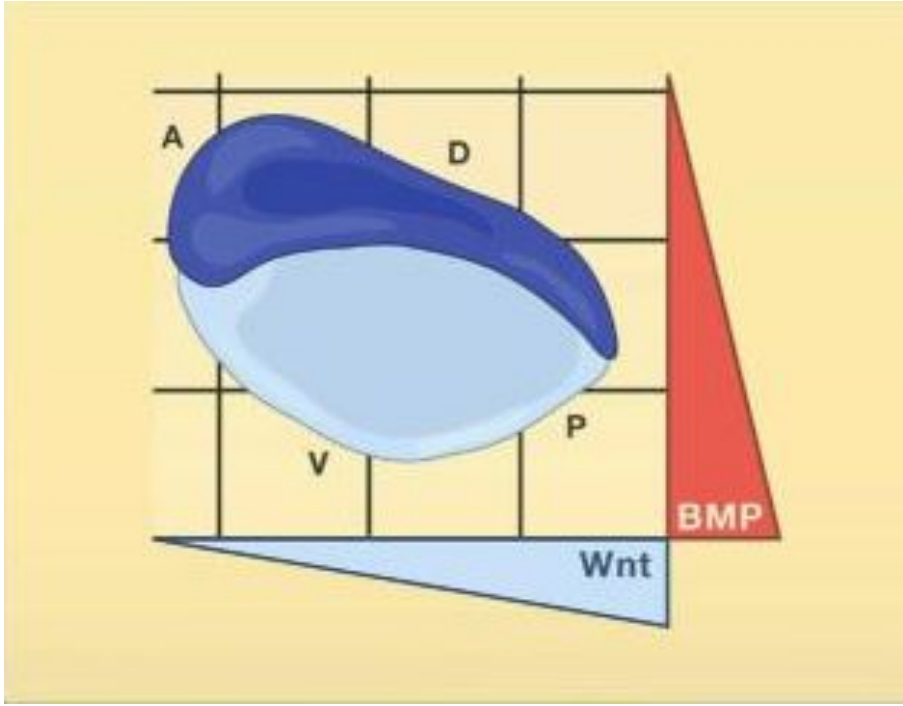
Уильям Бэтсон (1861-1925). Слева - парадный портрет, справа - карикатура: Бэтсон изучает изменчивость дятлов.



Пример гомеозиса: химическое воздействие на регенерирующий после ампутации хвост головастика вызвало избыточную экспрессию одного из генов влияющих на развитие, в результате чего образовалась дополнительная пара конечностей (Muller, Wagner, 1996). Обратим внимание, что мутации, т.е. изменения собственно гена, тут не произошло.



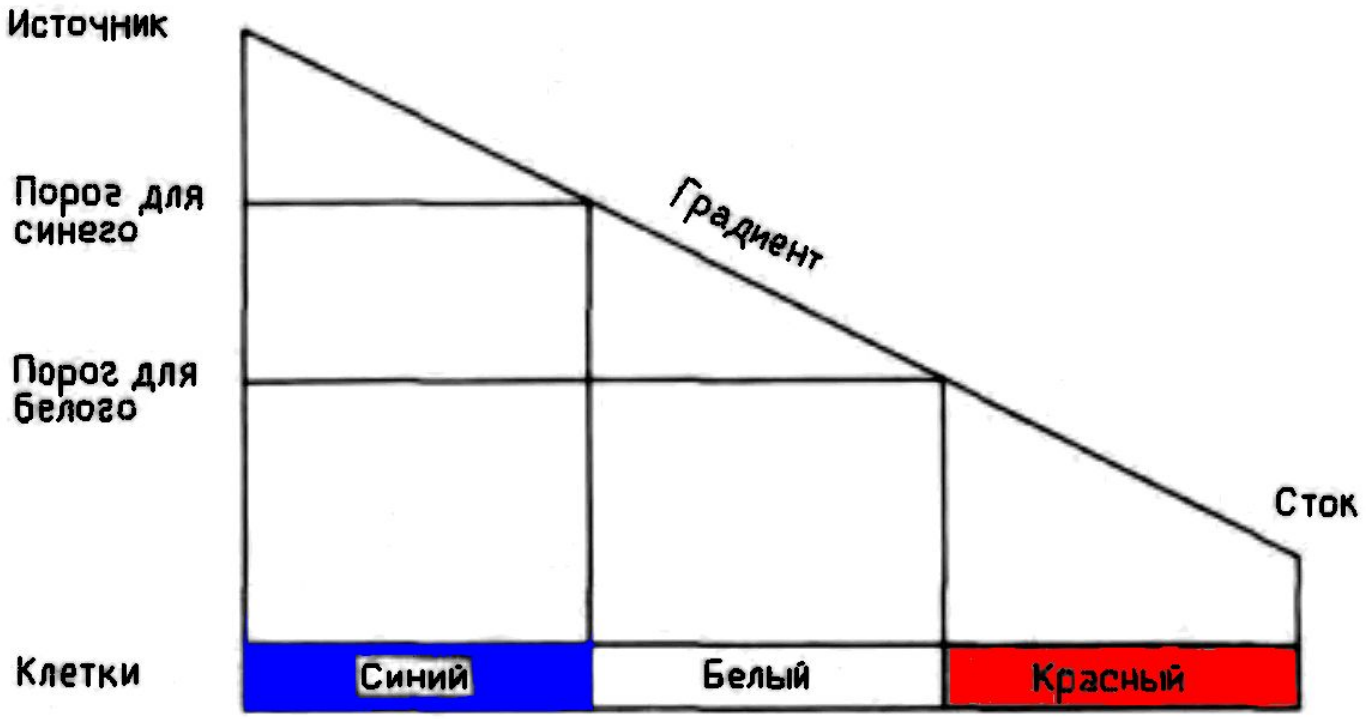
Ретиноевая кислота - вещество, использованное в опыте Мюллера и Вагнера. Это пример **морфогена** - сигнального вещества, способного включать/выключать экспрессию генов или каким-то другом способом менять судьбу клеток в ходе развития.



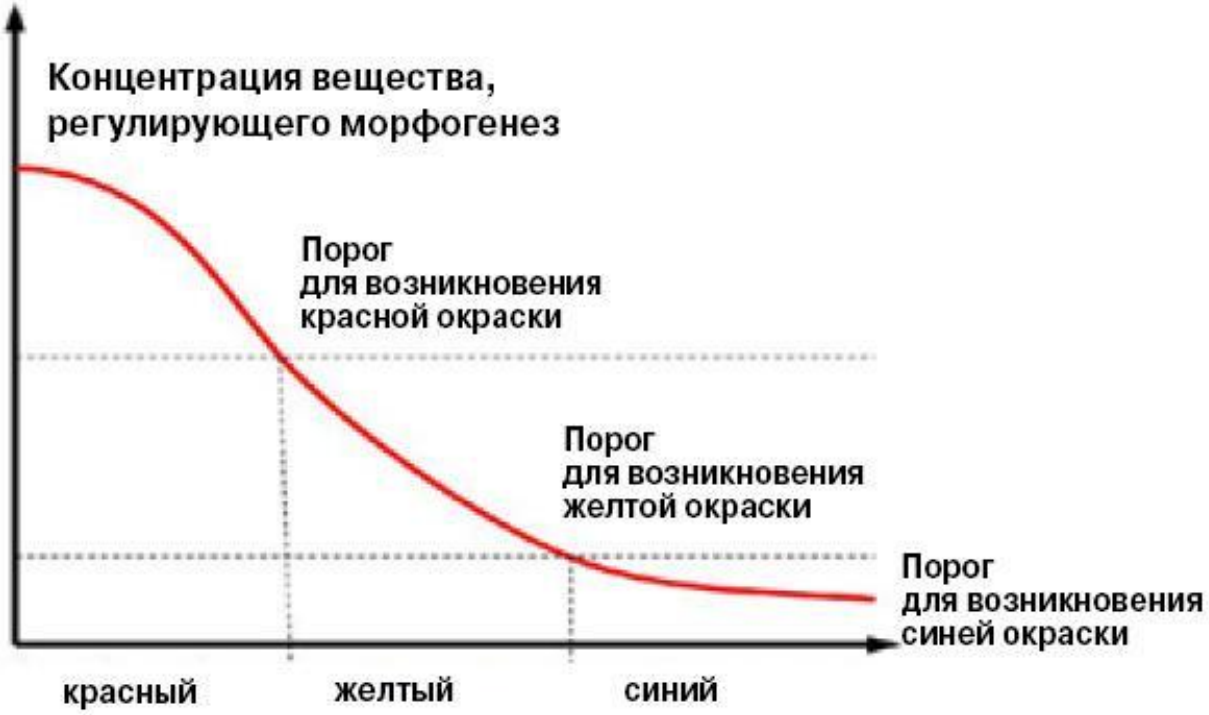
В организме часто возникает **градиент концентрации** морфогена, т.е. ее направленное изменение. Например, BMP и Wnt - сигнальные белки, градиенты концентрации которых обеспечивают дорсо-вентральную и передне-заднюю полярности зародыша лягушки (нарисован в декартовых координатах; De Robertis, 2008). В области высокой концентрации BMP невозможно формирование нервной трубки, в области высокой концентрации Wnt - формирование переднего мозга и сердца (Yamaguchi, 2001).

Рассмотрим модель, в которой:

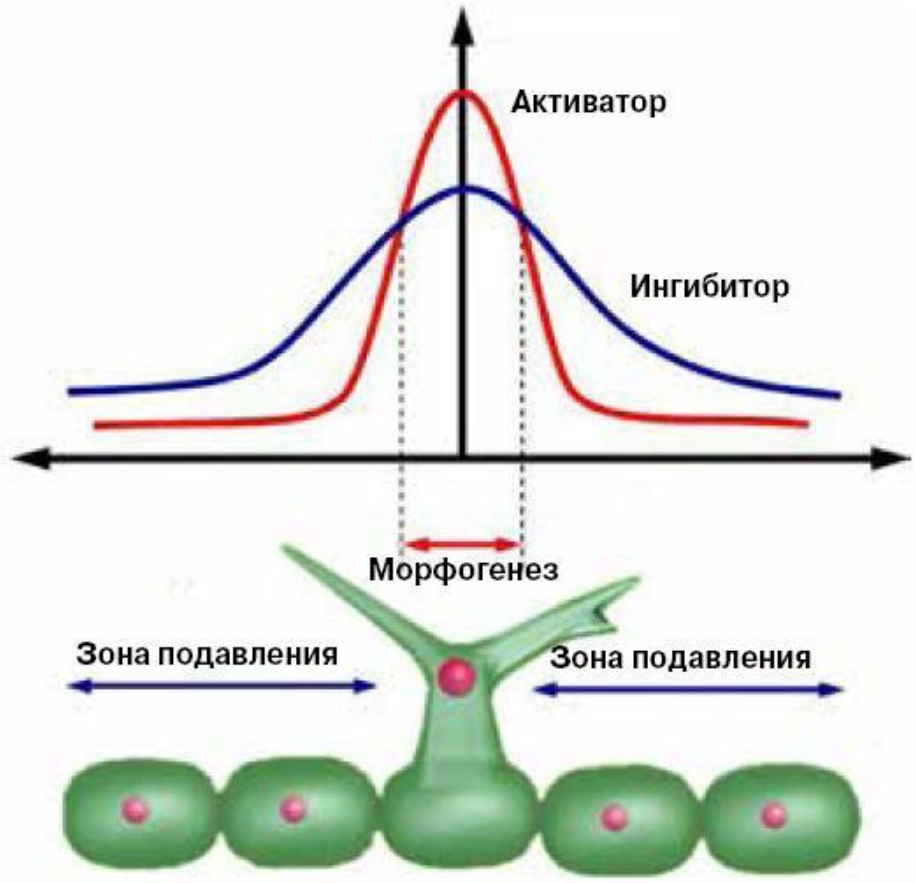
- Концентрация вещества-морфогена линейно растет вдоль тела животного.
- Есть гены А и Б, экспрессия которых включается при некоторой пороговой концентрации морфогена.
- Порог для А ниже, чем для Б.
- Очевидно, тело разделится на три зоны с разными типами клеток: зона «ни А, ни Б», зона «А» и зона «А + Б».
- Если обозначить эти зоны цветами, получится картинка, похожая на французский флаг.
- Придумавший эту модель Льюис Волперт так ее и назвал: **модель французского флага**.



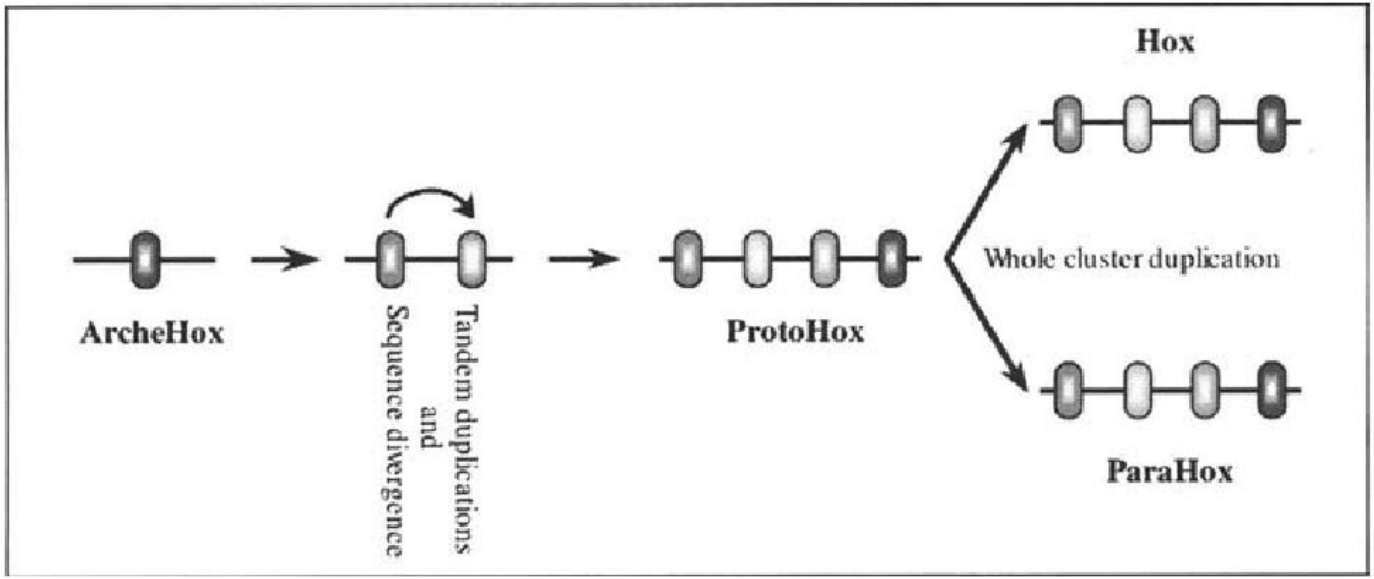
Модель французского флага (Гилберт, 1995).



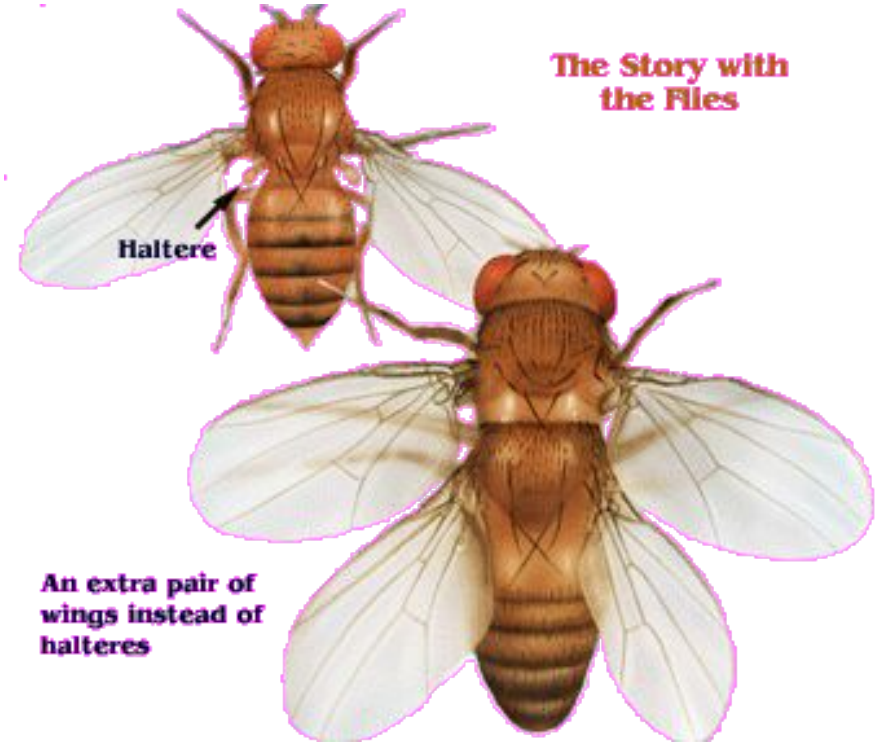
Позиционная информация - комплекс физико-химических факторов, действующих на клетку, зависящих от ее положения и определяющих ее судьбу. Модель французского флага - простейший возможный вариант позиционной информации, с монотонным градиентом единственного морфогена.



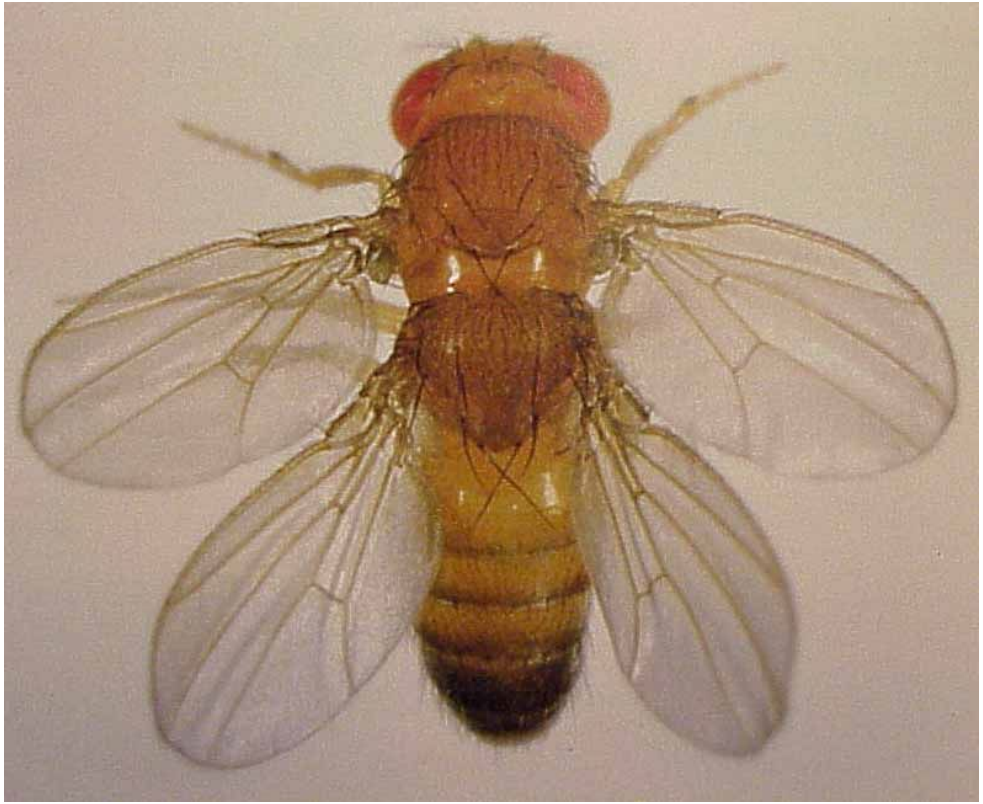
Более сложный вариант позиционной информации: формирование волоска на листе растения. Морфоген-активатор (обычно ауксин) стимулирует рост волоска, морфоген-ингибитор запрещает соседним клеткам отращивать волоски. Градиентов два, и они не монотонны.



Гены развития часто группируются в семейства. **Семейство генов** - это группа генов, происходящих от одного гена-предшественника в результате серии дупликаций. Здесь показано происхождение двух семейств: Hox и ParaHox (Ferrier, 2004).

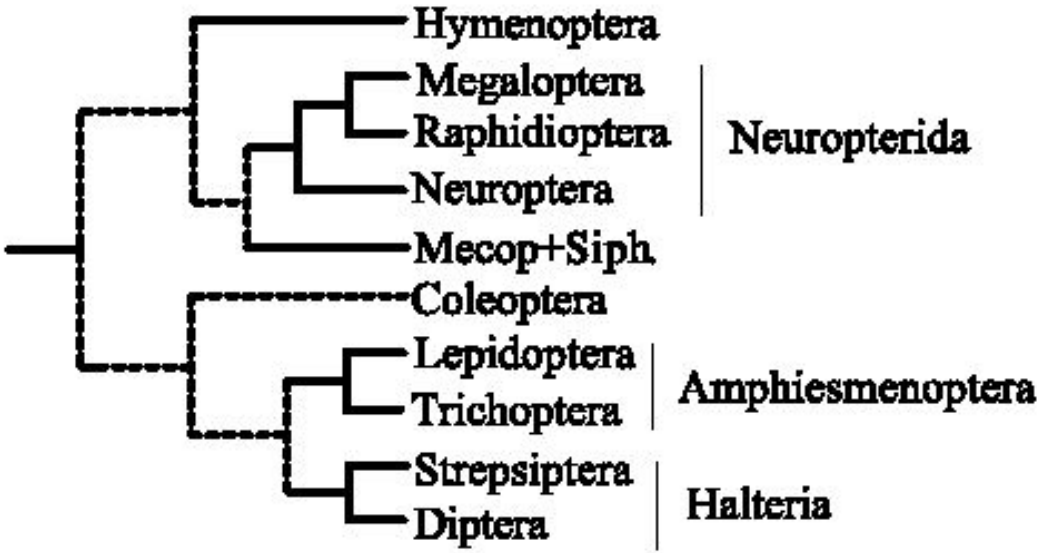


Еще один пример гомеозиса: мутация bithorax, превращающая третий грудной сегмент дрозофилы во второй (T3→T2). Получается муха с двумя вторыми грудными сегментами и четырьмя крыльями. Существует также мутация contrabithorax, наоборот, превращающая второй грудной сегмент в третий (T3→T2). В этом случае получается муха с четырьмя жужжальцами и без крыльев.

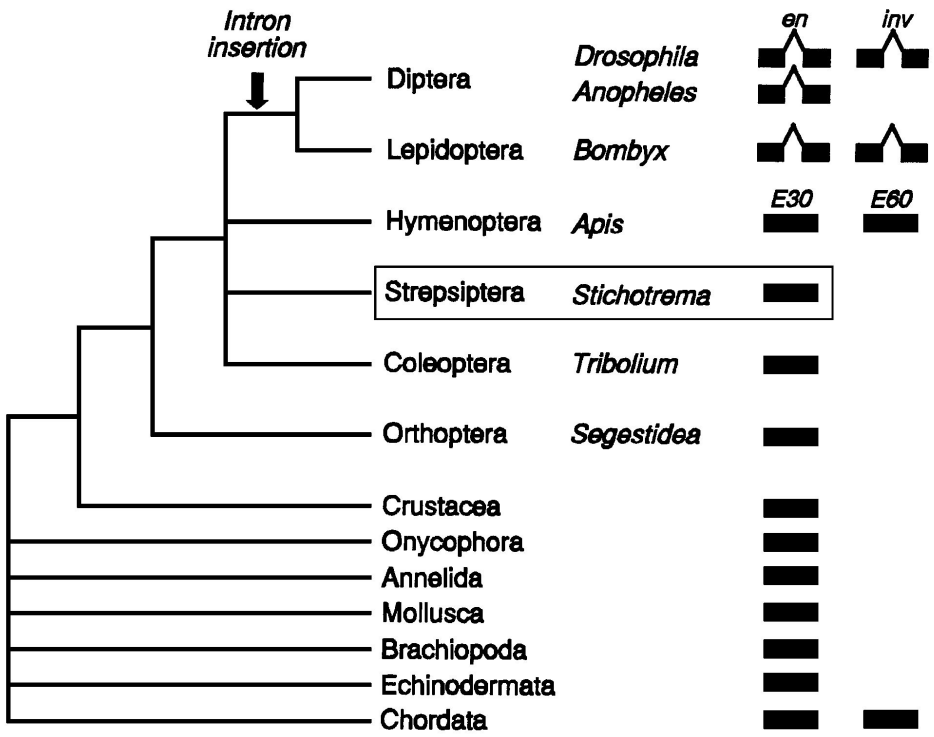


При отсутствии в области будущего сегмента T3 продукта определенного гена (он называется Ubx) вместо сегмента T3 развивается сегмент T2. В данном случае это своего рода состояние по умолчанию (default state).

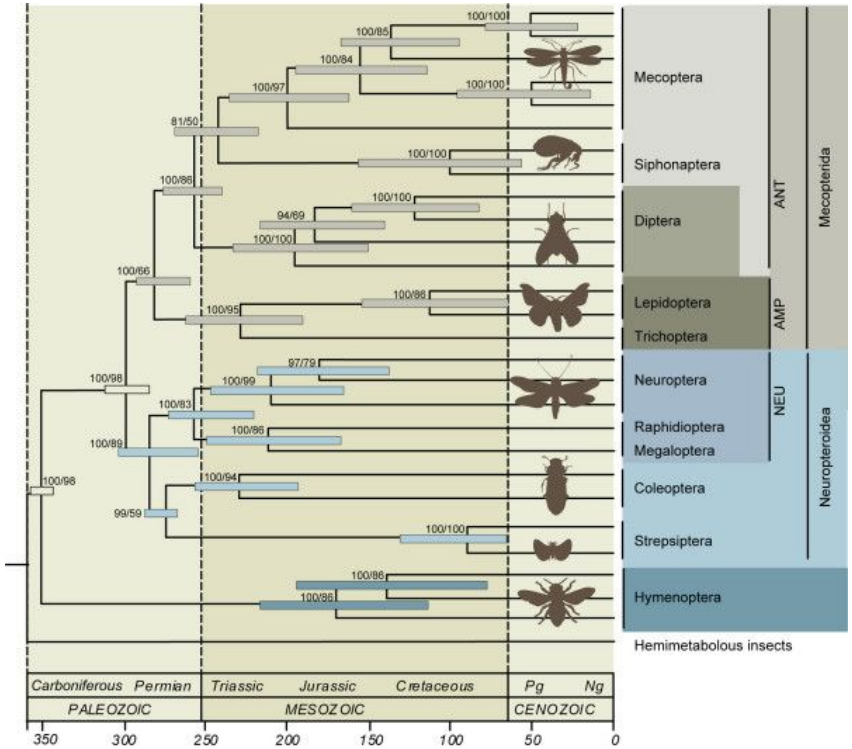
Не кроется ли здесь механизм резких эволюционных изменений? Веерокрылые - отряд насекомых, у которых на 2-м грудном сегменте находятся жужжальца, а на 3-м крылья. Есть гипотеза, что веерокрылые произошли от двукрылых в результате гомеозисной мутации, поменявшей 2-й и 3-й грудной сегменты местами.



Молекулярная филогения, поддерживающая объединение двукрылых и веерокрылых в группу Halteria (Whiting, 2001).



Молекулярная филогения, отвергающая гипотезу Halteria (Rokas et al., 1999). Здесь ближайшими родственниками двукрылых оказываются бабочки.

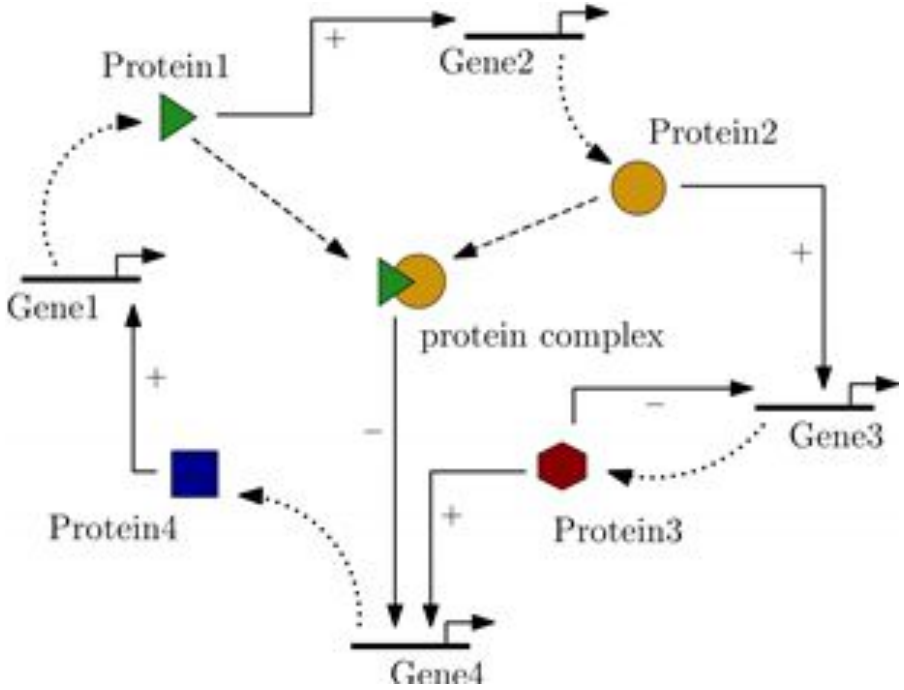


Еще одна молекулярная филогения, на которой веерокрылые оказываются родственниками жуков (Wiegmann et al., 2009).

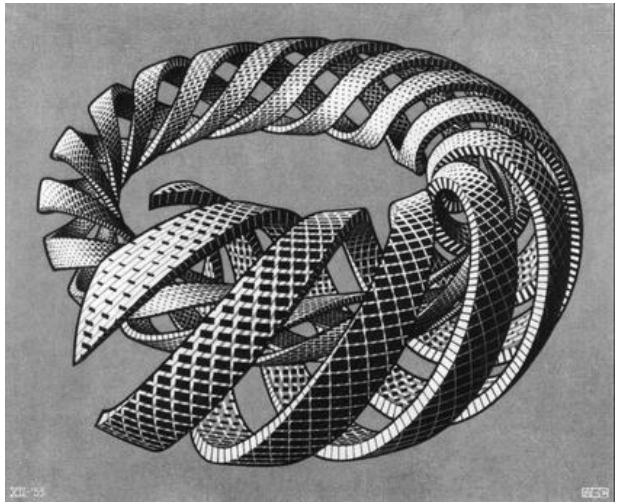
Гипотеза Halteria на первый взгляд выглядит убедительной. Однако:

- Филогенетические исследования не подтверждают существования ветви, включающей только двукрылых и веерокрылых.
- Не существует мутации, способной одновременно совершить превращения (T2→T3) и (T3→T2). Для этот нужно как минимум две последовательные мутации, т.е. эволюция все равно не будет мгновенной.

Таким образом, никакой скачкообразной эволюции из-за мутаций генов, контролирующих развитие, не получается (по крайней мере на этом примере). Механизмы должны быть более тонкими.



В предельно редуцированном виде все развитие может рассматриваться как последовательность взаимосвязанных актов экспрессии генов. На схеме - типичная генная сеть (gene regulatory network, GRN), хотя и очень простая. Надо учитывать, что она разворачивается во времени и в трехмерном пространстве организма!



Введенные в этой теме понятия: диминуция хроматина, дифференциальная экспрессия, фактор транскрипции, ДНК-связывающий домен, генная сеть, гомеозис, морфоген, градиент концентрации, модель французского флага, позиционная информация, семейство генов.