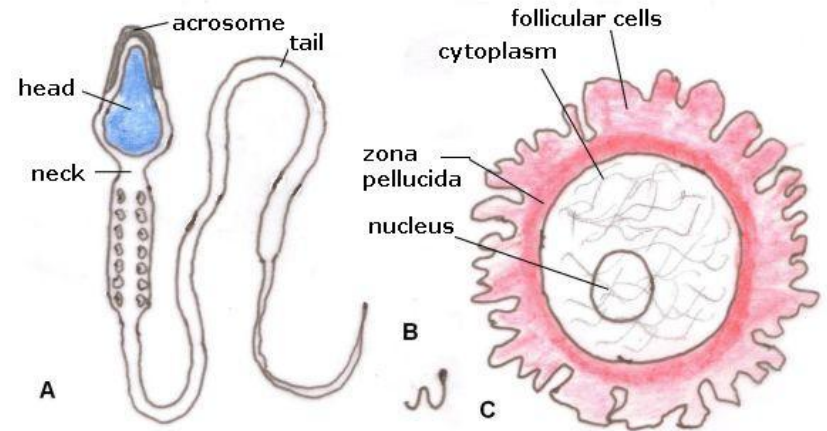




Attīstības bioloģijas pamatprincipi



Daudzšūnu organisma veidošanās no zigotas



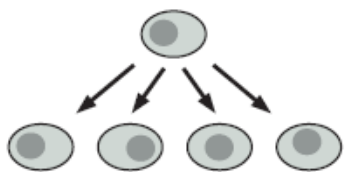
- Genoms relatīvi nemainīgs visās šūnās

- Šūnu specifiska genoma ekspresija nodrošina attīstību

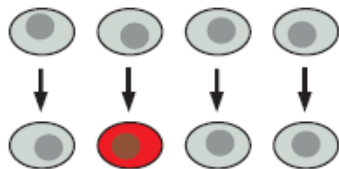


Embrija attīstības pamatā ir četri pamatprincipi:

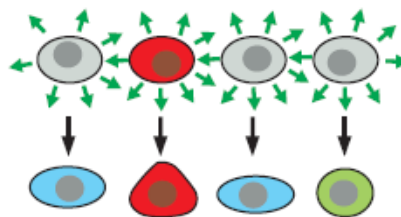
1. Šūnu proliferācija (dalīšanās/vairošanās)
2. Šūnu specifikācija
3. Šūnu mijiedarbība
4. Šūnu migrācijas kapacitāte



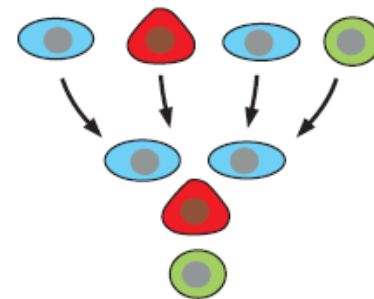
CELL PROLIFERATION



CELL SPECIALIZATION



CELL INTERACTION



CELL MOVEMENT

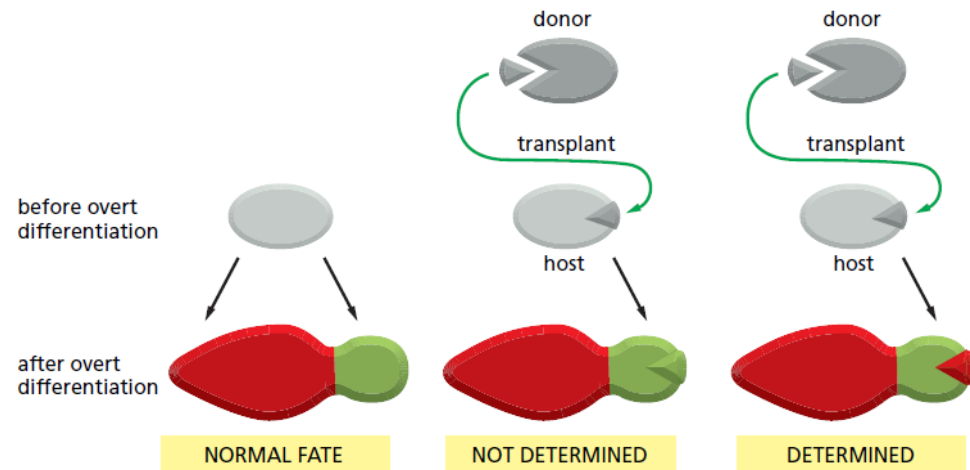
Šūnu “likteņa” noteikšana

Diferenciācija ir specializētu šūnu tipu veidošanās

Attīstības procesā konkrētām šūnām jau ir noteikts (**cell commitment**) vieds kādā šūnas attīstīsies

Cell commitment izšķir divas stadijas:

- **Specifikācija**, kad šūnas ir spējīgas patstāvīgi diferencēties neitrālā vidē, tomēr šūnu attīstības veidu vēl iespējams mainīt
- **Determinācija**, kad šūnas ir spējīgas patstāvīgi diferencēties un šo diferenciāciju “nav iespējams mainīt”

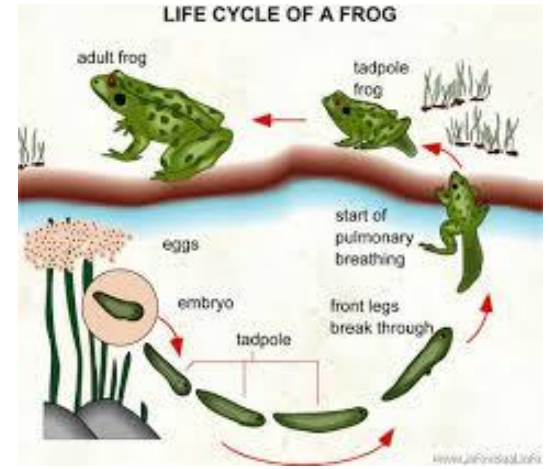


Attīstības pētījumi

Raksturojošā (*descriptive*) embrioloģija - apraksta anatomiskās izmaiņas, kas norisinās zigotas attīstības procesā par daudzšūnu organismu

Eksperimentālā embrioloģija – pēta šūnu un audu mijiedarbības procesus daudzšūnu organisma attīstības procesā

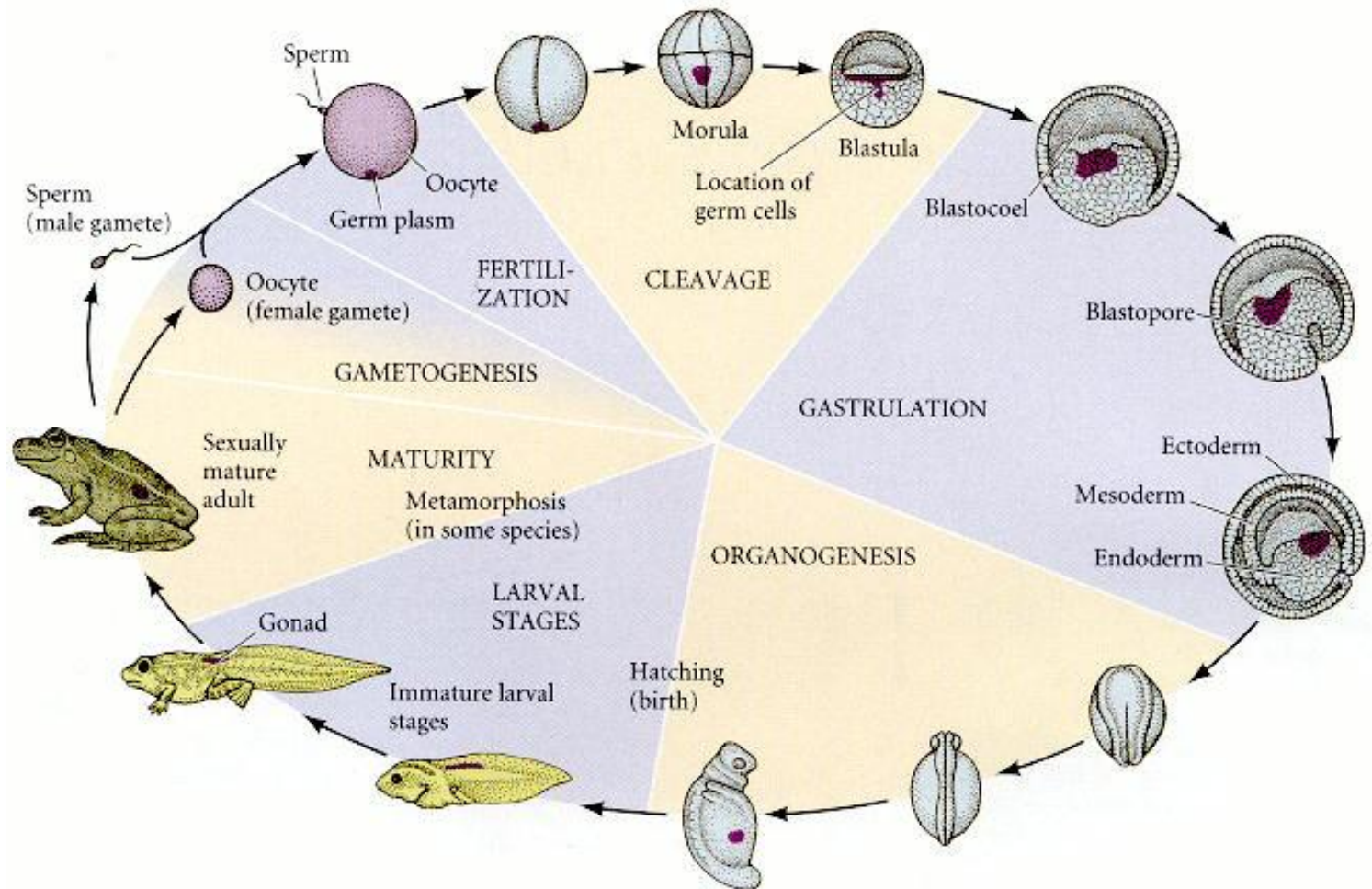
Attīstības (*developmental*) ģenētika – pēta gēnu darbību attīstības procesā



Dzīves cikls un embriogēnēzes pamatposmi

Dzīves cikls

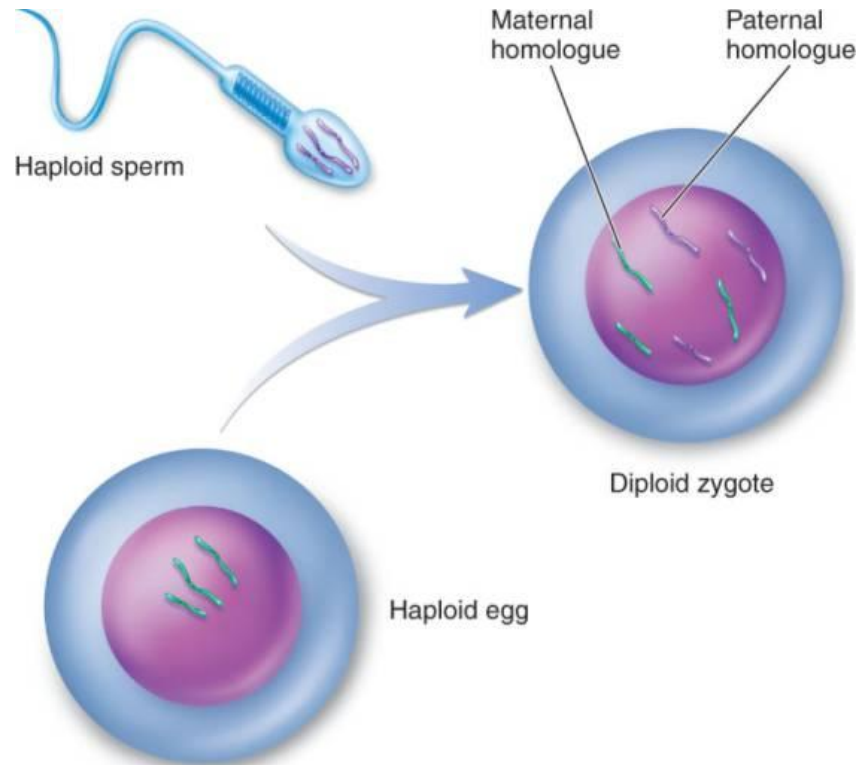
Embriogēnēze – attīstības posmi no apaugļošanas brīža līdz dzimšanai (izšķilšanās brīdim)



I Apaugļošanās

Gametas - dzimumšūnas (spermas šūna un olšūna)

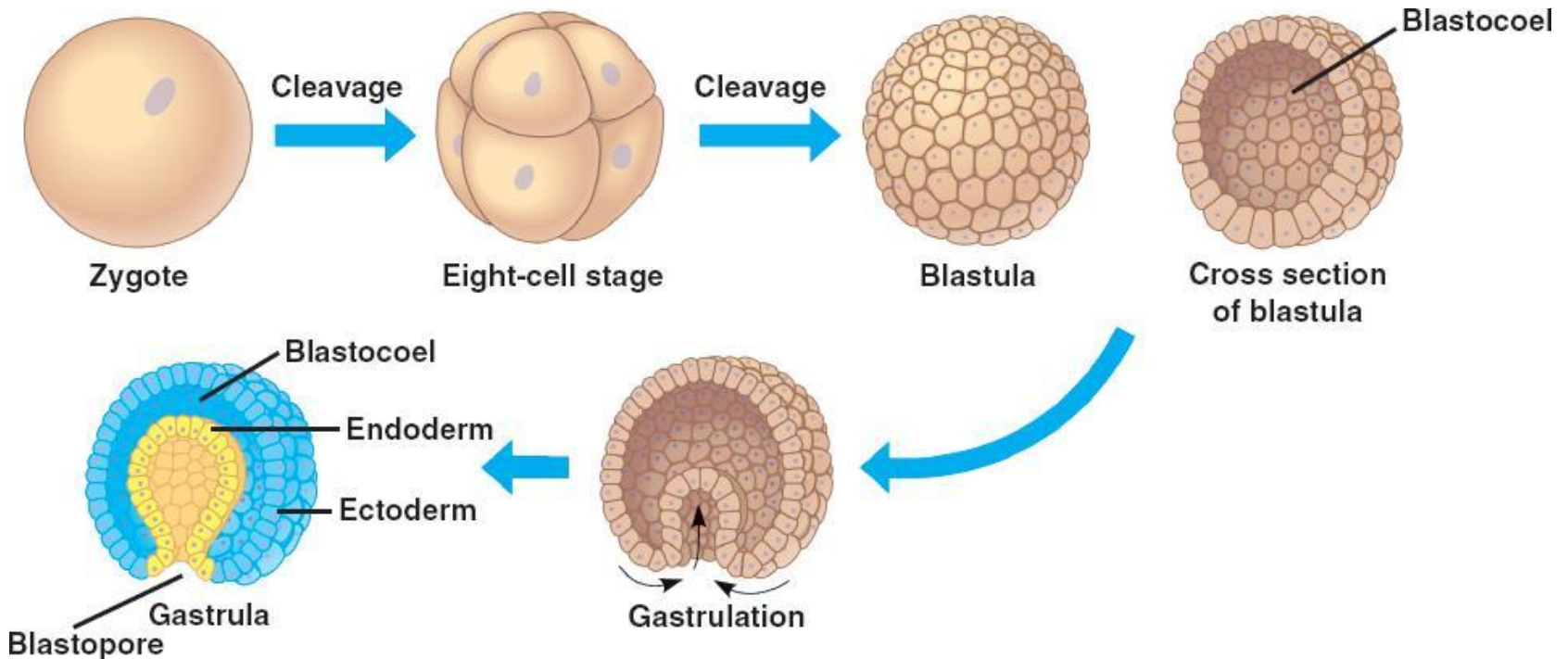
Divu haploīdu gametu saplūšana nosaka jaunā organisma diploīdo genomu



II Šūnu dalīšanās (*Cleavage*)

Pēc apaugļošanās notiek strauja mitotiska šūnu dalīšanās, kuras laikā zigota tiek sadalīta daudzās mazākās šūnās – **blastomēros**

Dalīšanās beigās blastomēri izveido sfērisku struktūru - **blastulu**



Šūnu dalīšanās

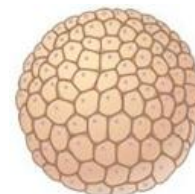
Blastomērs – embrija šūna, kas ir veidojusies dalīšanās procesā

Blastula – blastomēru kopa embrijonālajā stadijā

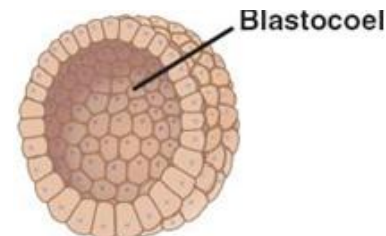
Blastocista – zīdītāju blastula

Blastocēls – dobums blastulā

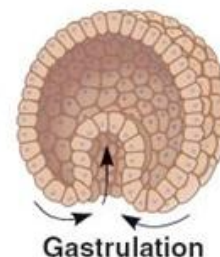
Blastopora – invaginācija sākoties gastrulācijas procesam



Blastula



Cross section of blastula



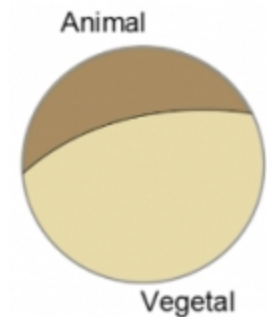
Gastrulation

Embrionālās šūnu dalīšanās veidi

Agrīnajās embrija attīstības stadijās šūnu dalīšanos nosaka:

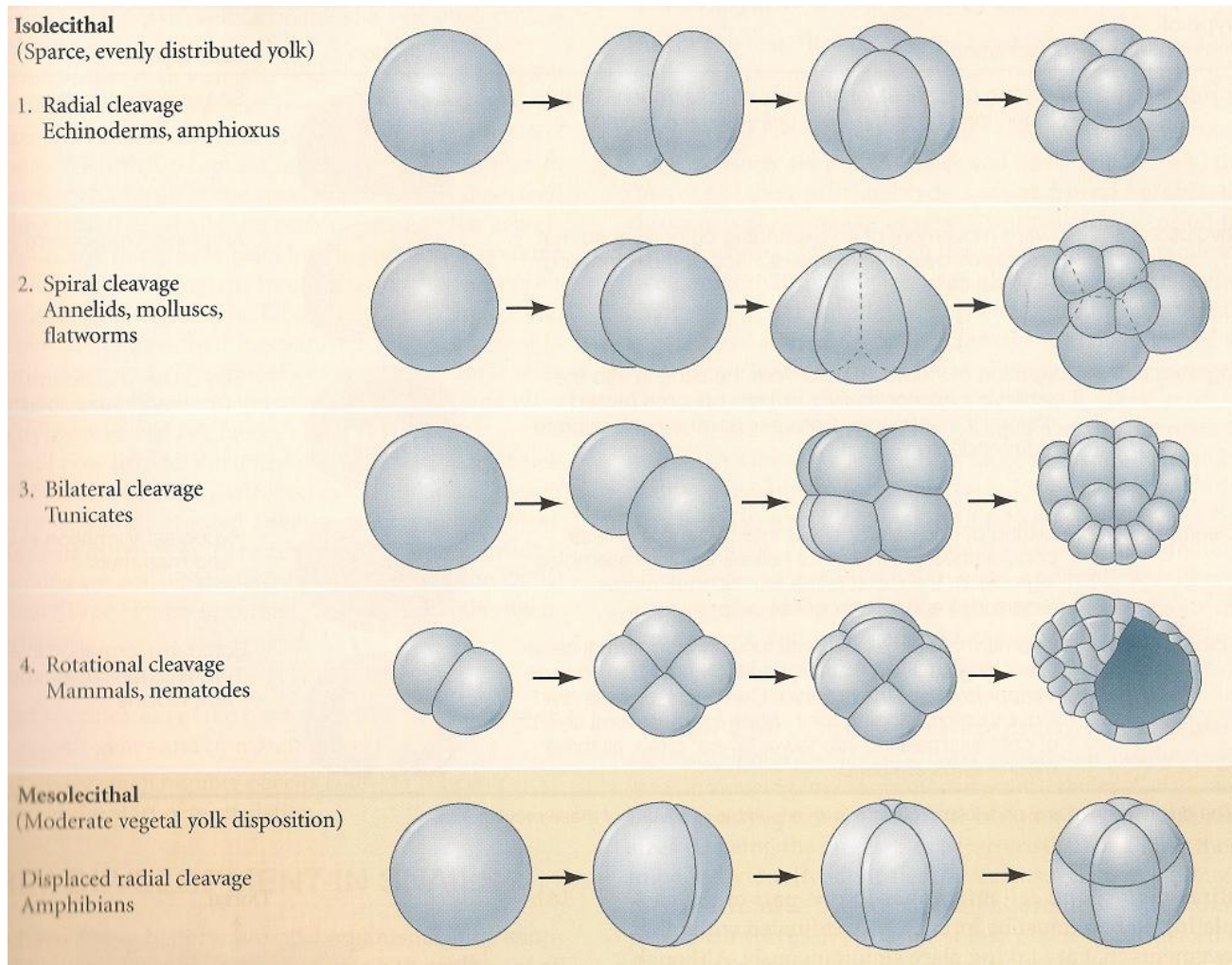
1. “Dzeltenuma” proteīnu/ooplazmas izplatība olšūnas citoplazmā
2. Faktori olšūnas citoplazmā, kas nosaka mitotiskās vārpstas leņķi un izveidošanās laiku

- “Dzeltenuma” proteīnu daudzums (veģetālā hemisfēra) nosaka šūnas dalīšanās norisi un blastomēru izmēru
- Animālajā hemisfērā lokalizējas šūnas kodols
- **“Dzeltenuma” proteīni bloķē šūnu dalīšanos, tādēļ šūnu dalīšanās notiek zigotas animālajā hemisfērā**

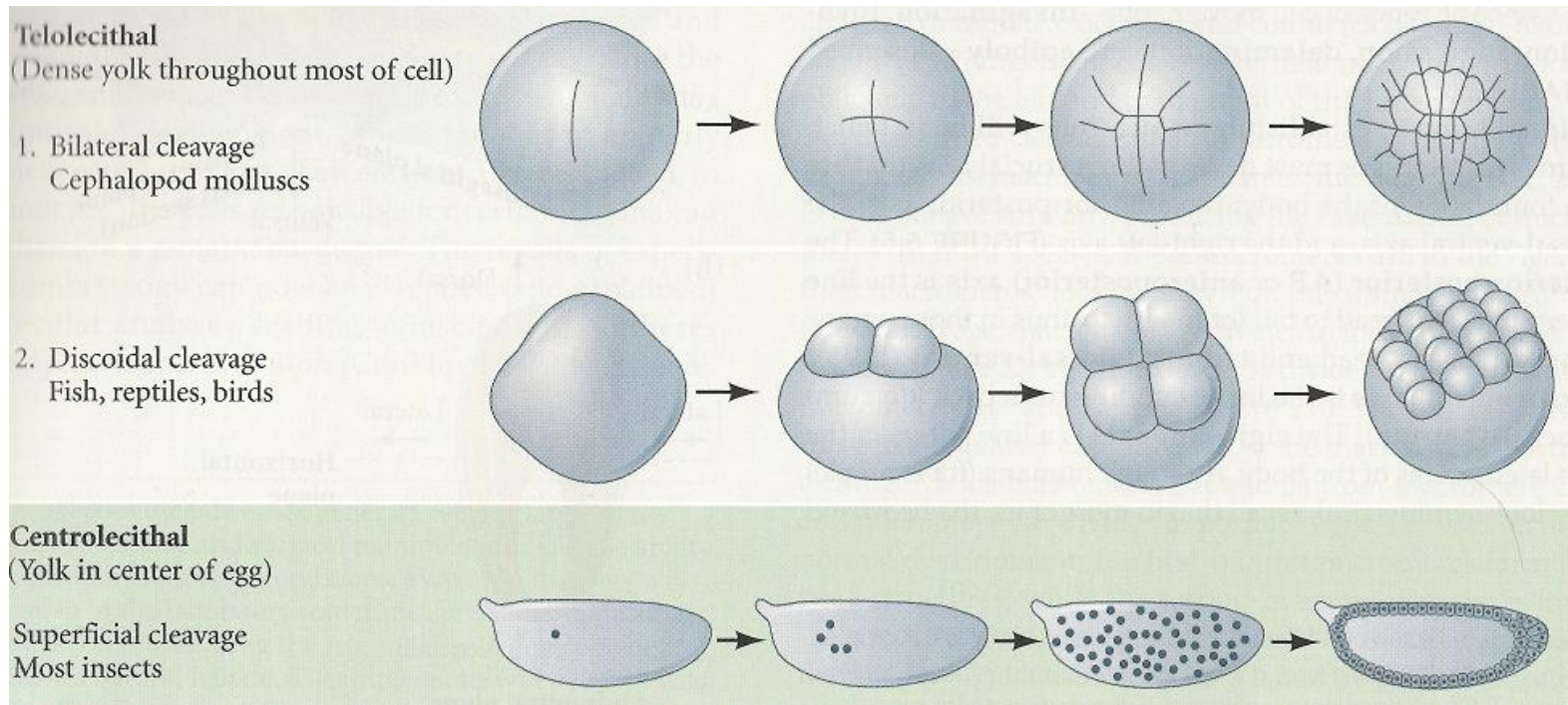


Atkarībā no “ dzeltenuma “ proteīnu izvietojuma izšķir dažādus šūnu dalīšanas veidus

Holoblastiskā šūnu dalīšanās – no grieķu v. *holos* “pilnīgs”

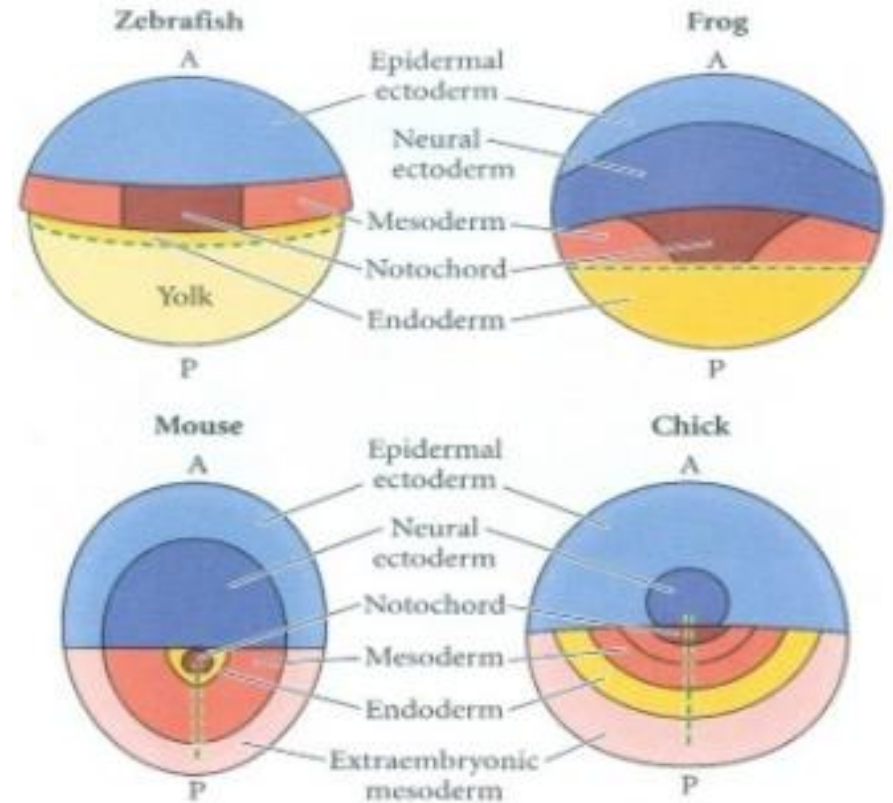


Meroblastiskā šūnu dalīšanās – no grieķu v. *holos* “daļējš”



Fate map

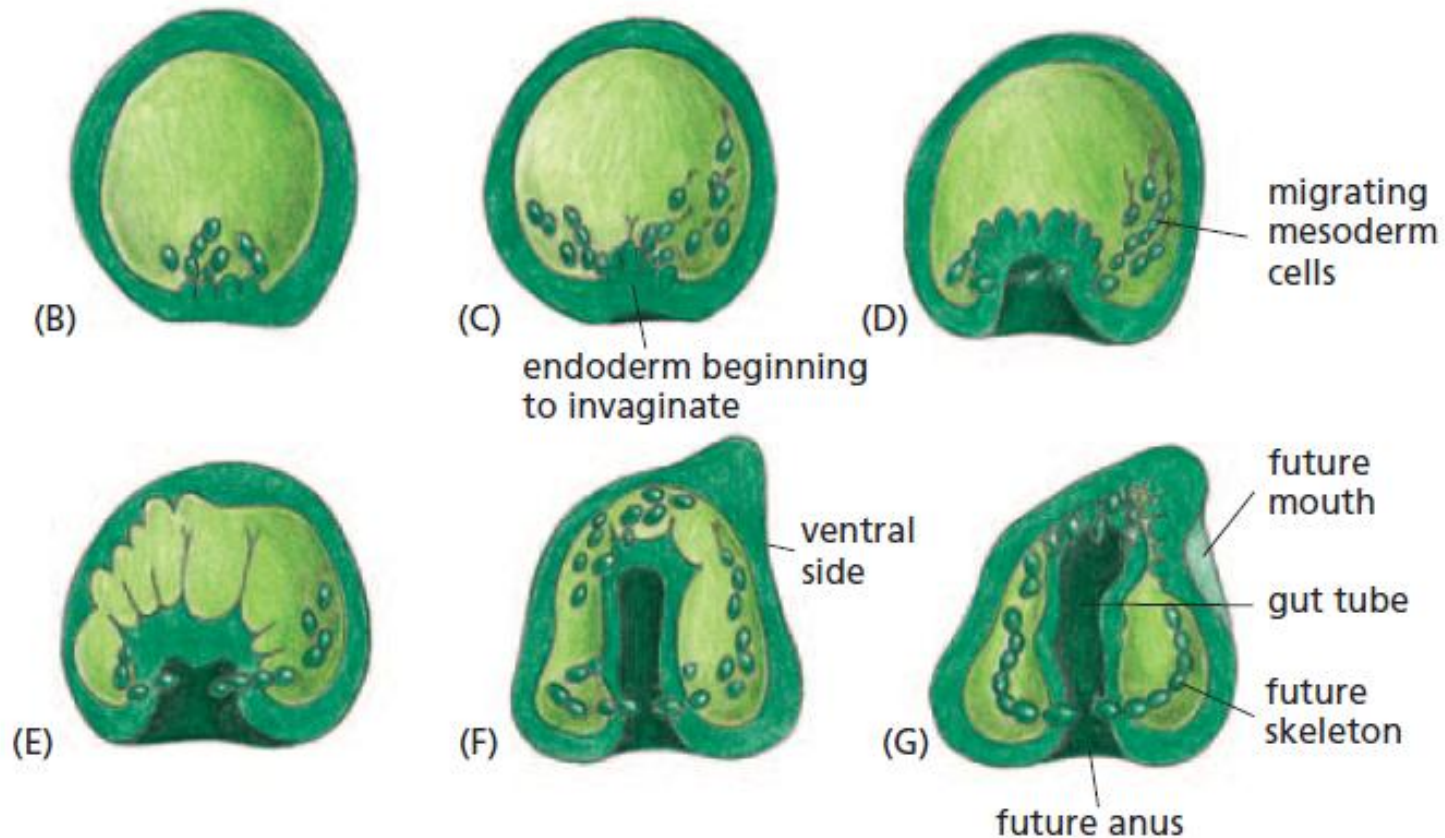
Diagrammas, kas apzīmē kādas pieauguša īpatņa struktūras attīstības procesā veidosies no noteikta embrija reģiona šūnām



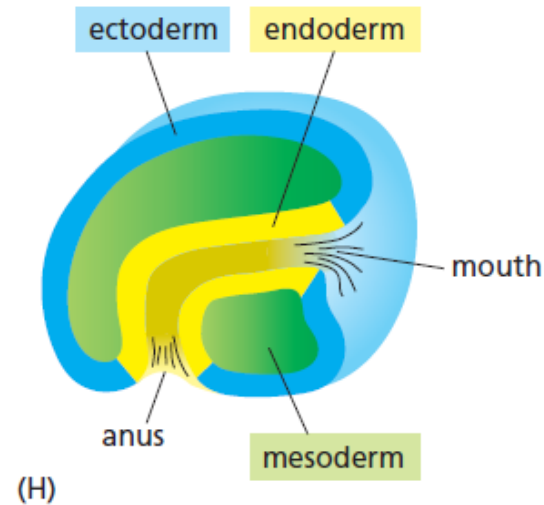
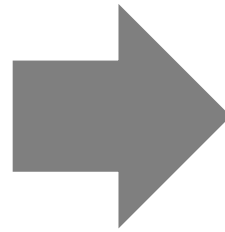
Gastrulācijas posma *fate map* uzrāda augstu līdzību mugurkaulnieku starpā

III Gastrulācija (*Gastrulation*)

Blastomēru migrācijas procesi, kuru rezultātā izveidojas trīs pamatstruktūras slāņi (*germ layers*) – endoderma, ektoderma un mezoderma



Universālais anatomiskās attīstības modelis

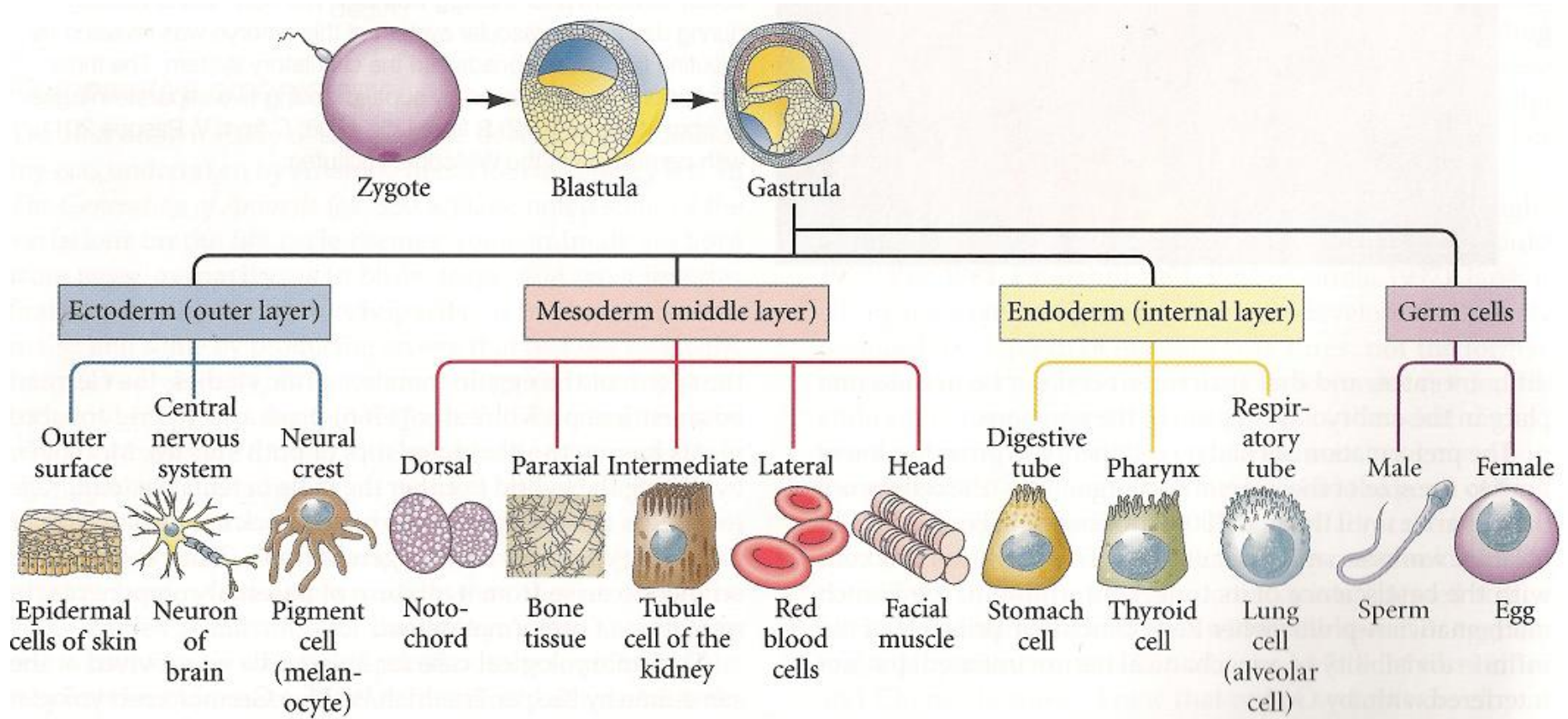


Ektoderma – epidermas un nervu sistēmas prekursors

Endoderma – zarnu trakta, aknu, plaušu prekursors

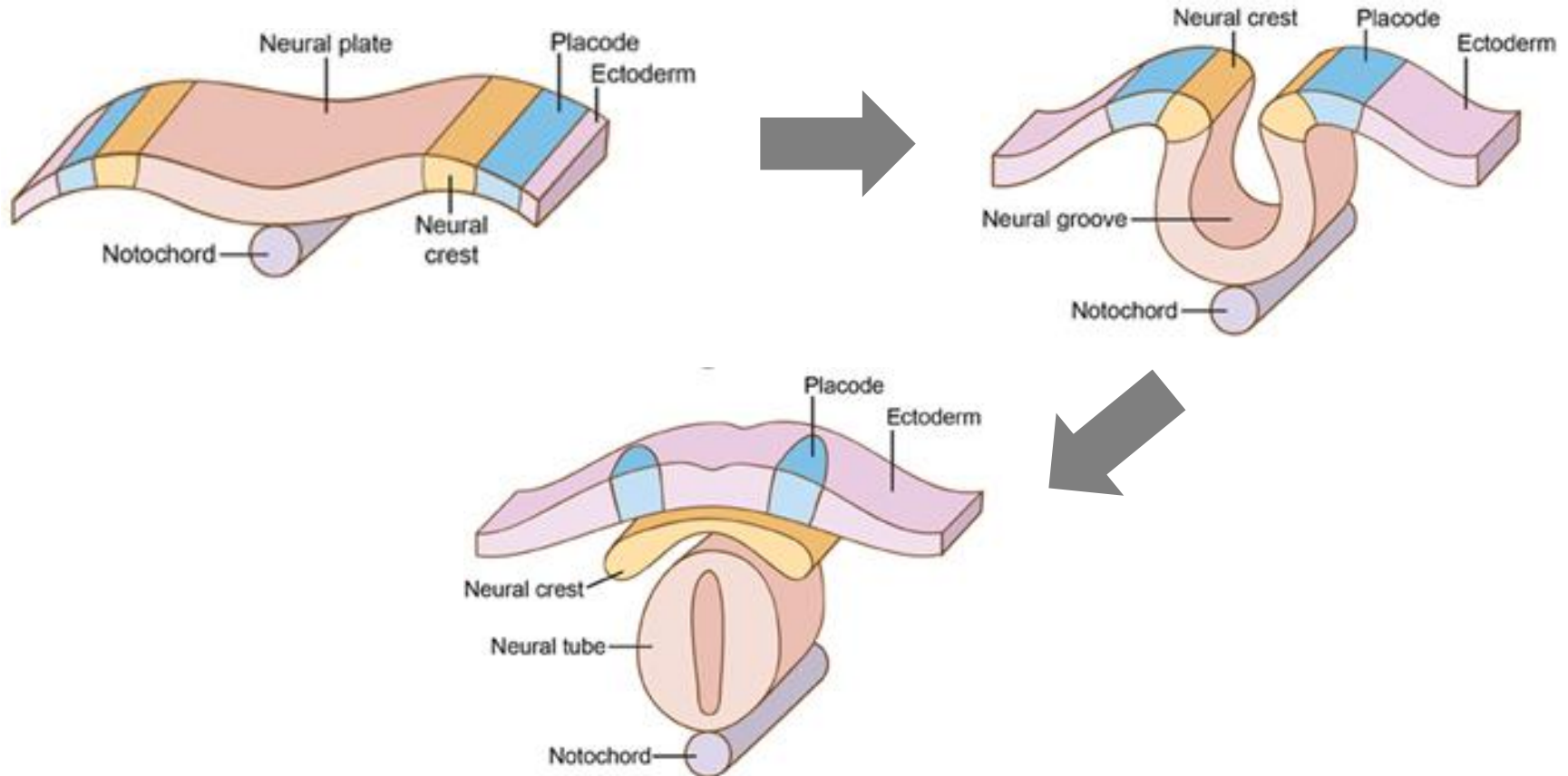
Mezoderma – muskuļu, saistaudu prekursors

Pamatslāņi attīstās par visiem audu tiptiem



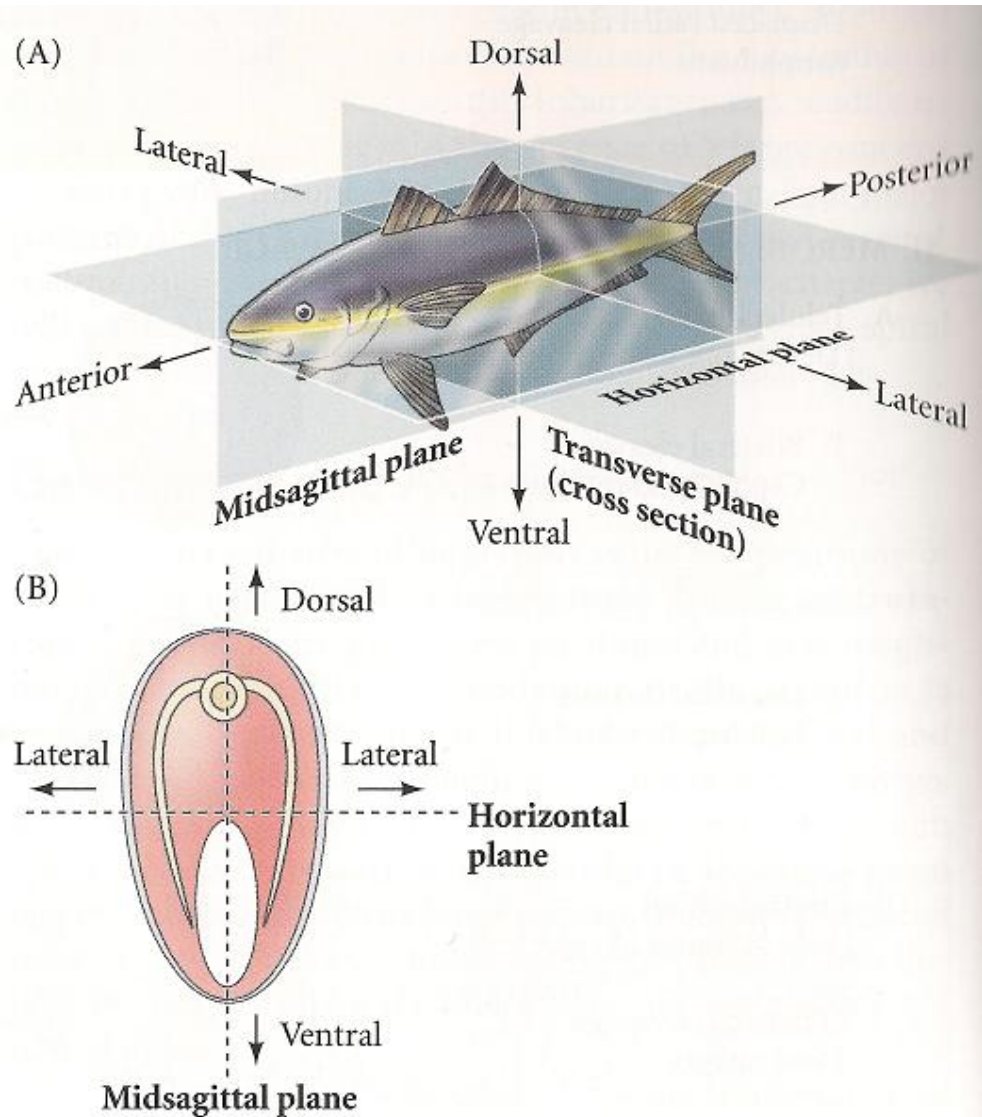
IV Organogēnēze

Endodermas, ektodermas un mezodermas šūnas mijiedarbojas, pārkārtojas un migrē izveidojot audus un orgānus



Ķermeņa asu specifikācija

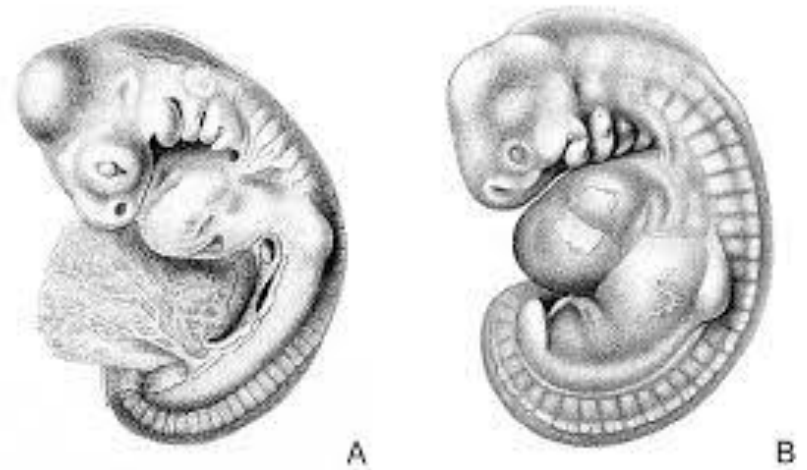
- Anteriorā-posteriorā ass
- Dorsālā-ventrālā ass
- Labā-kreisā ass



Filotipiskais embrija attīstības stāvoklis - faringula

Mugurkaulnieku embrionālās attīstības posms, kurā vērojamas kopīgas iezīmes dažādu sugu embrijiem:

- Notohords
- Nervu caurulīte
- Aste
- Žaunu rīkles spraugas (*pharyngial arches*)

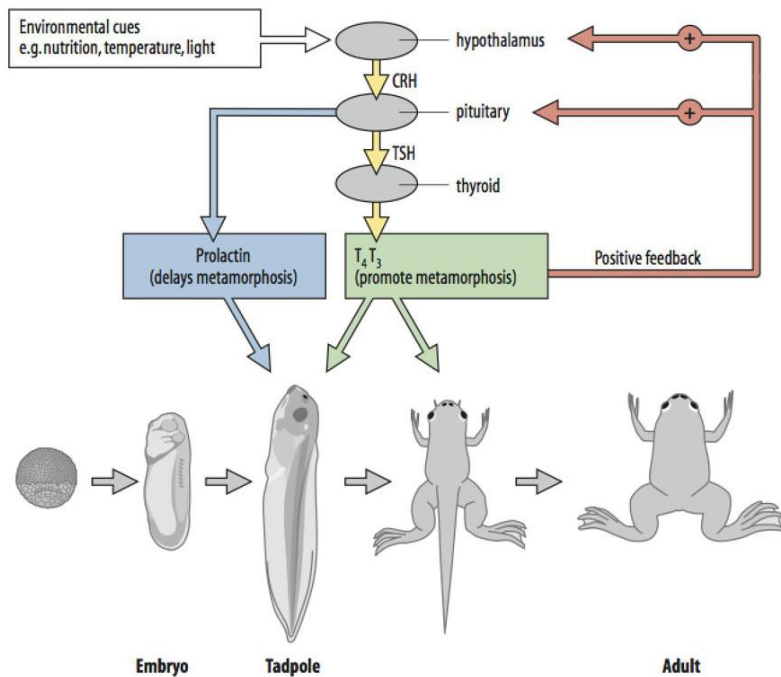


Šajā attīstības posmā vērojama augsta līdzība gēnu ekspresijas profilos starp dažādām sugām

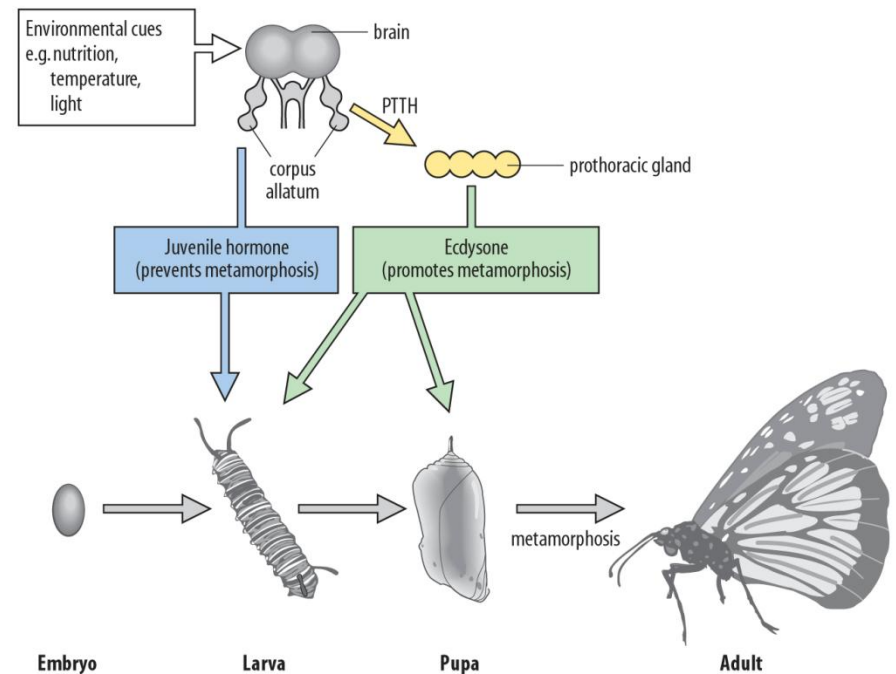
V Metamorfoze

Daudzās sugās izšķīlies īpatnis vēl nav spējīgs radīt pēcnācējus un, lai sasniegtu seksuālo briedumu, šiem organismiem ir jāiziet cauri kāpuru/kūniņu stadijām

Abiniekiem

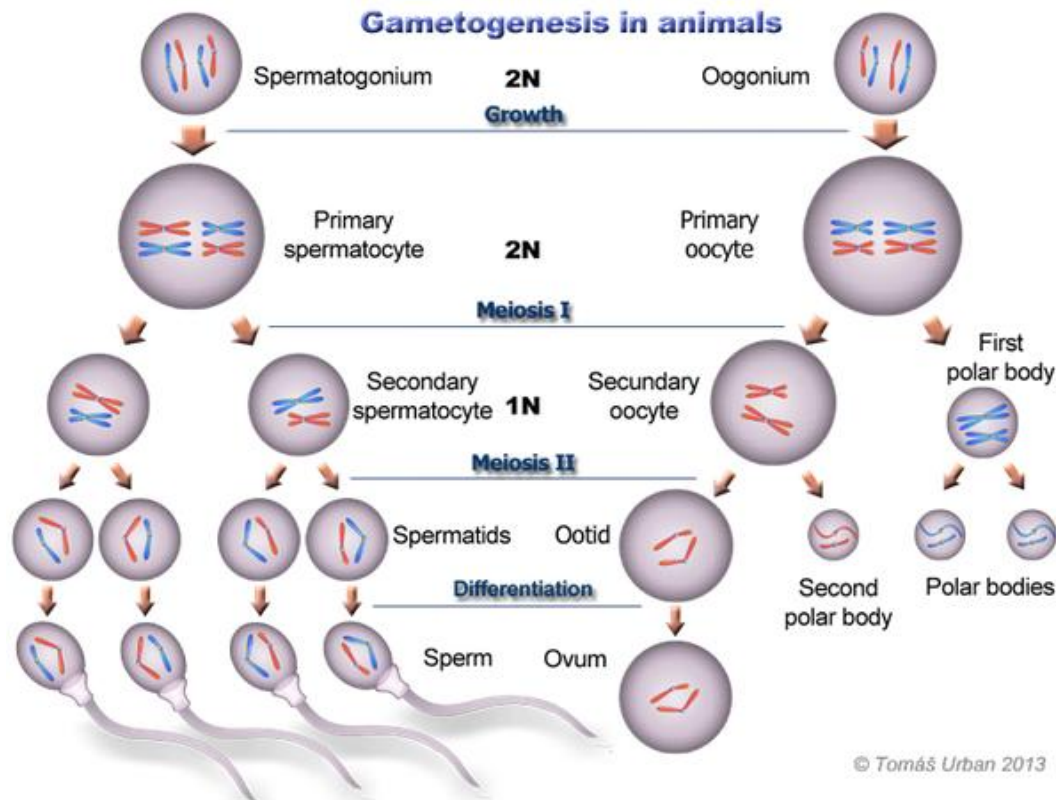


Kukaiņiem



VI Gametoģenēze

- Specifiska šūnu grupa tiek nolemta attīstībai par gametām jau embriogēnēzes laikā
- Tomēr galīgā gametoģenēze noris tikai, kad organisms ir fiziski nobriedis



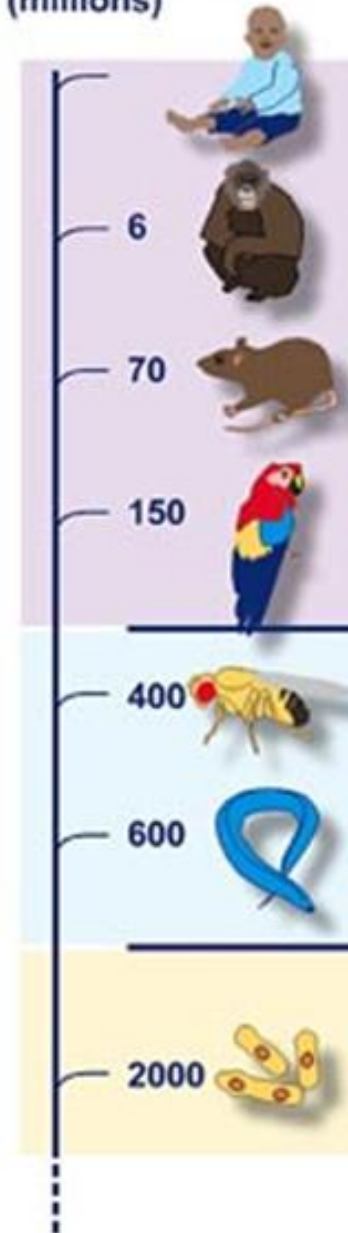


Šūnu komunikācija attīstības laikā

Daudzšūnu organismu evolūcija

- 50% no *H.sapiens* gēniem homologi, jau bija sastopami kopējā tārpu, kukaiņu un cilvēku priekštecī pirms 600 miljoniem gadu
- Salīdzinot ar raugiem daudzšūnu organismos daudz lielākā skaitā ir sastopami proteīni, kas nodrošina **gēnu regulāciju** un **šūnu mijiedarbību**

Years since a common ancestor (millions)

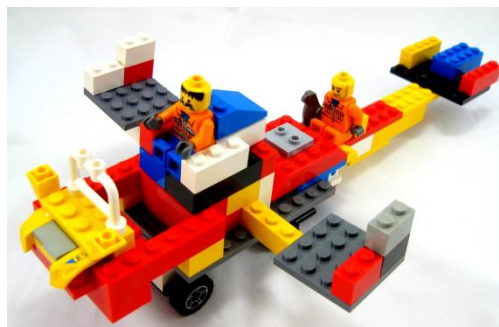




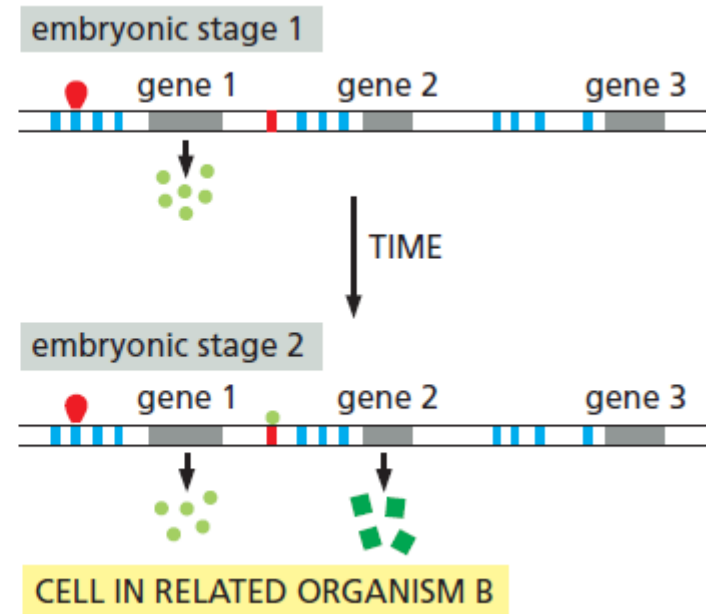
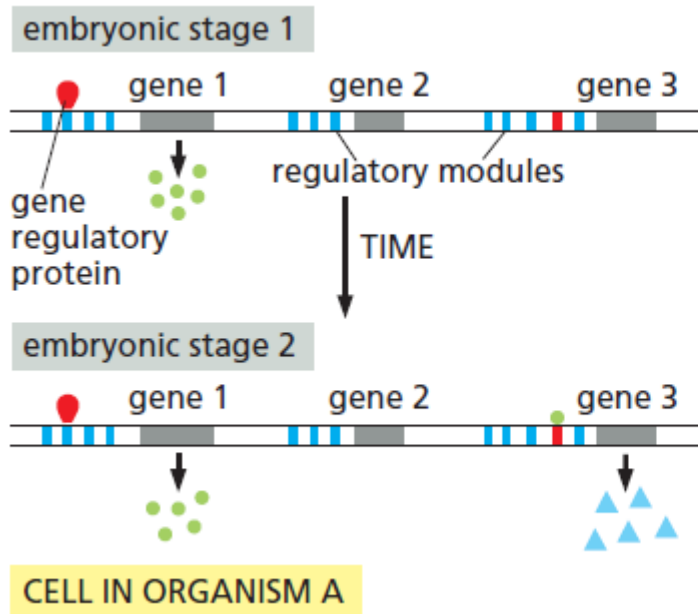
Gēni līdzīgi, audi līdzīgi, tad kāpēc tāda fenotipiskā daudzveidība?



Būtiski, kā izmanto izejmateriālus

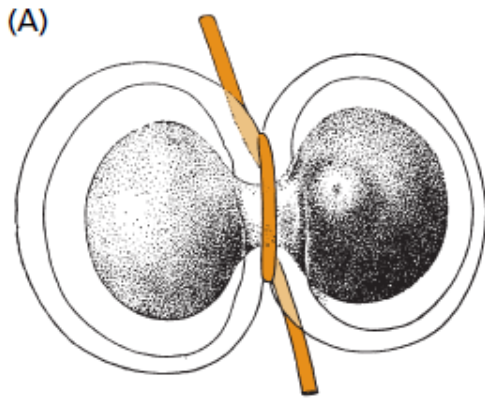


Regulatoro DNS rajonu ietekme uz diferenciāciju

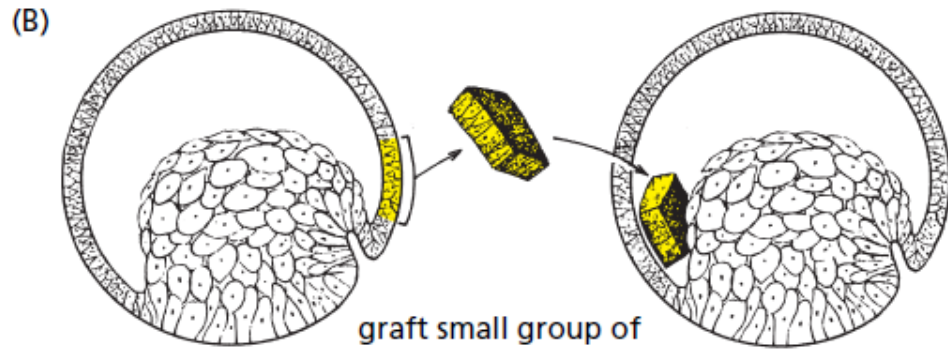


- Regulatoro rajonu izvietojums nosaka turpmāko gēnu ekspresijas aktivāciju
- Vienu un to pašu gēnu ekspresiju dažādos organismos var regulēt atšķirīgi regulatorie rajoni

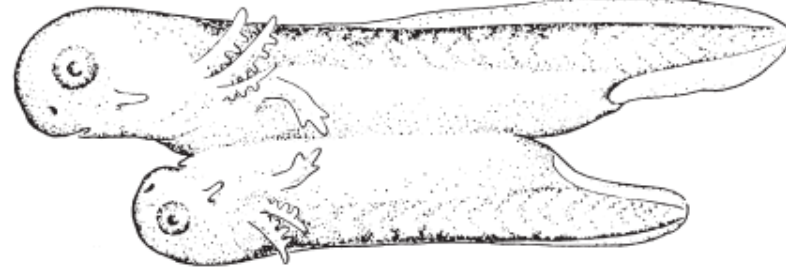
Āfrikas varde *Xenopus laevis*



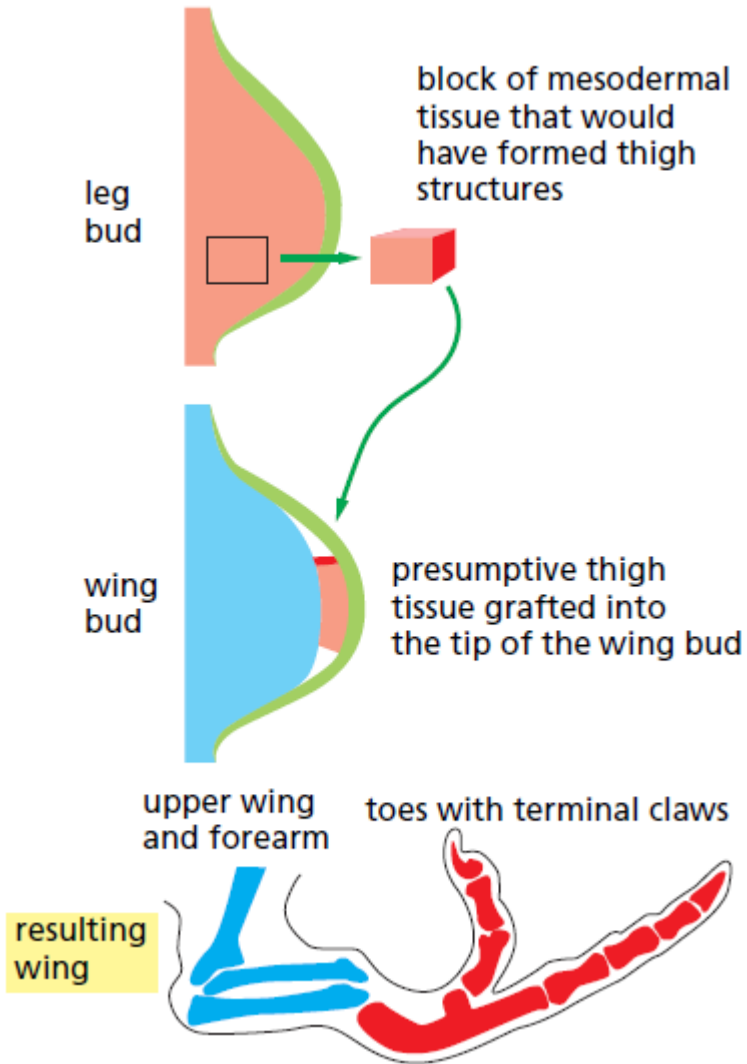
2-cell embryo
split almost in two
by hair loop



graft small group of
cells into host embryo



Reģionālā/pozicionālā vērtība



Transplants no kāju (lielu) veidojošās pozīcijas embrijā

Tiek ievietots galā spārnu veidošajai pozīcijai

Rezultātā spārna galā veidojas kāju pirksti

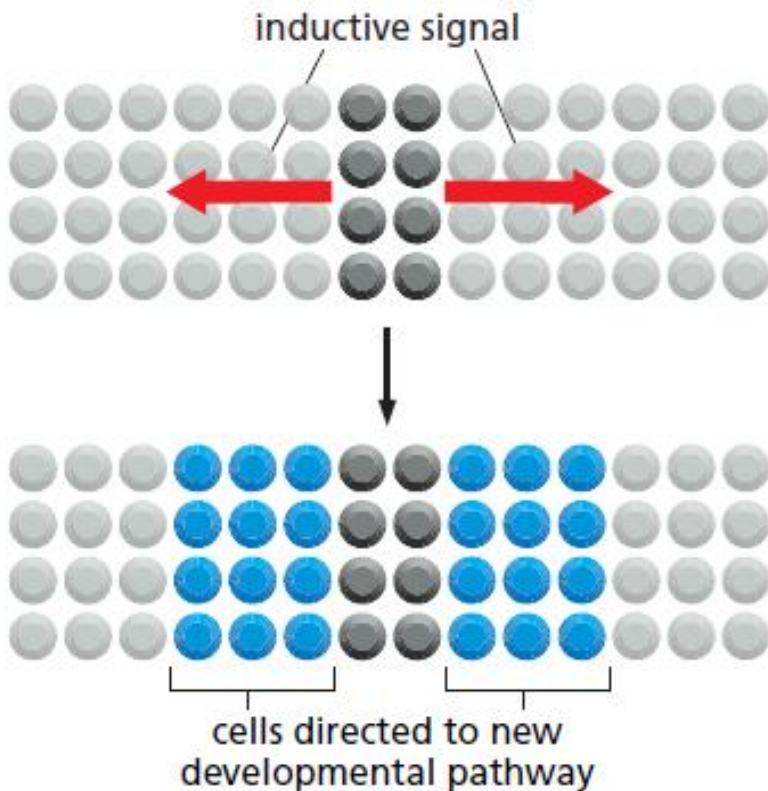
Transkripcijas faktori nosaka pozicionālo vērtību



- *Tbx5* ekspresējošās šūnas veidos spārnus
- *Tbx4* un *Pitx1* ekspresējošās šūnas veidos kājas

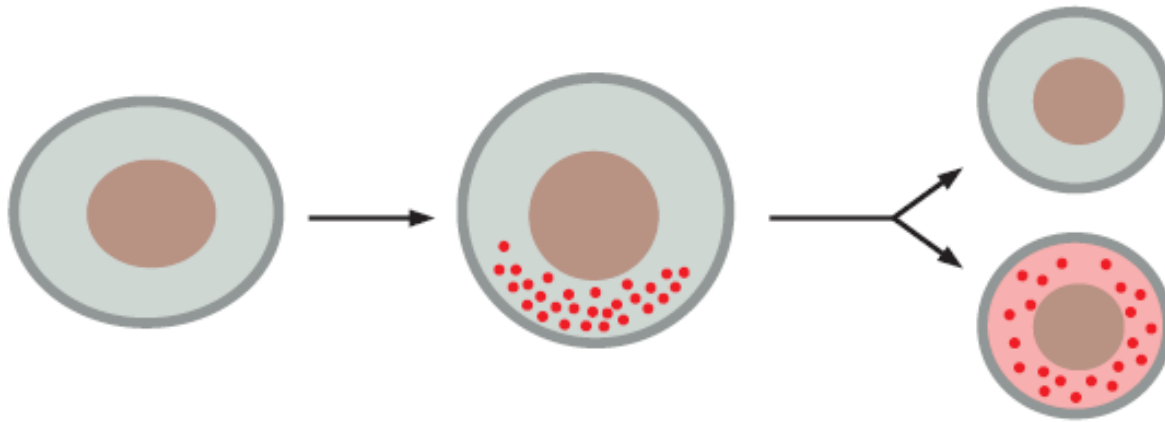
Ja mākslīgi panāk *Pitx1* ekspresiju spārnu pumpurveida struktūrā attīstīsies ekstremitāte ar kājai raksturīgu fenotipu

- Lai panāktu šūnu specifiskas attīstības atšķirības, tās tiek pakļautas atšķirīgiem vides faktoriem
- Svarīgākie embrija šūnu uztvertie vides signāli nāk no blakusesošajām šūnām

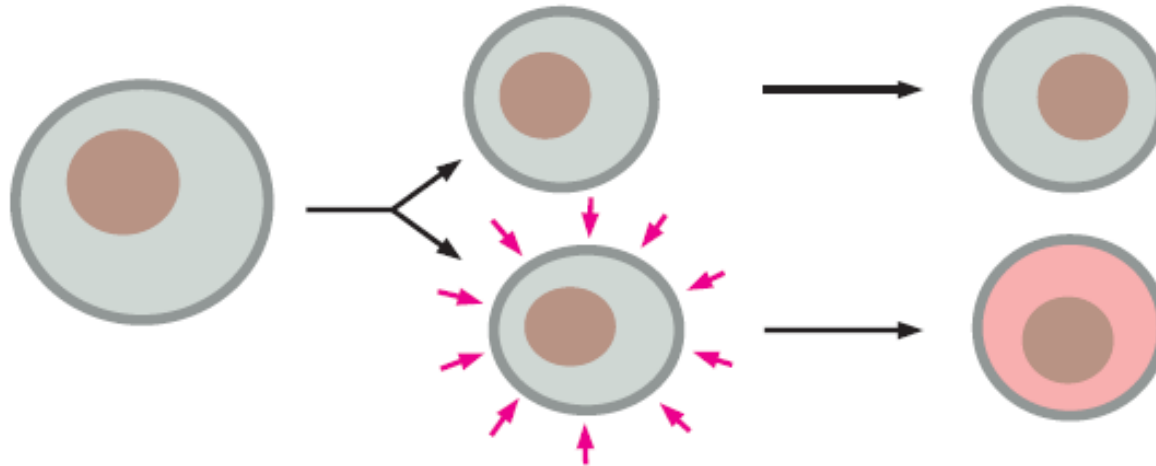


Ja blakusesošo šūnu raidītie signāli noved noteiktu šūnu populāciju pa citu attīstības ceļu, izraisot specifiskas dotajos apstākļos neatgriezeniskas atšķirības to sauc par **induktīvo signālu**

Asimetriskā šūnu dalīšanās arī var izraisīt šūnu specifisku determināciju

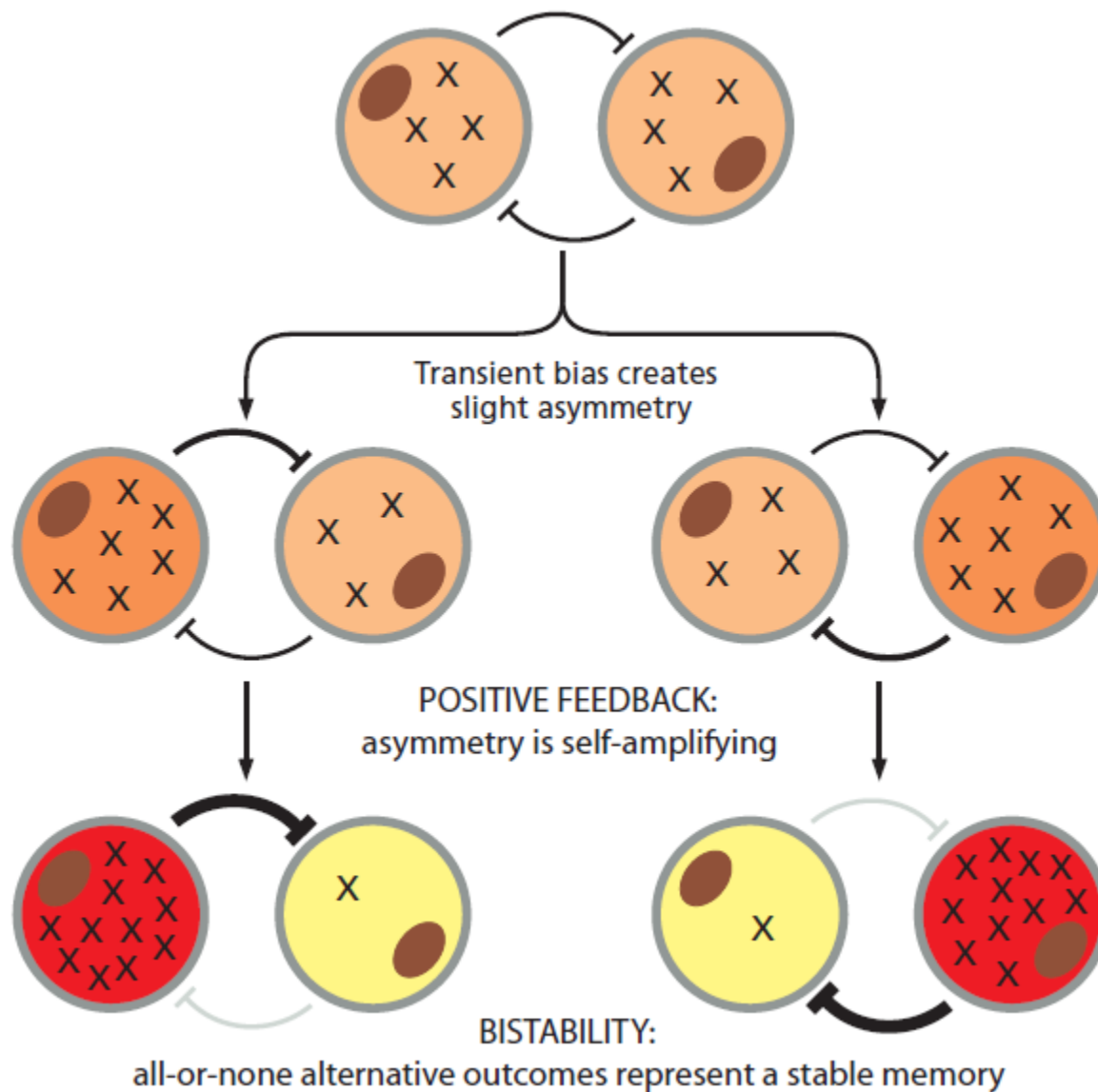


1. asymmetric division: sister cells born different



2. symmetric division: sister cells become different as result of influences acting on them after their birth

Pozitīvā atgriezeniskā saite nodrošina asimetrijas attīstību viendabīgā šūnu sistēmā



Signālceļi, kas ir iesaistīti attīstības motīvu veidošanā

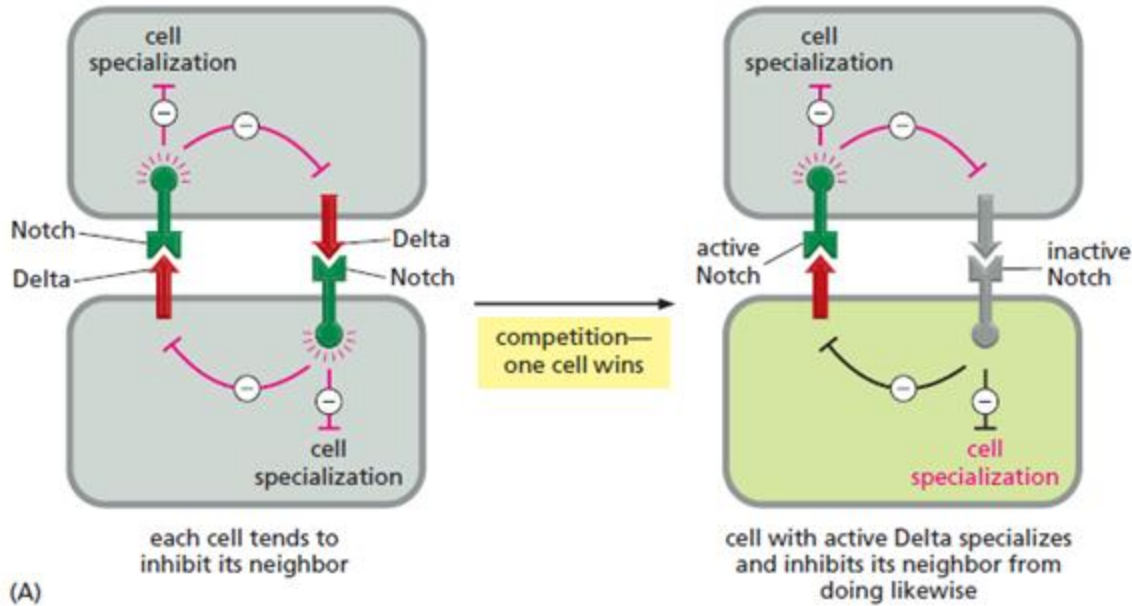


Signālproteīni – neliels skaits starp dažādām sugām konservatīvu molekulu, kas tiek izmantotas atkal un atkal dažādos kontekstos

Piecas galvenās grupas

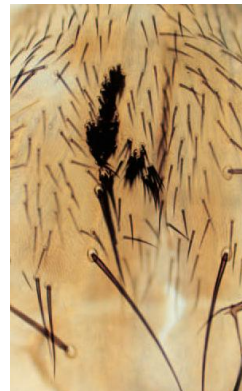
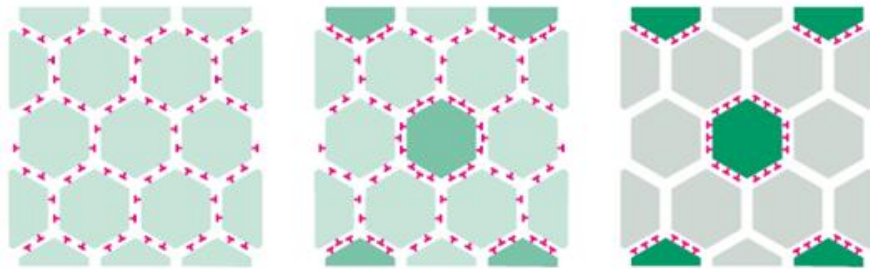
SIGNALING PATHWAY	LIGAND FAMILY	RECEPTOR FAMILY	EXTRACELLULAR INHIBITORS/MODULATORS
Receptor tyrosine kinase (RTK)	EGF FGF (Branchless)	EGF receptors FGF receptors (Breathless)	Argos
TGF β superfamily	Ephrins TGF β BMP (Dpp) Nodal	Eph receptors TGF β receptors BMP receptors	chordin (Sog), noggin
Wnt	Wnt (Wingless)	Frizzled	Dickkopf, Cerberus
Hedgehog	Hedgehog	Patched, Smoothened	
Notch	Delta	Notch	Fringe

Notch signālceļš un laterālā inhibīcija

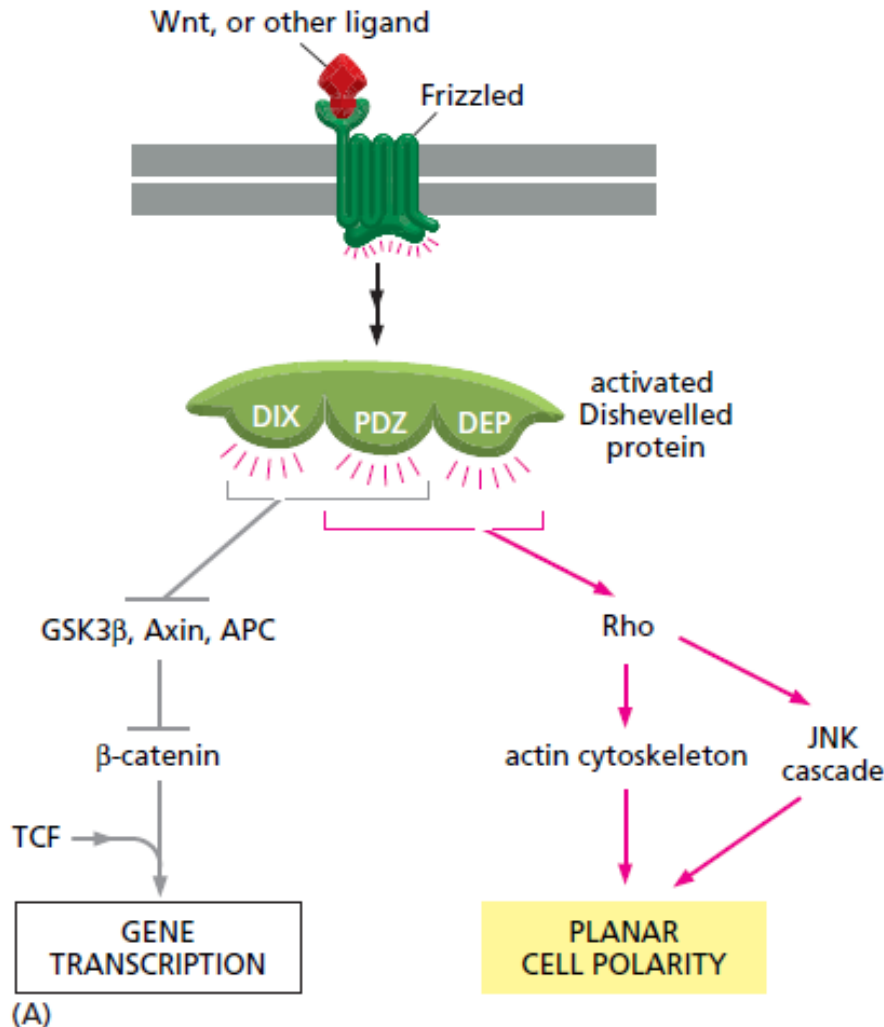


➤ Abām šūnām piemīt tendence uz specializāciju, tajā pašā laikā abas šūnas ekspresē inhibitoro signālu blakusesošajai šūnai

➤ Ja viena šūna sāk specializēties tā sūta spēcīgāku inhibitoro signālu blakusesošajām šūnām un tās nespecializējas šajā pašā veidā



Wnt signālceļš un planārā šūnu polaritāte

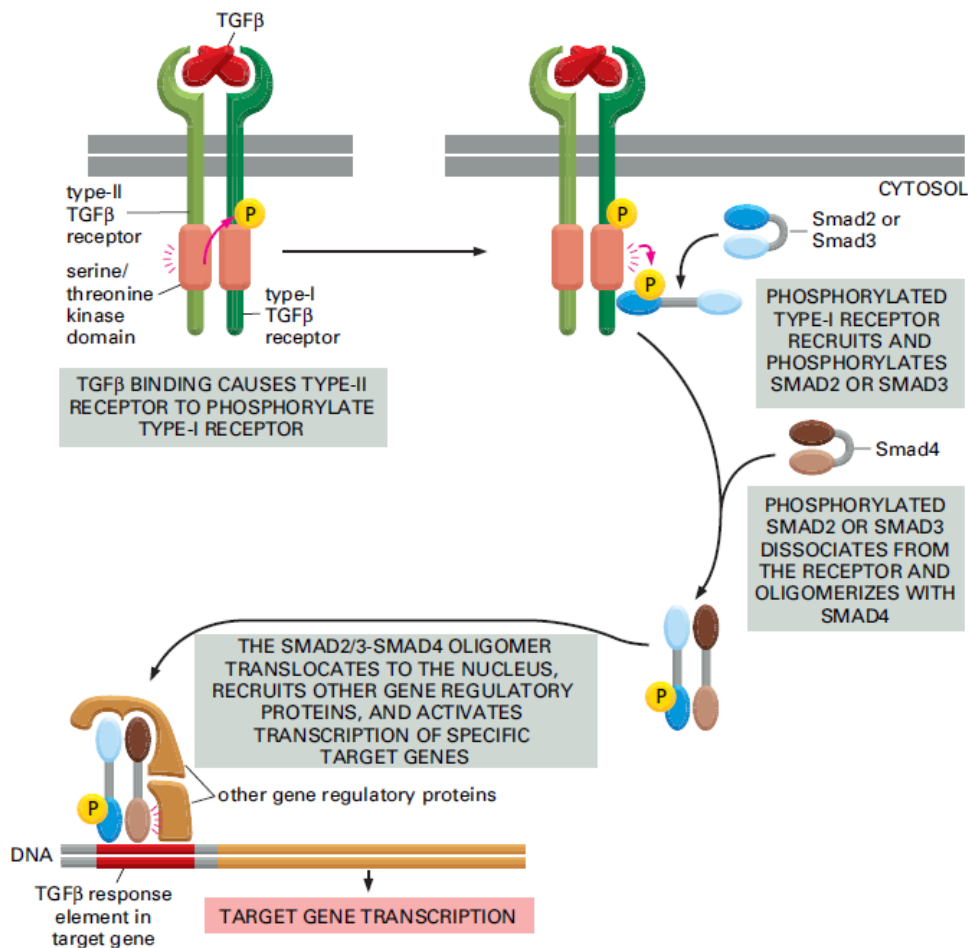


➤ **Planārā šūnu polaritāte** ir rezultāts procesam kurā, kādas noteiktas molekulas (*deterimanti*) tiek nogādātas noteiktā šūnas reģionā un dalīšanās procesā šīs molekulas saņem viena no meitšūnām

➤ Wnt aktivētais “*frizzled*” receptors nodrošina izmaiņas aktīna citoskeleta struktūrās, kas noved pie *determinanta* polaritātes

Transformējošais augšanas faktors β (TGF β)

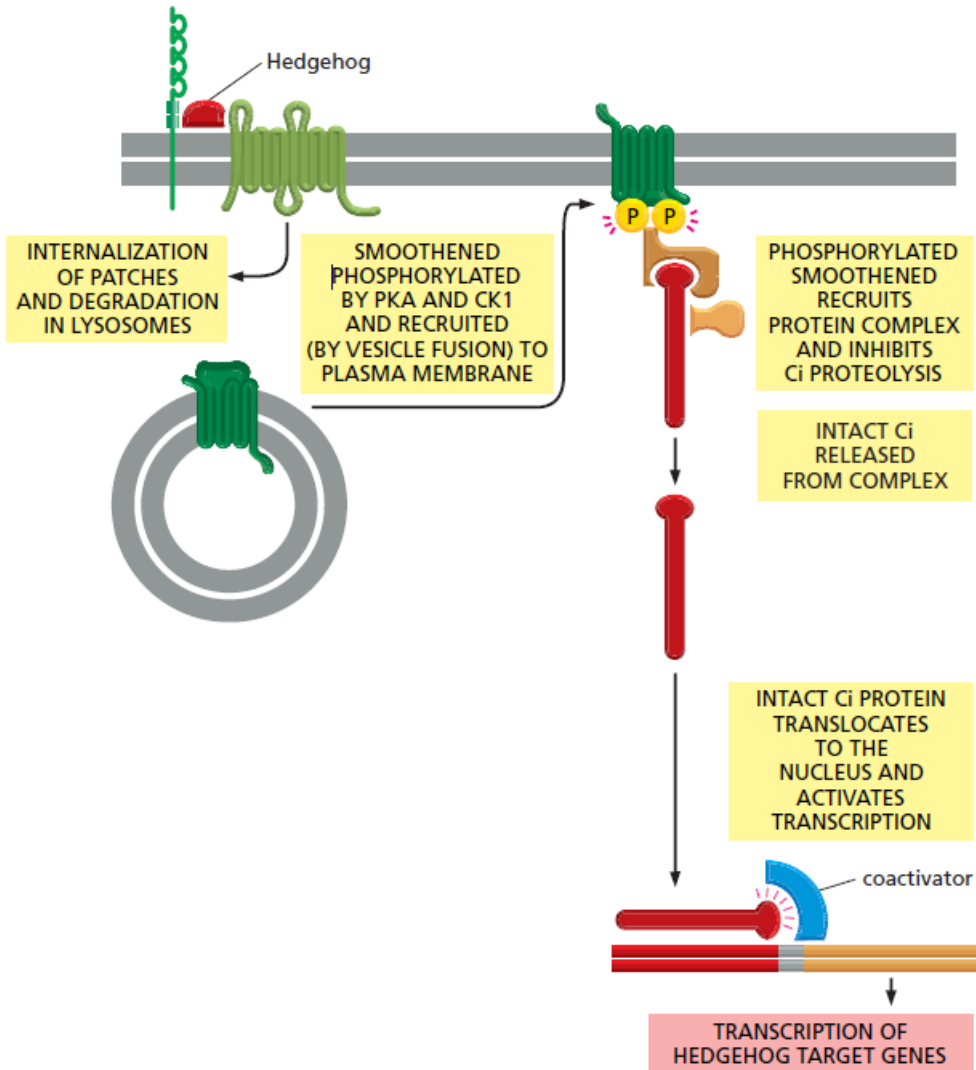
TGF β ir iesaistīts proliferācijas, diferenciācijas, apoptozes un daudzos citos procesos



- TGF β receptori darbojas, kā Ser/Thr enzīmsaistītie receptori
- Smad oligomēri nodrošina gēnu ekspresiju

Hedgehog signāļceļš

(B) WITH HEDGEHOG SIGNAL



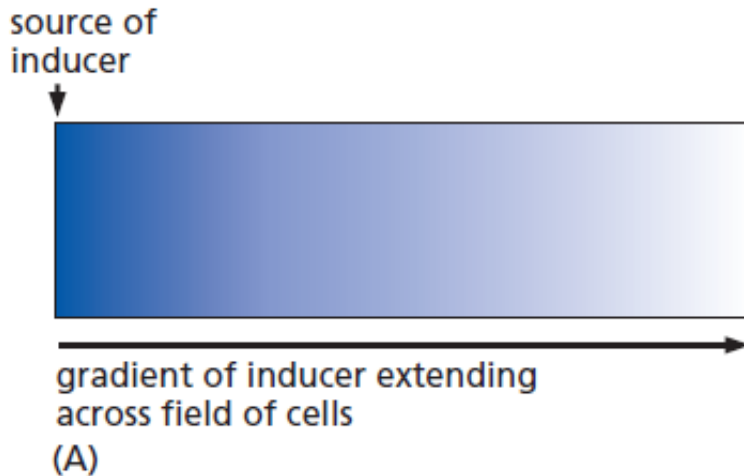
Iesaistīti trīs transmembrānas proteīni: *Patched*, *Smoothened*, un *iHog*

Aktivācijas gadījumā:

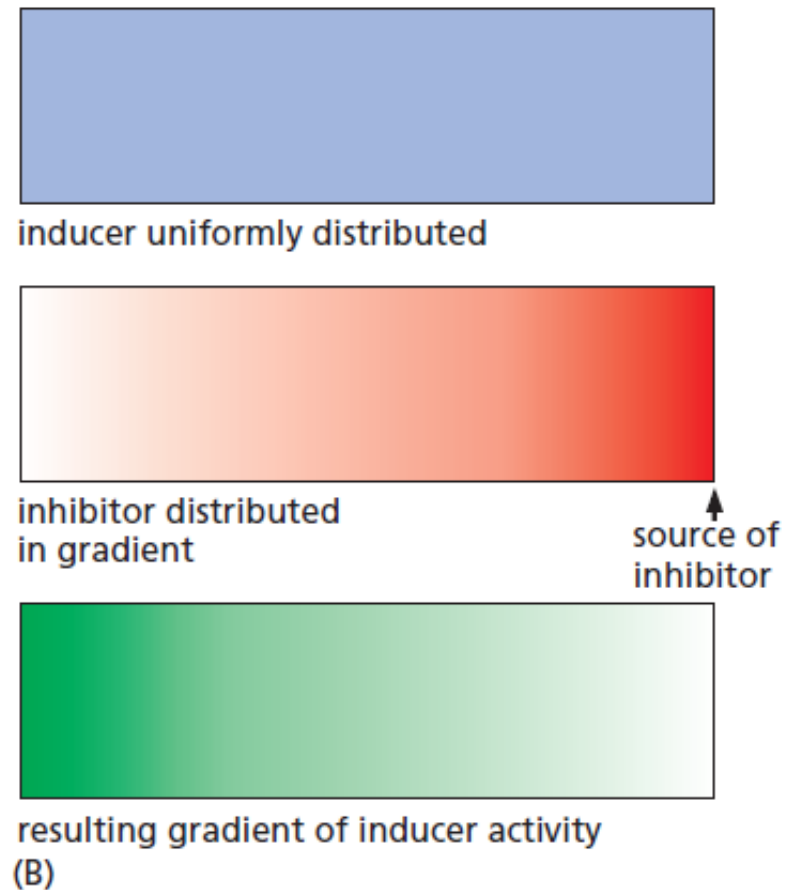
✓ *Patched* tiek internalizēts un degradēts

✓ *Smoothened* tiek nogādāts uz šūnas virsmu un noved pie Hedgehog atkarīgo gēnu transkripcijas

Morfogēni – difundē no ekspresijas vietas un nodrošina gradientu efektus uz attāliem šūnu populāciju rajoniem

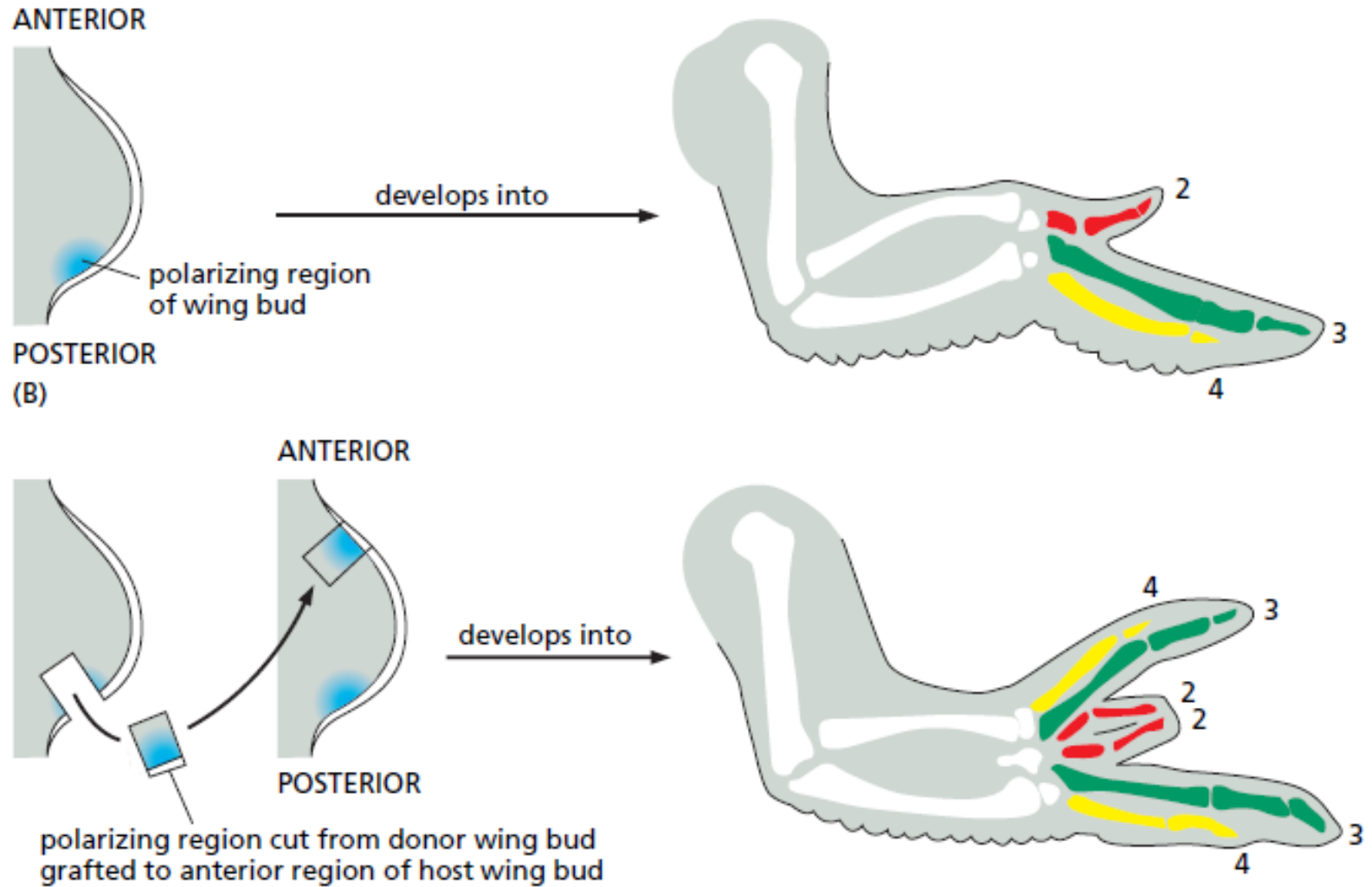


- Augsta morfogēna koncentrācija noved šūnas pa vienu attīstības ceļu, vidēja – pa otru, un zema pa trešo

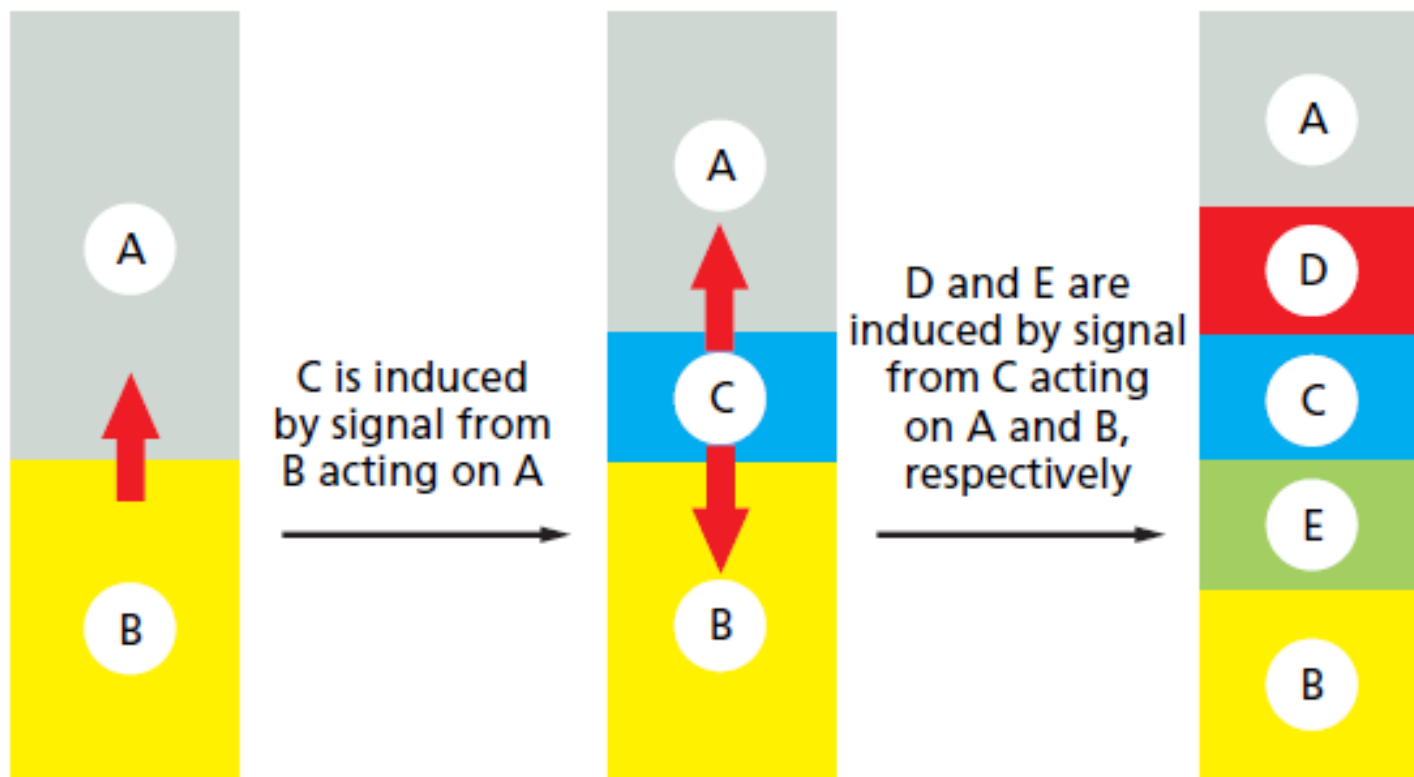


- Inhibitori arī var veidot gradientus

Sonic hedgehog morfogēna darbība

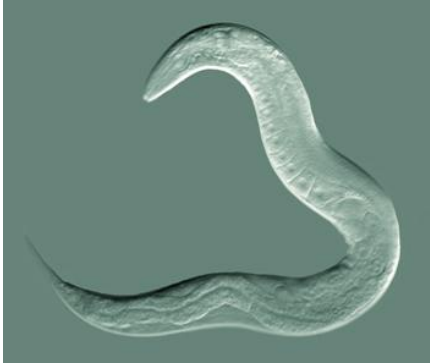


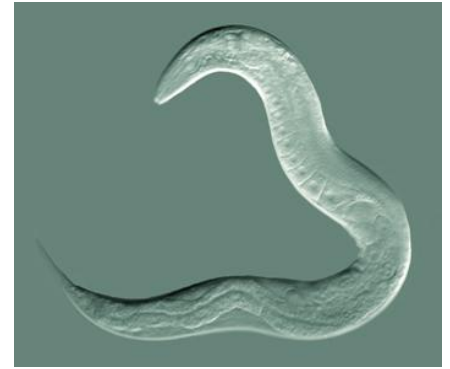
Secīgā šūnu indukcija



Induktīvo signālu mijiedarbība var novest pie daudzu dažādu šūnu veidu attīstības

Modeļorganismi attīstības bioloģijā

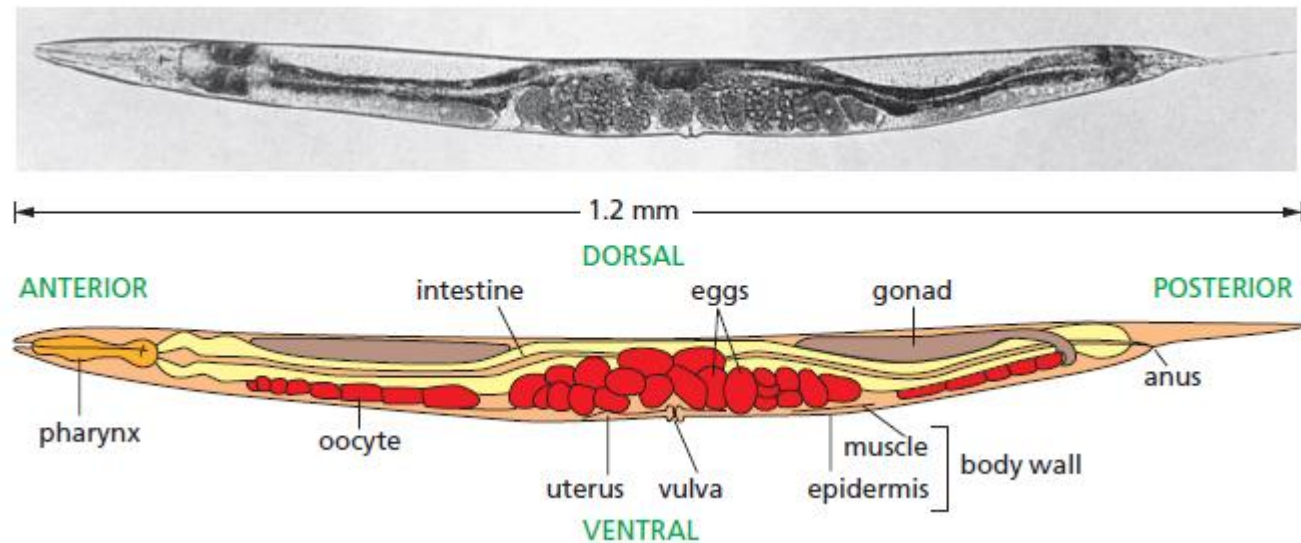




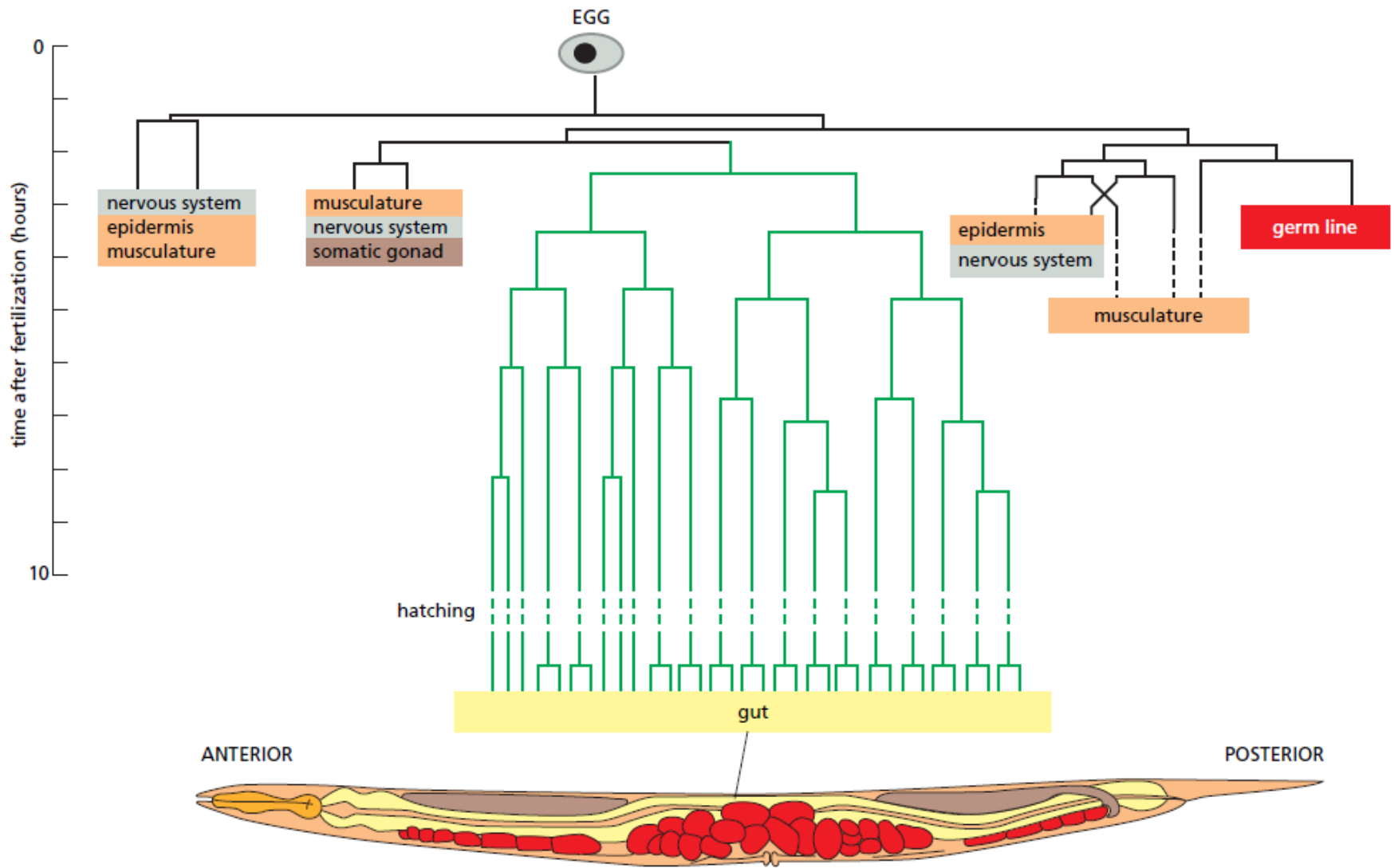
Nematodes

Nematodes

Pieaugušu īpatni veido 1000 somatiskas un 1000-2000 dzimumšūnas

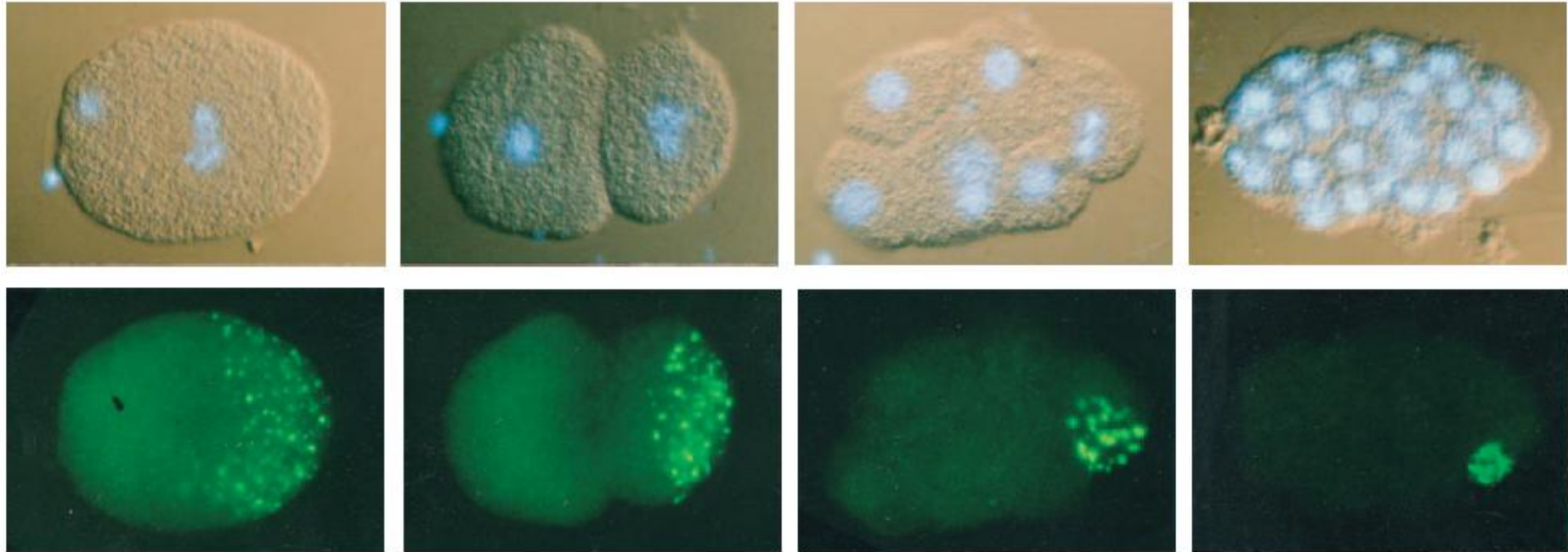


Divi dzimumi – hermafrodītais un vīrišķais



Pilnīgs dzīves cikls ilgst 3 dienas

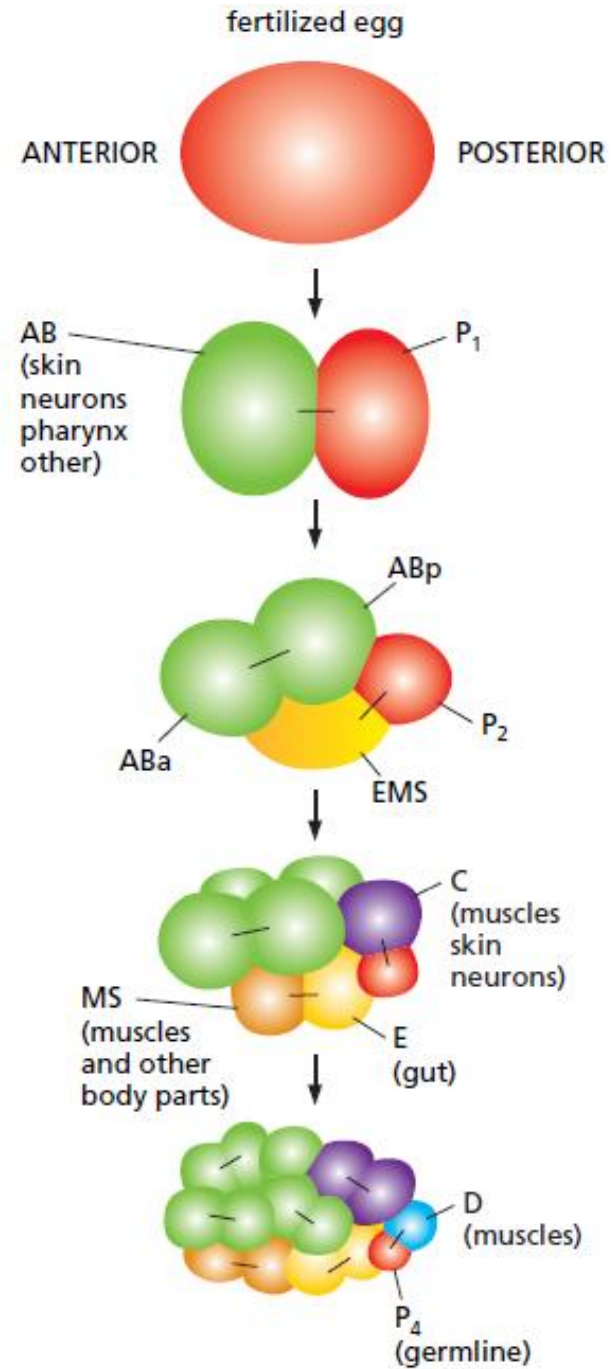
Asimetriskā šūnu dalīšanās



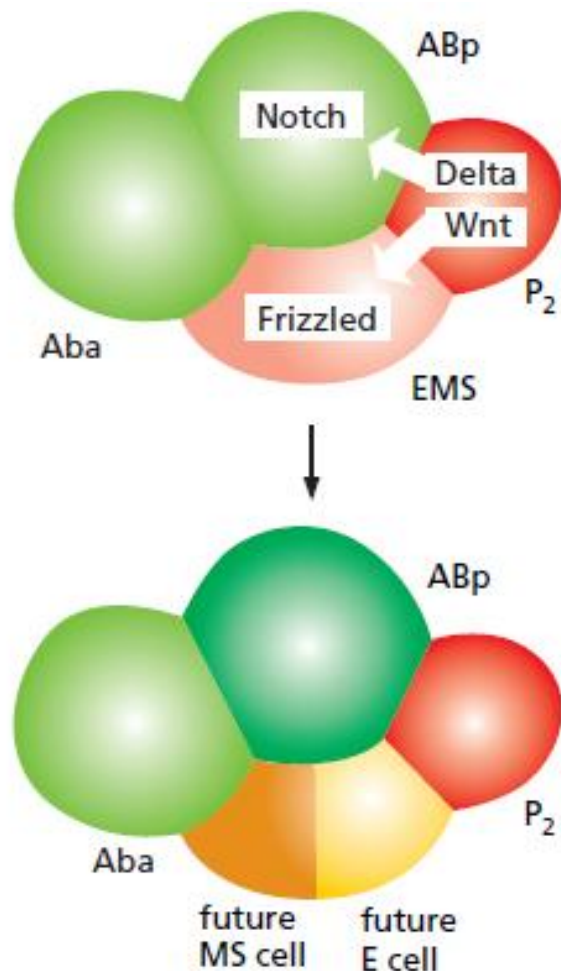
- P-granulas satur Par proteīnus (*partitioning defective*)
- Par proteīniem homologi sastopami insektos un mugurkaulniekos
- Posteriorā gala meitšūnas manto P-granulas

Nematodes “fate map”

Pirmie šūnu dalīšanās soļi un tālākā šūnu determinācija ir prognozējama



Šūna-šūnu mijiedarbības nosaka tālāko šūnu attīstību

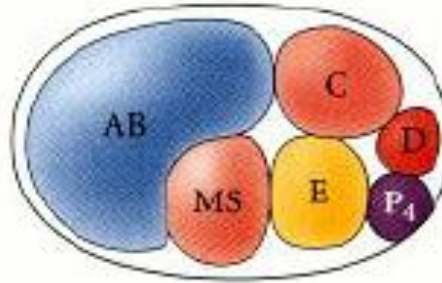


- P₂ šūna ar Delta ligandu signalizē Ab_p šūnas Notch receptoriem
- Ab_a neatbild uz šiem signāliem, jo starp šīm šūnām nav kontakta
- P₂ šūna ar Wnt ligandu signalizē EMS šūnas “sprogainajiem” receptoriem
- EMS šūna tiek polarizēta un rada divas atšķirīgi determinētas meitšūnas

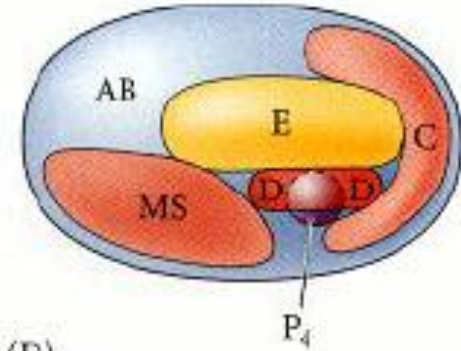
Gastrulācija nematodēs

- E šūnas pēcteči migrē blastulas iekšienē un izveido zarnu caurulīti
- P4 šūnu pēcteči (gametu prekursori) migrē ventrāli
- MS, D un C pēcteči novietojas abās pusēs zarnu caurulītei
- AB pēcteči virzās uz iekšpusi
- C pēcteči ieskauj embriju, šajā procesā saplūstot veidojas scintiāla citoplazma (186 šūnas saplūst 8 šūnās)

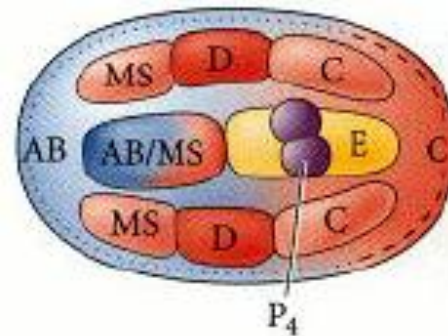
(A)



(B)



(C)



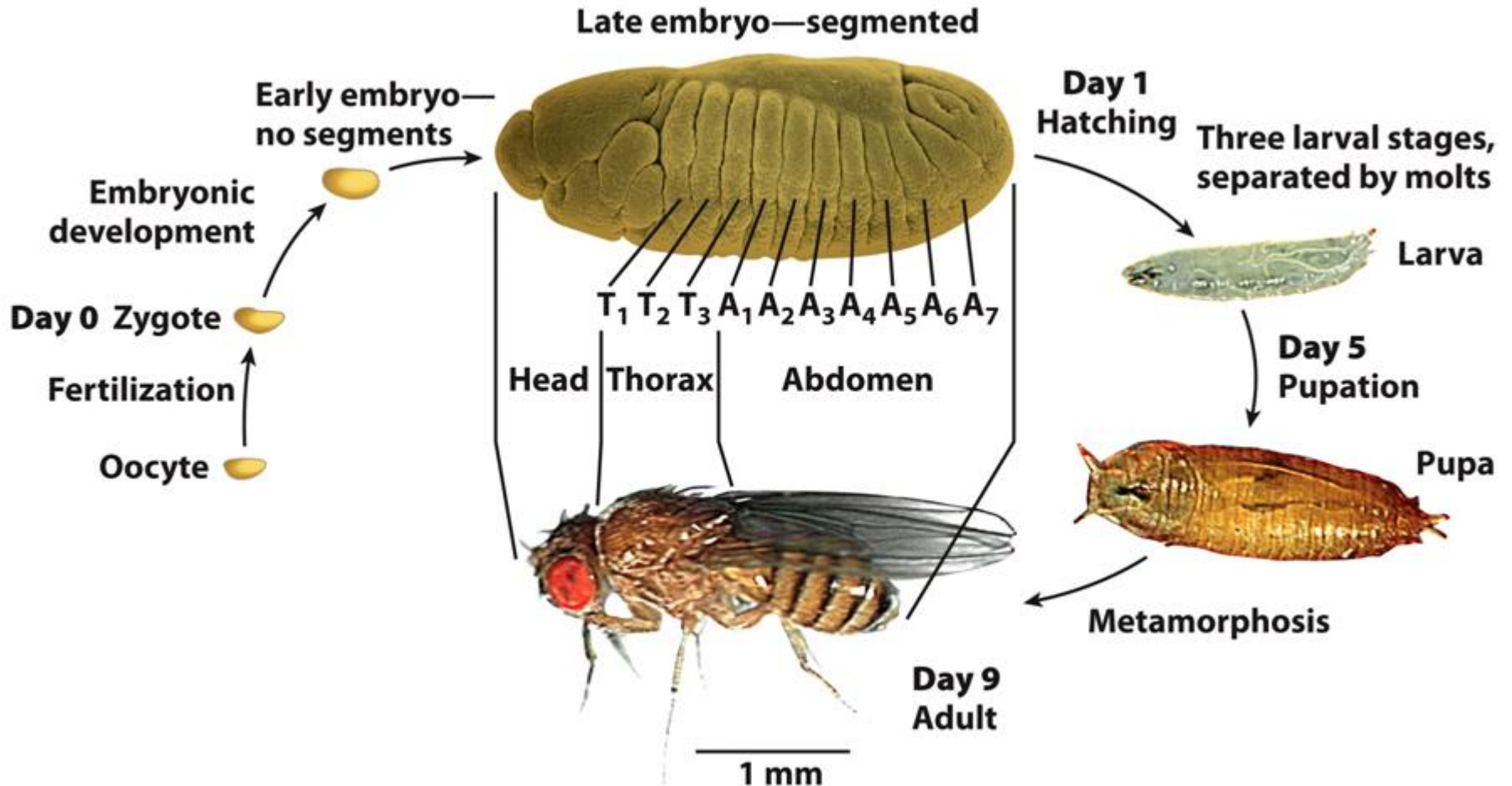
(D)



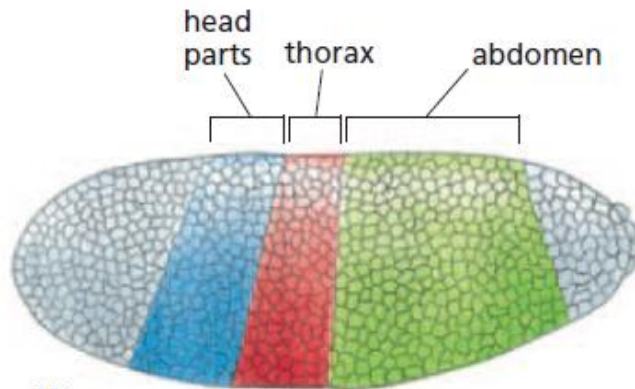


Drozofilas

Drosofilas morfoģenēze

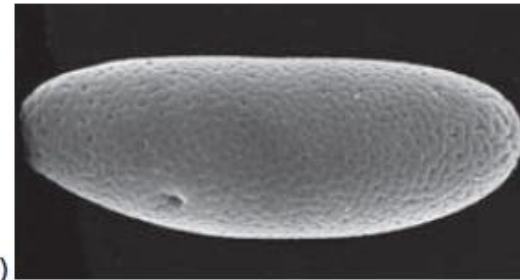


Metamerism – segmenti, kas attīstības gaitā veido specializētus ķermeņa rajonus

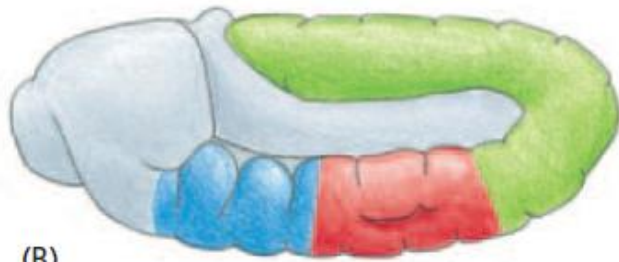


(A)

2 hours



(D)

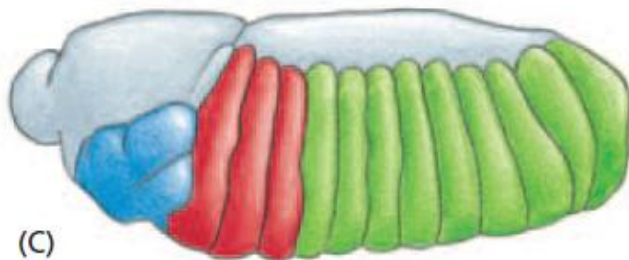


(B)

5–8 hours



(E)



(C)

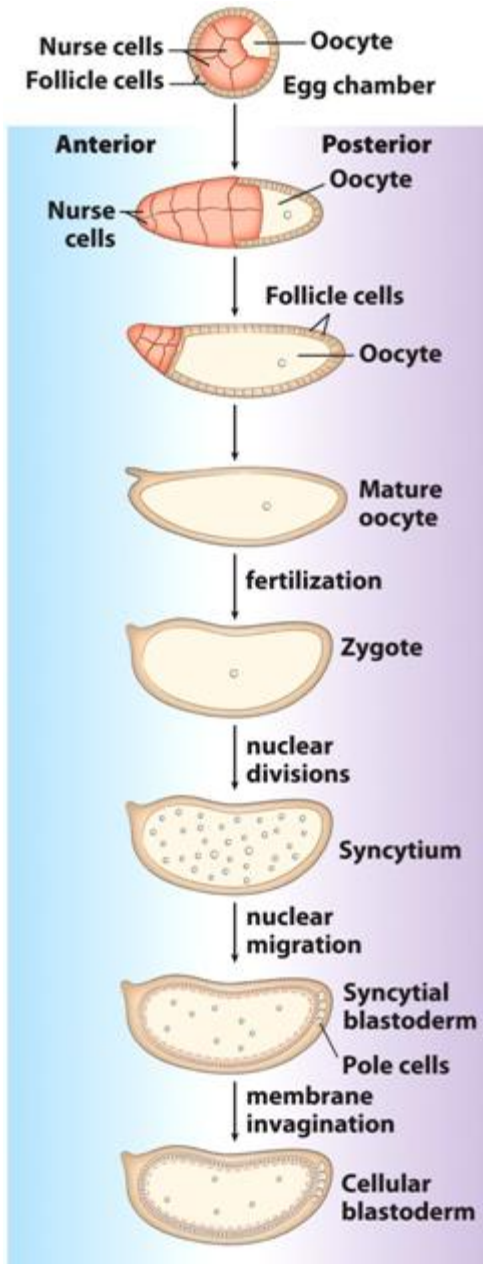
10 hours



(F)

0.5 mm

Agrīnā drozofilas embrija attīstība



- Barotājšūnās un folikulšūnās veidotais mRNS un proteīni tiek deponēti oocītā
- Sākotnēji notiek aktīva zigotas kodola dalīšanās (šie kodoli nav norobežoti ar šūnas membrānām)
- Ap 8-11 dalīšanās ciklu kodoli tuvinās šūnas ārējam slānim, kur pēc vēl vairākām dalīšanās reizēm membrāna sāk veidot invaginācijas ap šiem kodoliem
- Izveidojas šūnu blastoderma, šūnas aizsāk mitotisko dalīšanos

Gēnu ekspresija, kas nosaka drozofilas attīstību

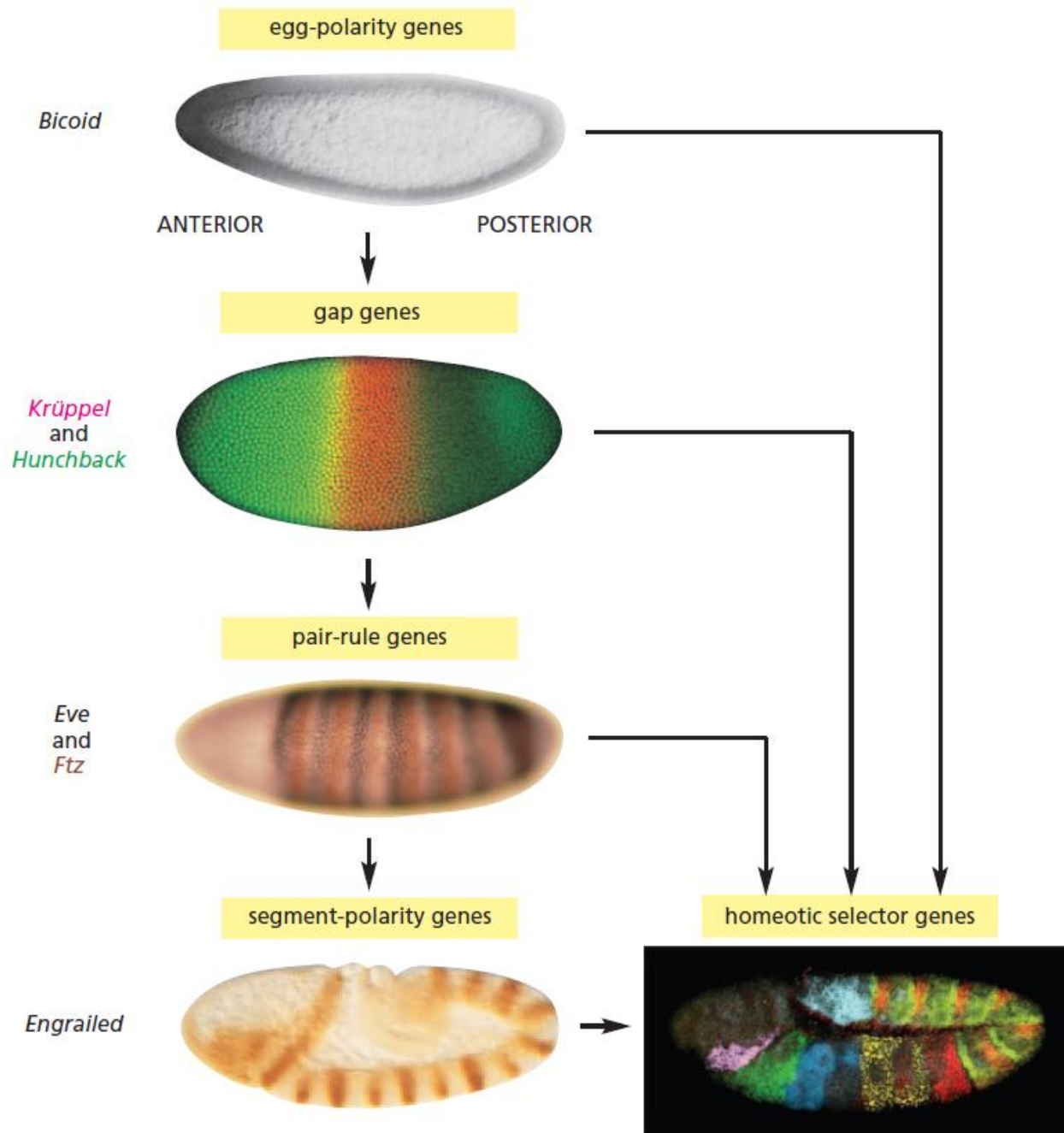
1. Citoplazmas
polaritātes gēni

2. *Gap* gēni

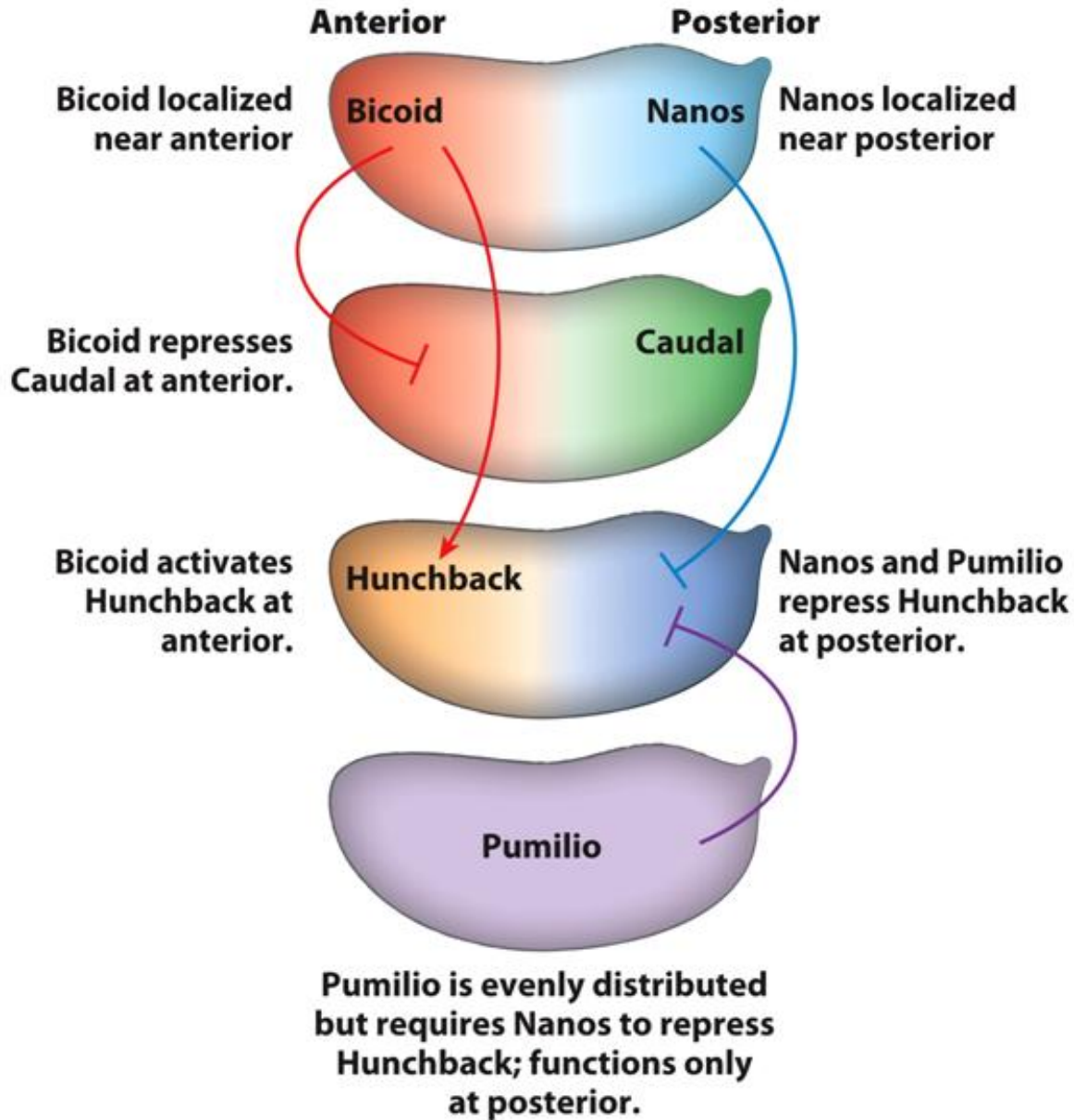
3. *Pair-rule* gēni

4. Segmentu
polaritātes gēni

5. Homeotiskie gēni



Translation of mRNA and diffusion of products creates concentration gradients in the embryo.



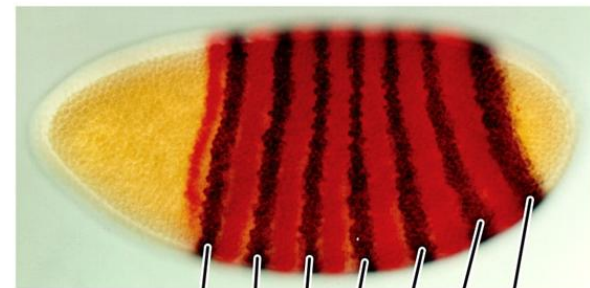
- **Bicoid** un **Nanos** morfogēni noved pie dažādu funkcionālo gēnu grupu ekspresijas
- Šo morfogēnu ekspresiju nosaka pirms apaugļošanas saražoto mRNS translācija

Segmentācijas gēnu ekspresija

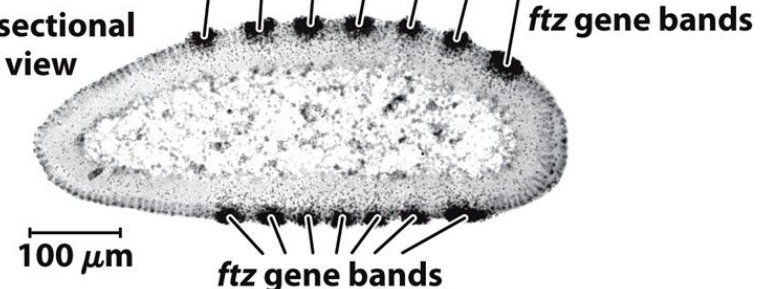
- **Gap**-gēni – nodrošina embrija šūnu attīstību par vairākiem atšķirīgiem reģioniem
- **Pair-rule** gēni un **segmentu polaritātes** gēni nodrošina 14 joslu izveidi, kas tālāk veido 14 embrija segmentus

ftz (*fushi tarazu*) ir *pair-rule* gēns, kura produkts aktivē homeotisko gēnu ekspresiju

(a) Side view



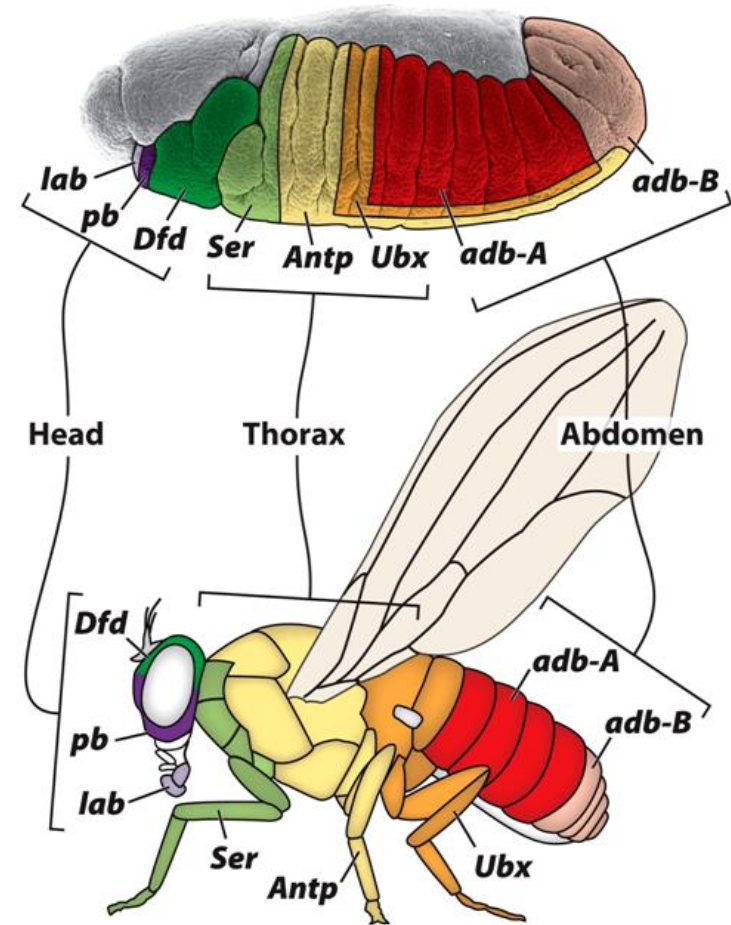
(b) Cross-sectional dorsal view



Homeotisko gēnu ekspresija

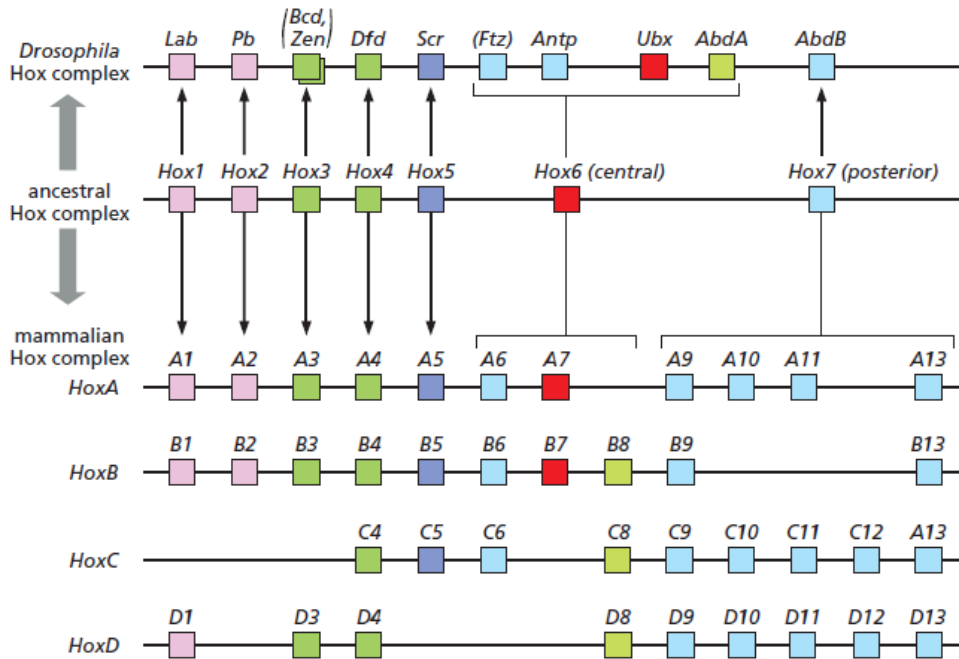
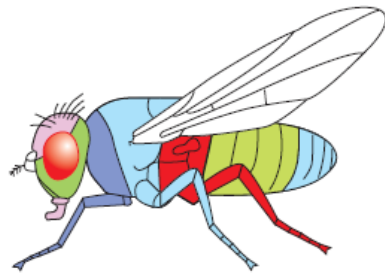
Homeotiskie (*Hox*) gēnu produkti nosaka, kādi orgāni un to piedēkļi attīstīsies no katra segmenta

Hox atvasināts no “homeobox”



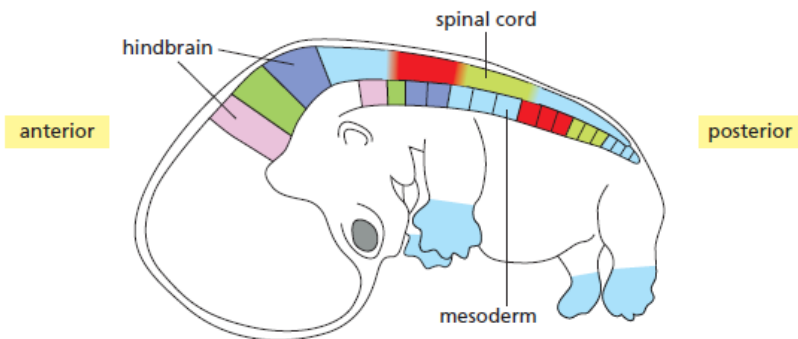
Drosophila





- Hox gēni ir konservatīvi (augsta homoloģija starp sugām)

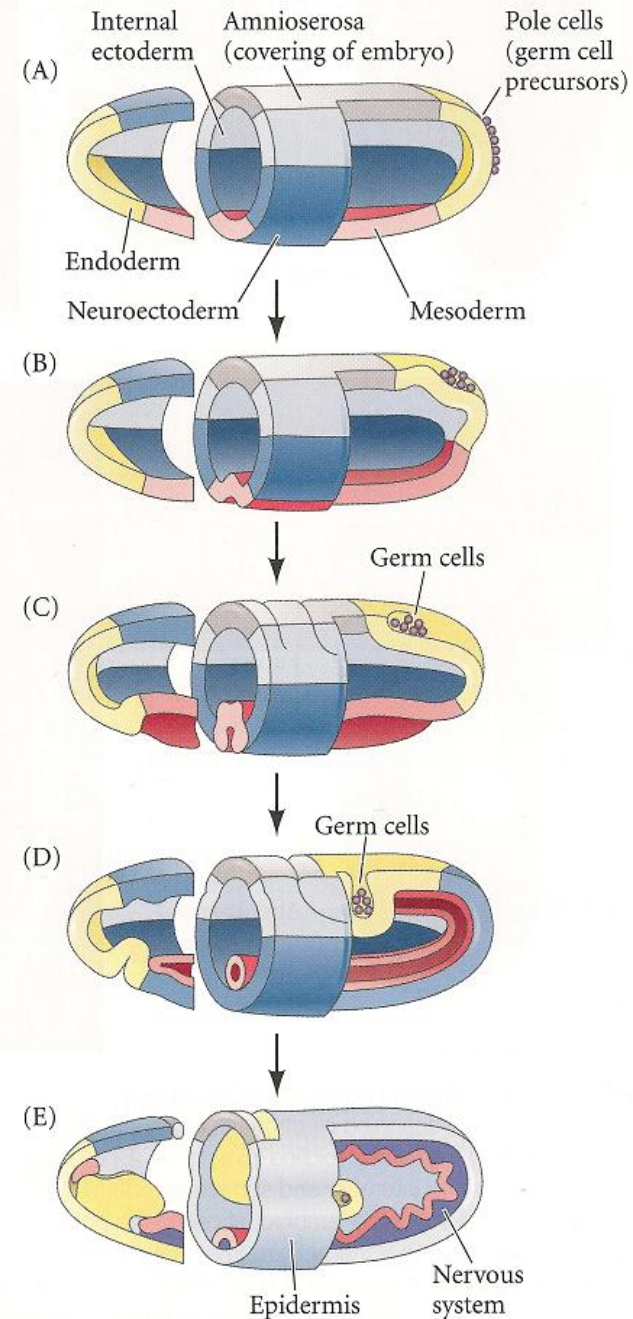
- Cilvēkam salīdzinot ar drozofilu četri *Hox* gēnu klasteri



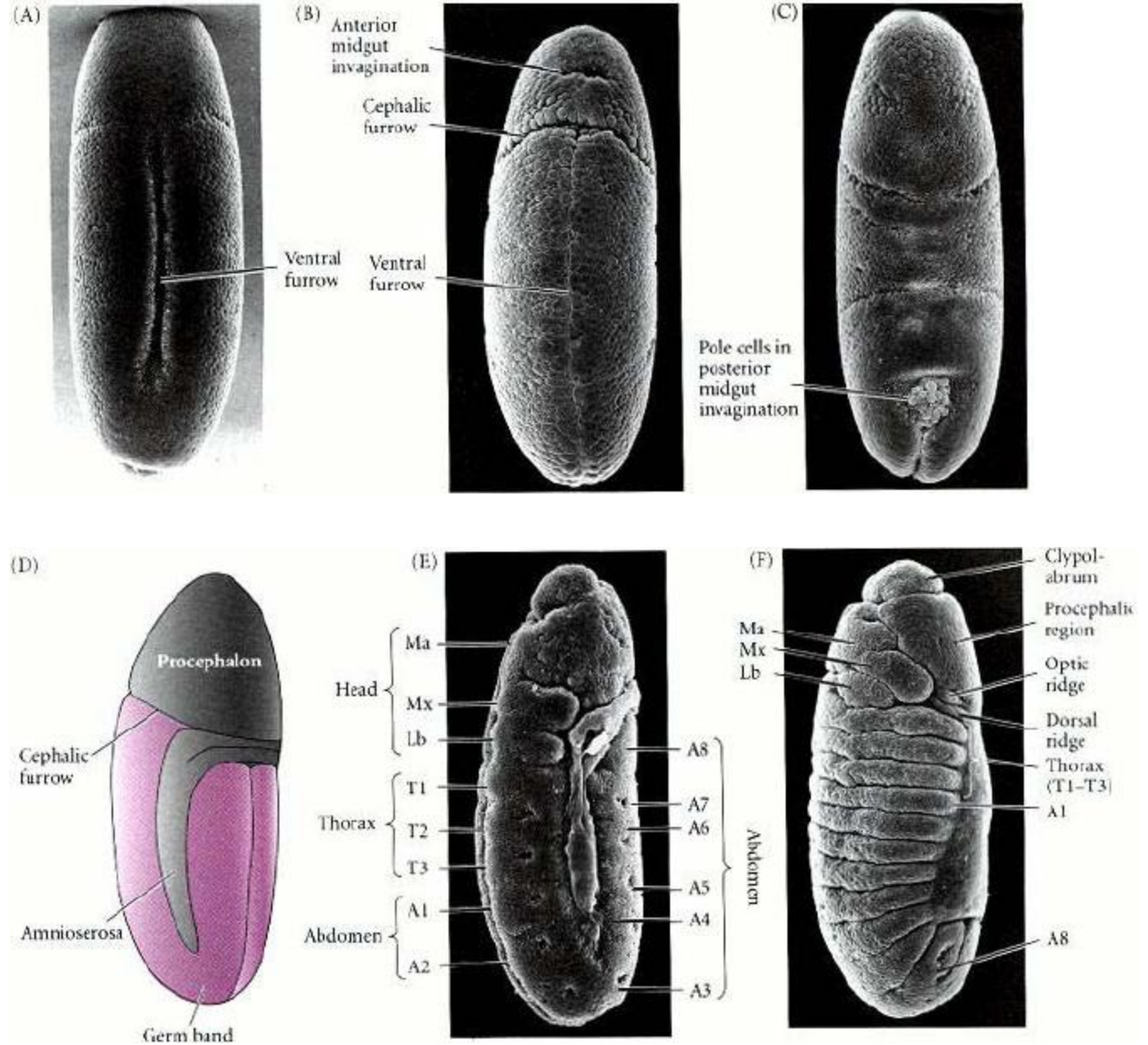
Drozofilas gastrulācija

Gastrulācija sākas īsi pēc zigotas gēnu transkripcijas uzsākšanas

- Ventrālā mezoderma invaginējas embrijā, veidojot caurulīti
- Endoderma veido divus iedobumus attiecīgi – posteriorajā un anteriorajā galā
- Nervu sistēma veidojas no ventrālās ektodermas

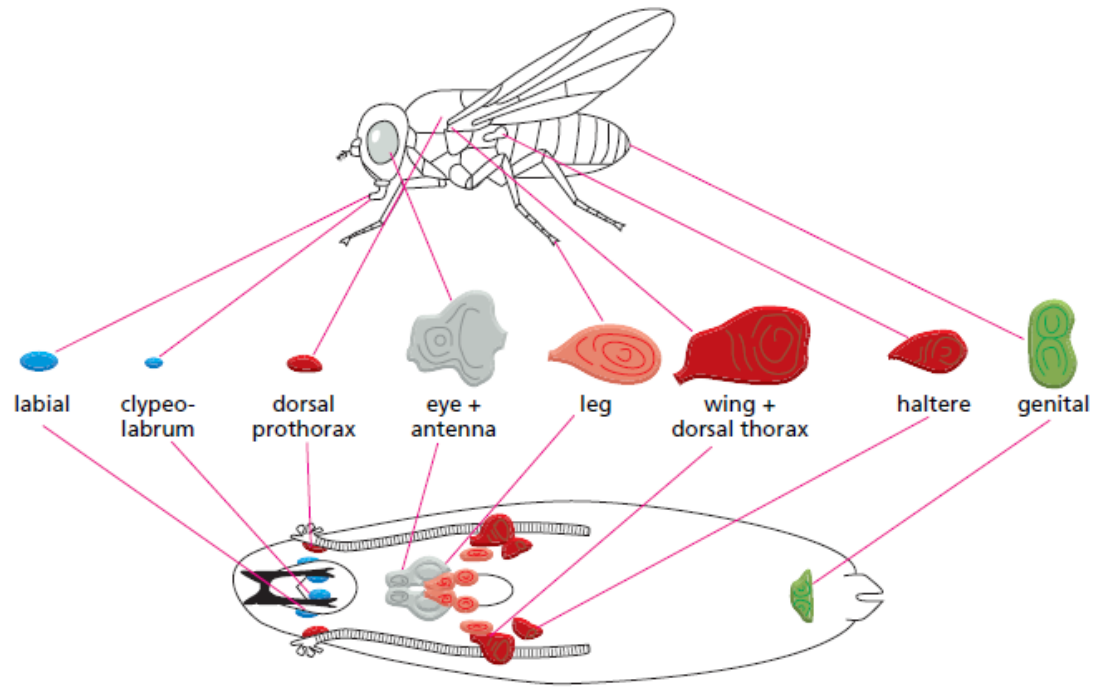


Gastrulācija



Organogēnēze

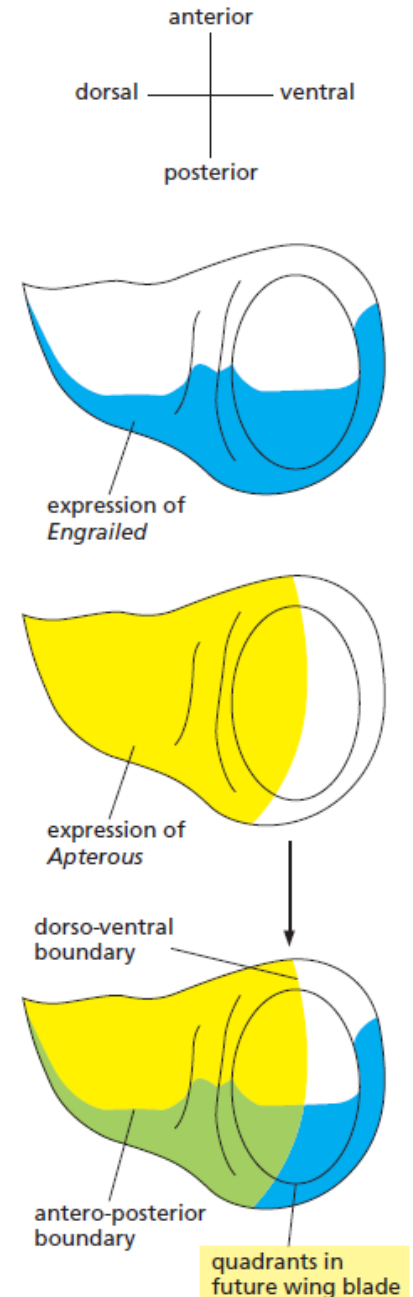
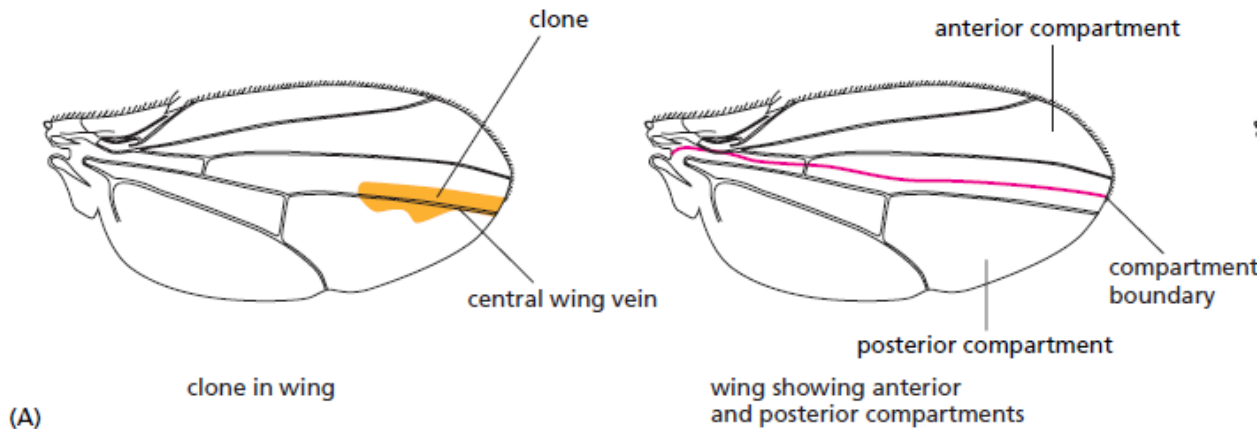
Drozofilām orgāni attīstās no noteiktiem rajoniem kūniņas stadijā – **imaginālajiem diskiem**

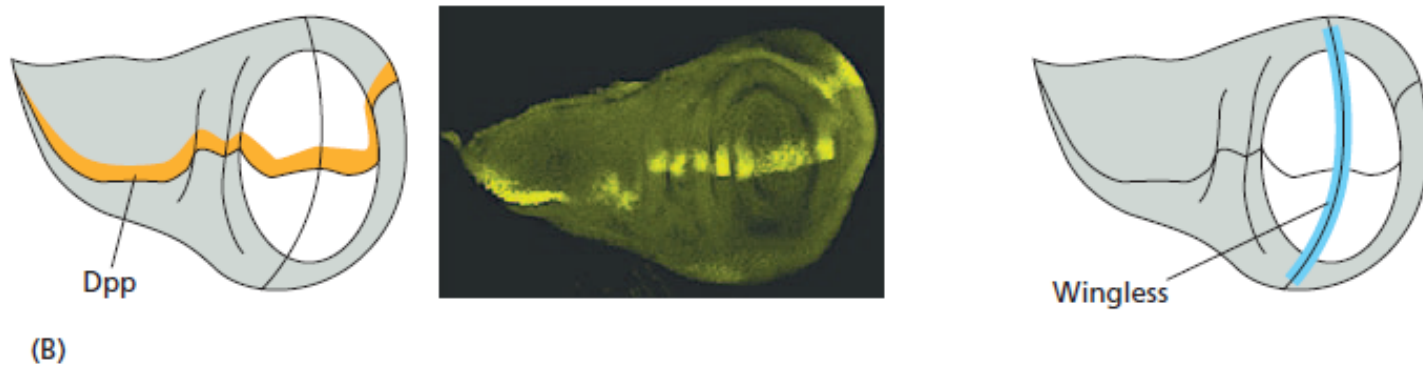
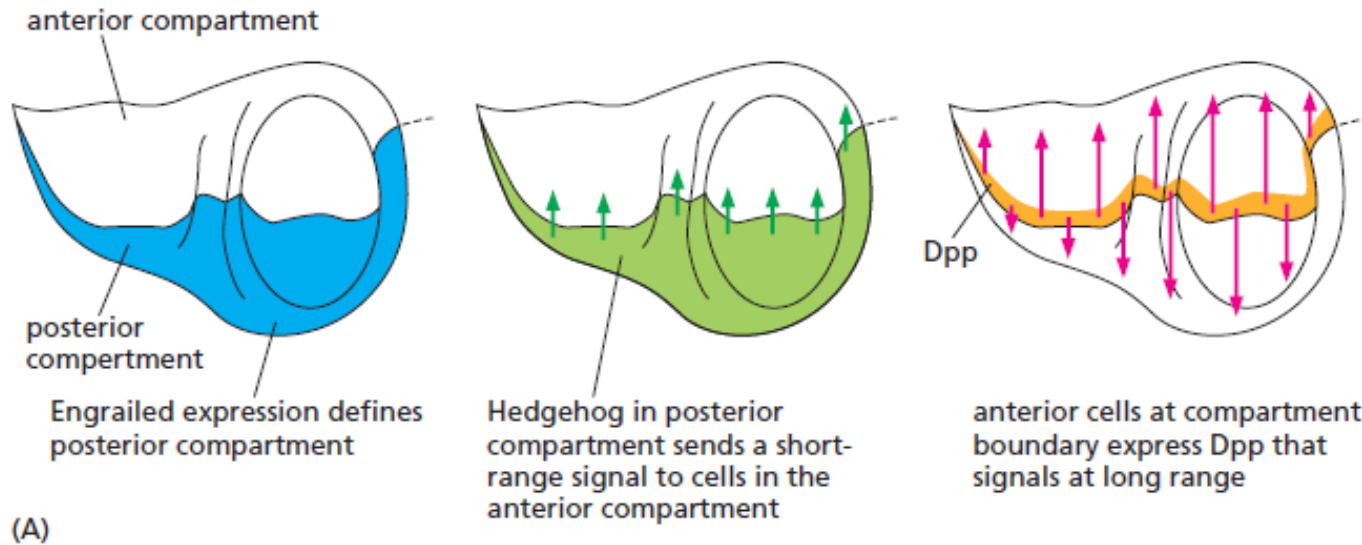


Imaginālos diskus veidojošās šūnas jau ir determinētas attīstīties par noteiktām struktūrām

Insekta spārna diski ir sadalīti nodalījumos (*compartment*)

Engrailed un *Apterous* ekspresija sadala spārnu divās funkcionālās daļās – anteriorajā un posteriorajā

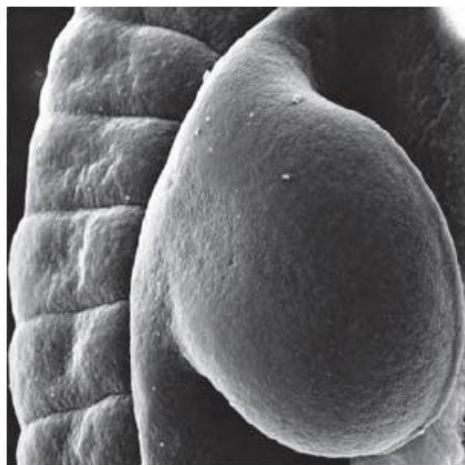




Spārņa daļu robežas nosaka specifiski robežmorfogēni (*Dpp*, *Wingless*), kuru ekspresiju aktivē *Engrailed*, *Apterous*, *Hedgehog*

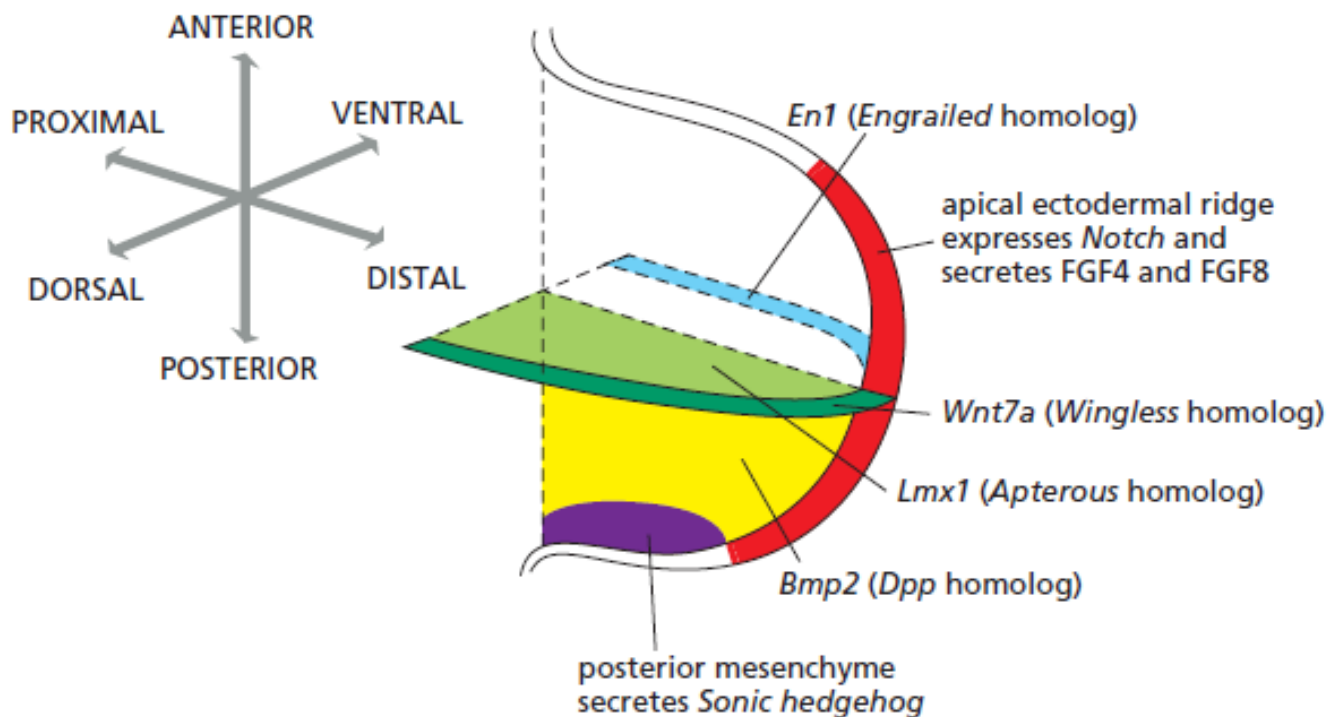
Līdzīgi imaginālo disku, morfogēnu gradientu un nodalījumu principi darbojas arī mugurkaulniekos

Cāļa spārna pumpurstruktūra 4. attīstības dienā



(A)

500 μ m

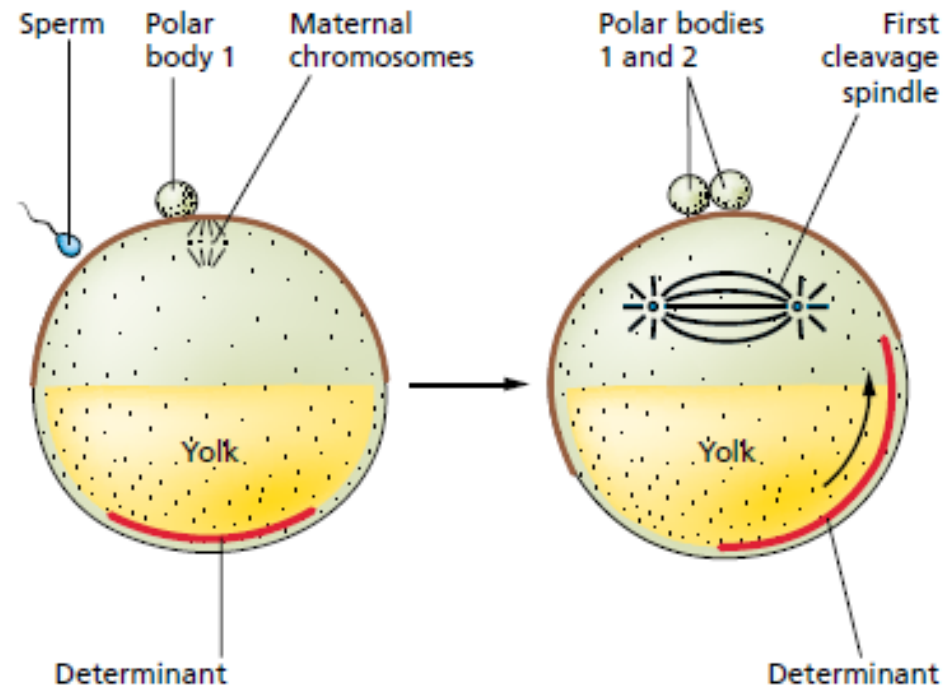




Abinieki

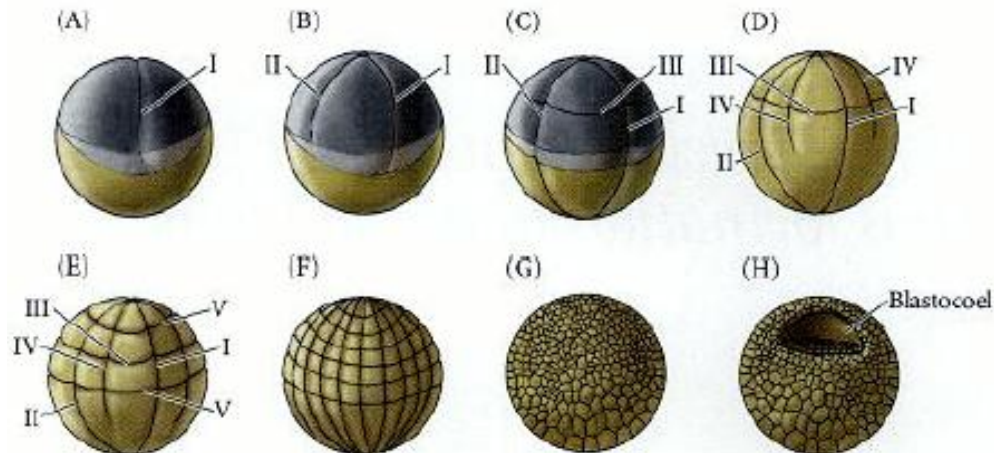
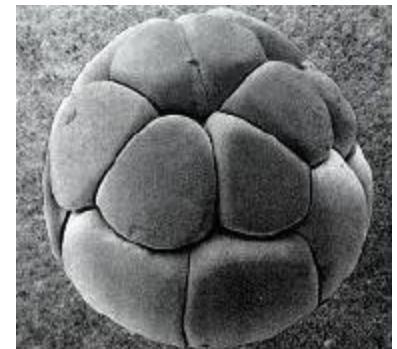
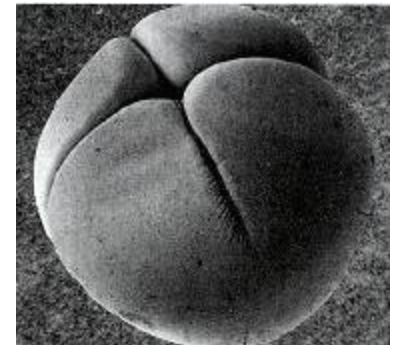
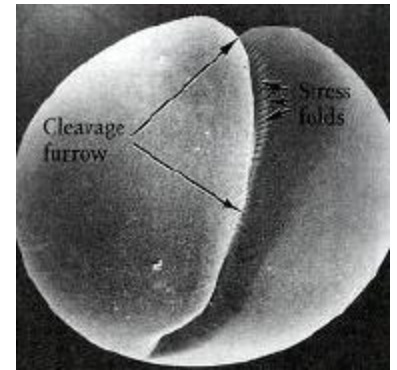
Perifērās citoplazmas rotācija

- Aupaugļošana var notikt jebkur animālās hemisfēras daļā
- Spermas šūnas citoskelets integējas olšūnas citoskeletā un nodoršina perifērās citoplazmas rotāciju
- Rotācija palīdz specifiskiem regulatorajiem faktoriem lokalizēties pretī spermas šūnas iekļuves vietai
- Pretī spermas š. iekļuves vietai sāksies gastrulācija un attīstīsies dorsālās struktūras



Šūnu dalīšanās

- Raksturīga **neviendabīga radiāla holoblastiska** šūnu dalīšanās
- 16 līdz 64 šūnu stadijā embrijs tiek saukts par **morulu** (latīņu v. “mulberry”)
- 128 šūnu stadijā ir izšķirams **blastocēls** un tad embriju sauc par **blastulu**



Blastulas *fate map*

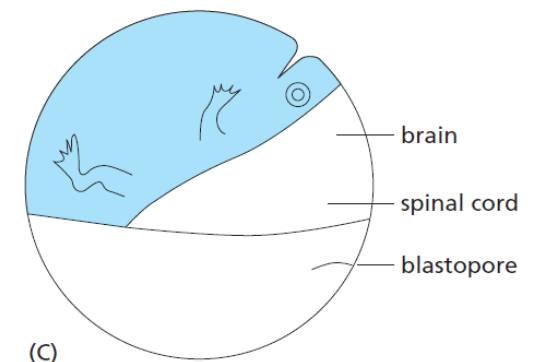
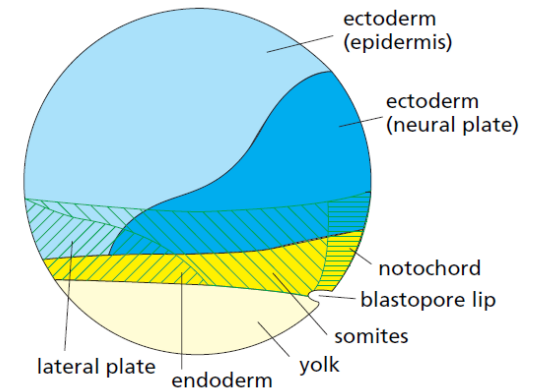
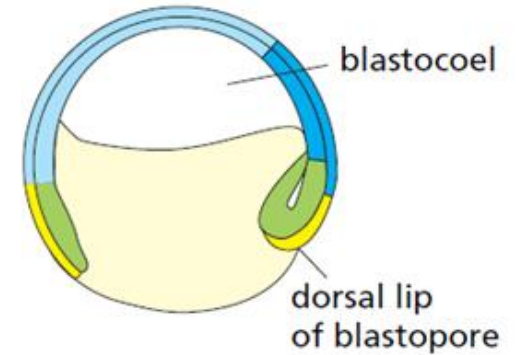
Animālā hemisfēra - ektoderma

Veģetālās šūnas – endoderma

Šūnas, kas novietotas zem blastocēla –
mezoderma

Blastocēls:

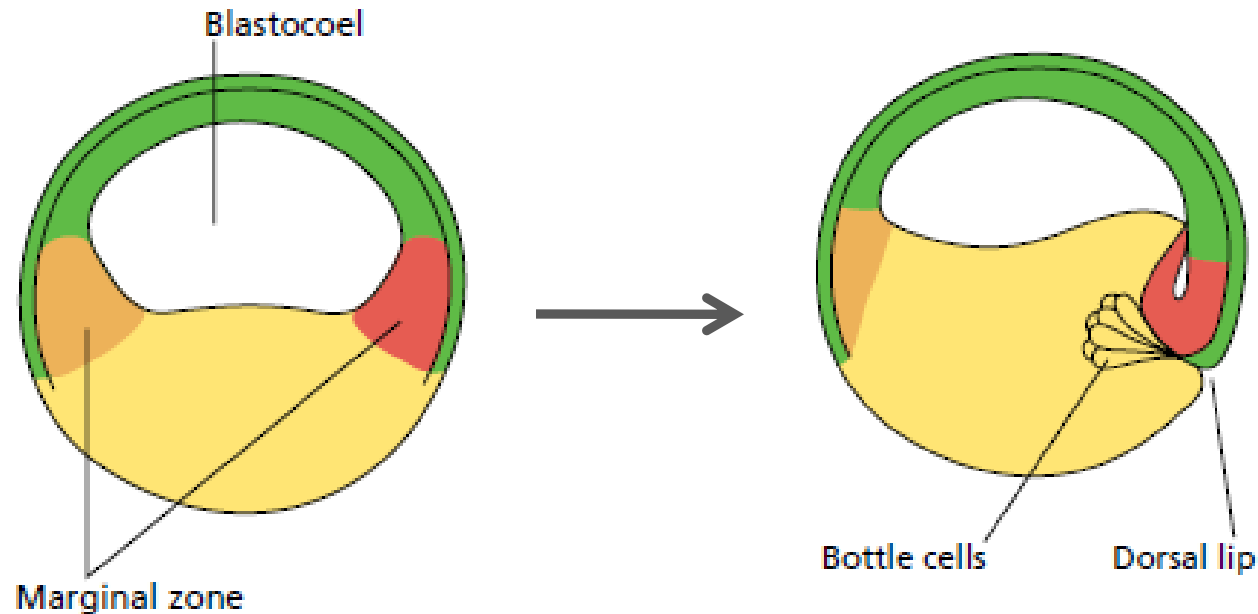
- ✓ Maina formu, ļaujot šūnām koordinēti migrēt blastulā gastrulācijas laikā
- ✓ Nodošina buferzonu, lai animālās un veģetālās šūnas pārāgri nesaskartos un nenotiktu nevēlamas mijiedarbības



Gastrulācija

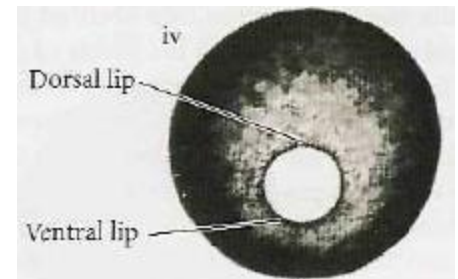
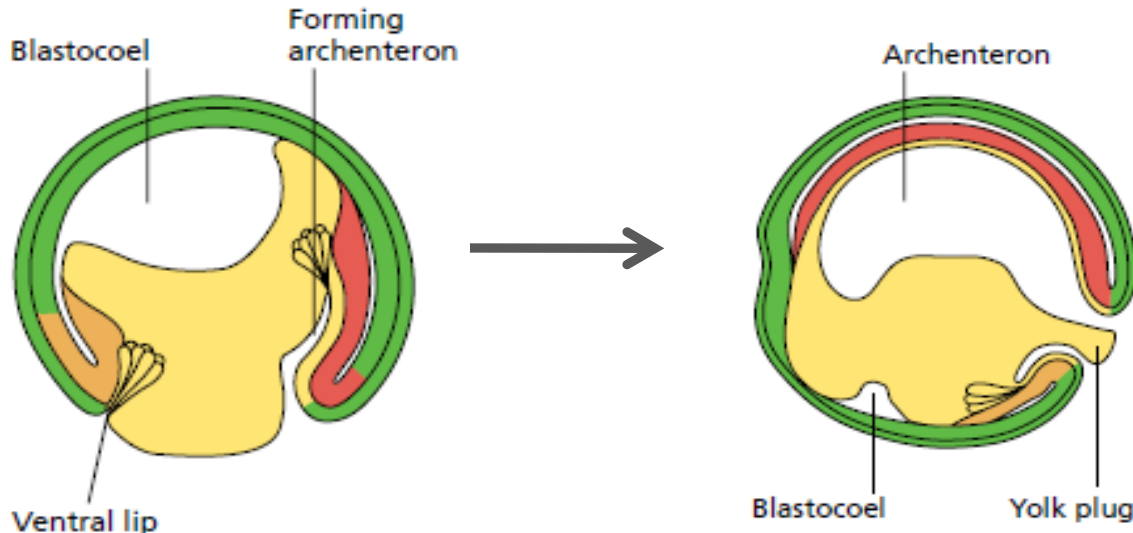


- Invaginācija sākas no blastoporas, **marginālajā zonā** ekvatoriālajā slānī starp animālo un veģetālo daļu
- Šūnas dramatiski maina formu, to ķermenis iestiepjas iekšā blastulā, bet pārējā daļa veido šauru “kaklu”, kas paliek kontaktā ar blastulas ārpusi veidojas **“pudeles” morfoloģija**

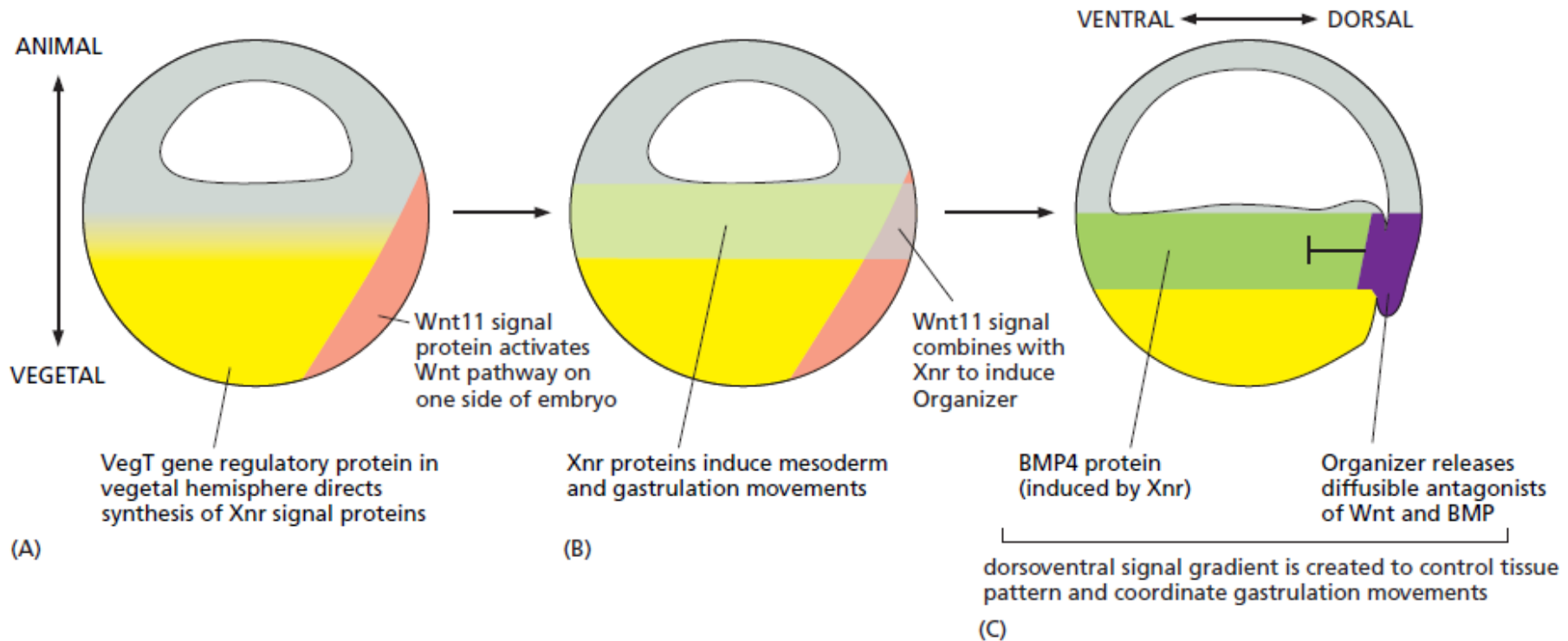


Gastrulācija

- “Pudeles” šūnas inicē **archenterona** (primitīvās zarnu caurulītes veidošanos)
- Balstocēls tiek novirzīts uz ventrālo daļu un gastrulācijas beigās izzūd
- Blastoporai ieskaujot atlikušo “dzeltenuma” proteīniem bagāto veģetālo daļu to dēvē par “**dzeltenuma korķi**”, turpinoties gastrulācijai tas tiek internalizēts



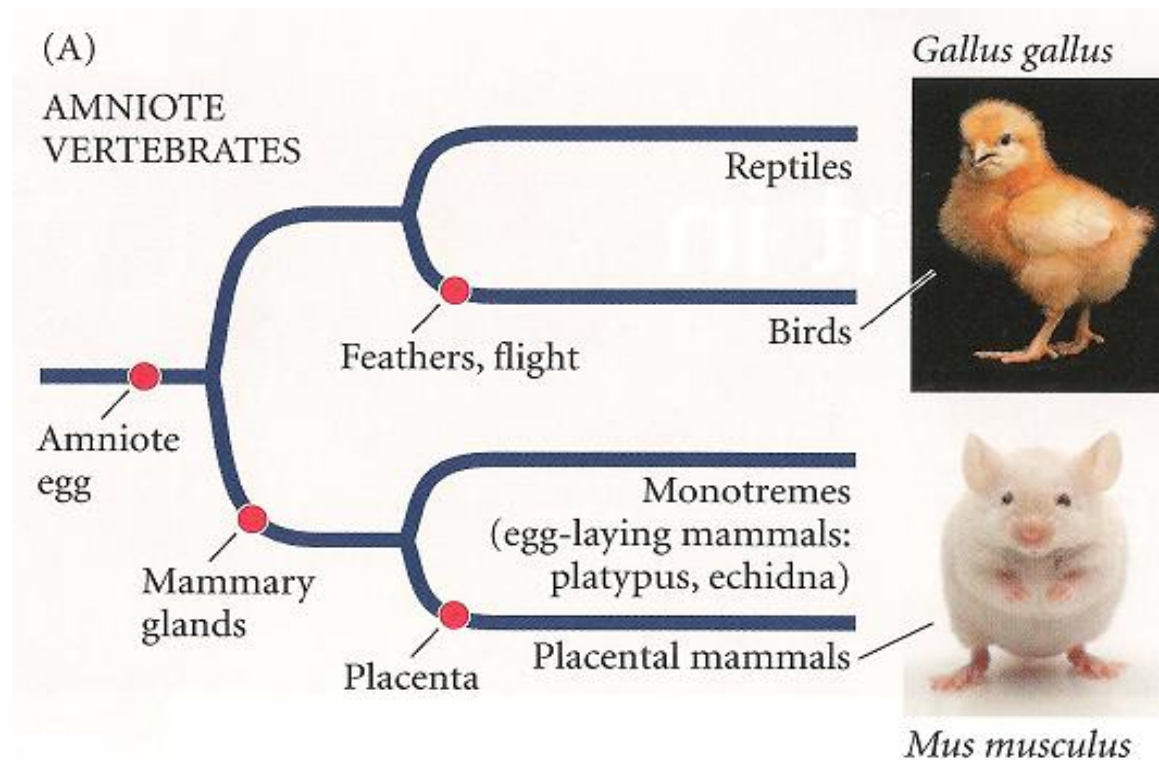
Induktīvie signāli gastrulācijai



*Embrionālās signalizācijas centra - **dorsālās lūpas** (*dorsal lip*) ģenēze nosaka tālāko gastrulācijas norisi un ķermeņa asu attīstību*

Putni un zīdītāji

Amnioti – mugurkaulnieki, kuru embriji attīstās amnionā (ūdens maisā). Proti, putni, rāpuļi un zīdītāji.



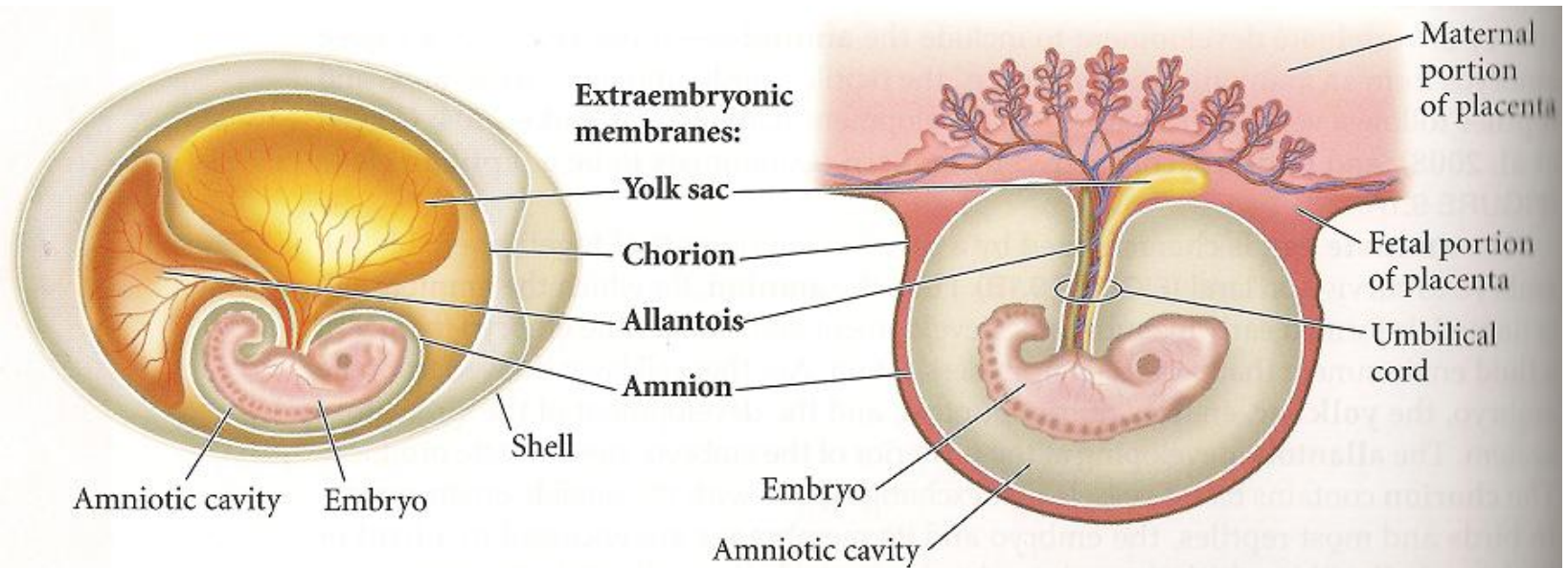
Amnijs – uztur šķirdu vidi embrija attīstībai

“Dzeltenuma” proteīnu rajons nodrošina barības vielu piegādi un cirkulatorās sistēmas attīstību

Allantojs – attīstās posteriorajā galā uz uzkrāj atkritumvielas

Horijs – Satur asinsvadus, kas nodrošina gāzu apmaiņu ar ārējo vidi

Placenta – satur embrija un mātes audus un asinsvadus, nodrošina gāzu apmaiņu, barībasvielu uzņemšanu, atkritumvielu izvadīšanu





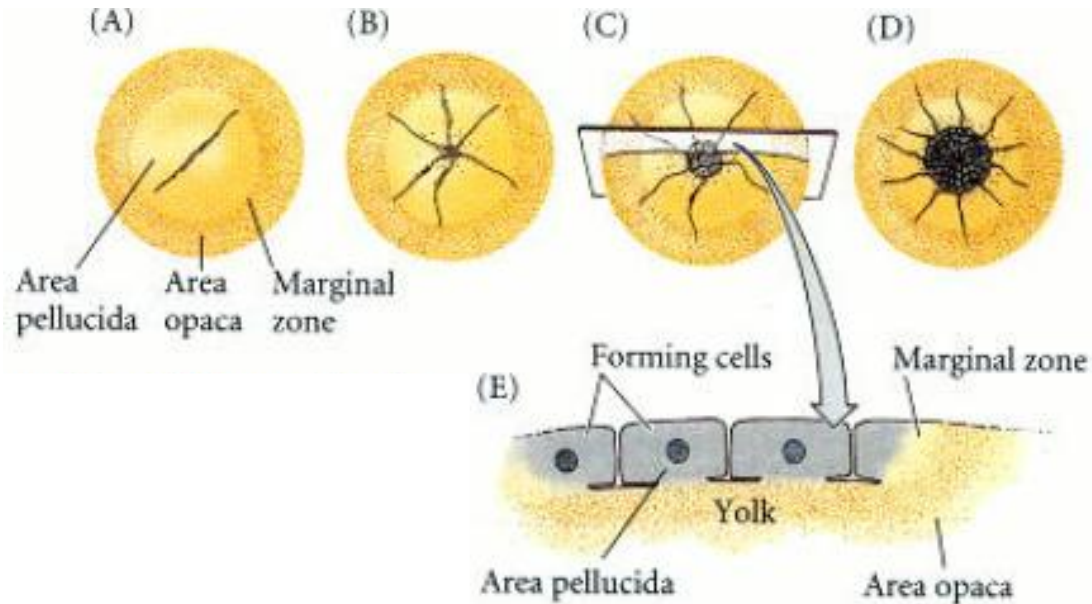
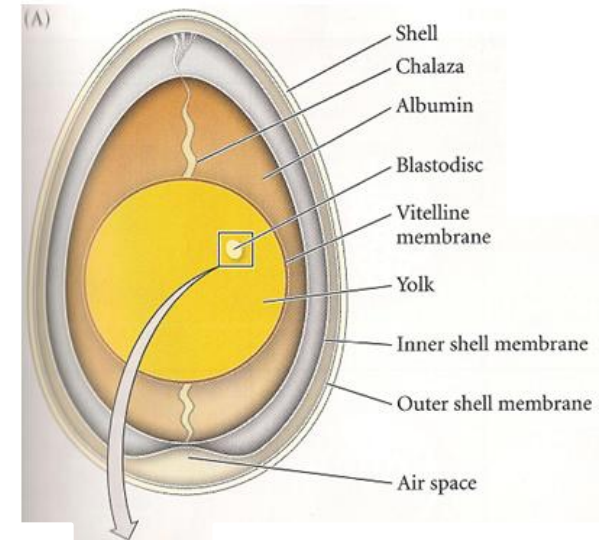
Putni

Šūnu dalīšanās

Neliels **blastodisks**, kas pieguļ lielai olšūnas veģetālajai daļai

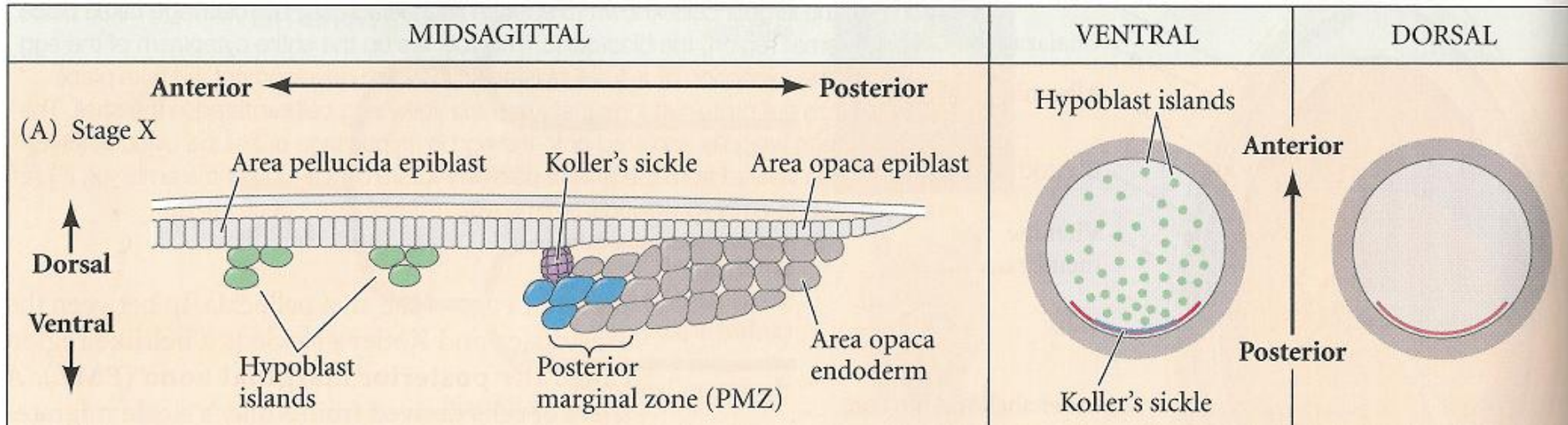
Šūnu dalīšanās notiek **diskoidāli meroblastiski**

Veģetālās daļas virspusē veidojas šūnu **blastoderma**



Hipoblasta veidošanās (sagatavošanās gastrulācijai)

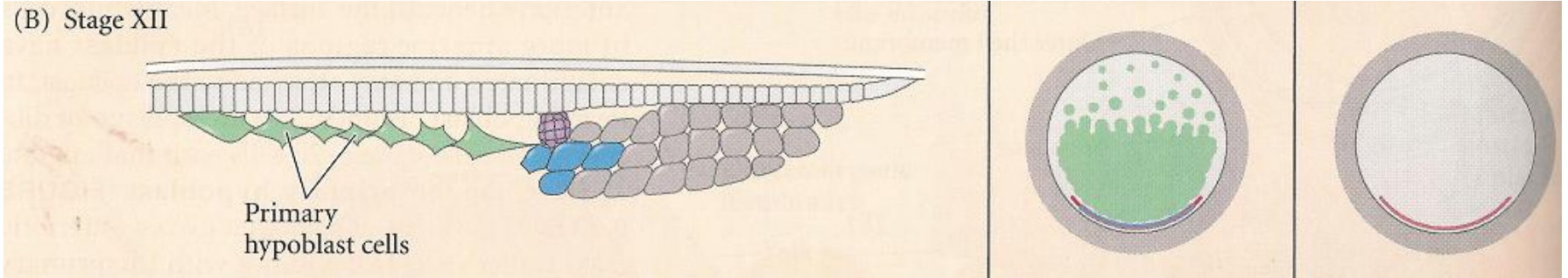
- Epiblasts posteriorajā galā veido sabiezējumu – **Kollera** saliņu
- Anteriorajā galā daļa epiblastu delaminējas un veido **hipoblasta** saliņas



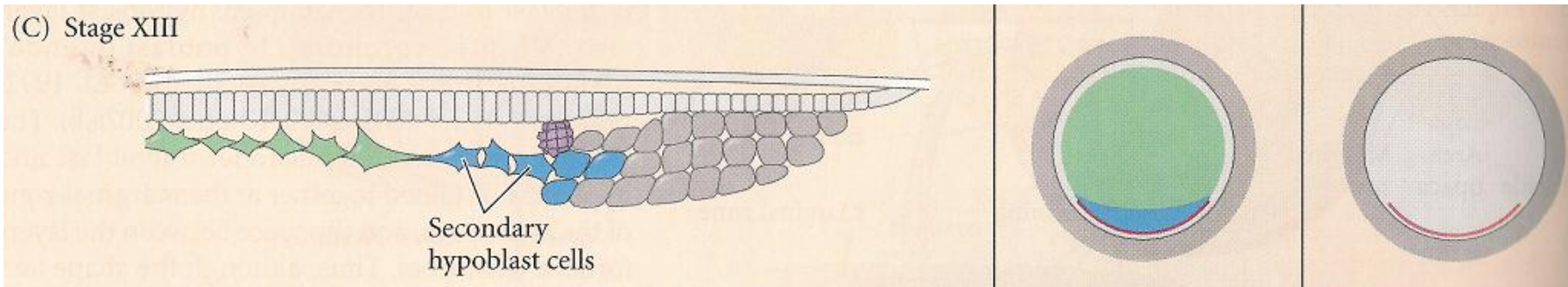
(Pirms olas izdēšanas)

Hipoblasta veidošanās (sagatavošanās gastrulācijai)

- Hipoblasta saliņas veido **primāro hipoblasta slāni**



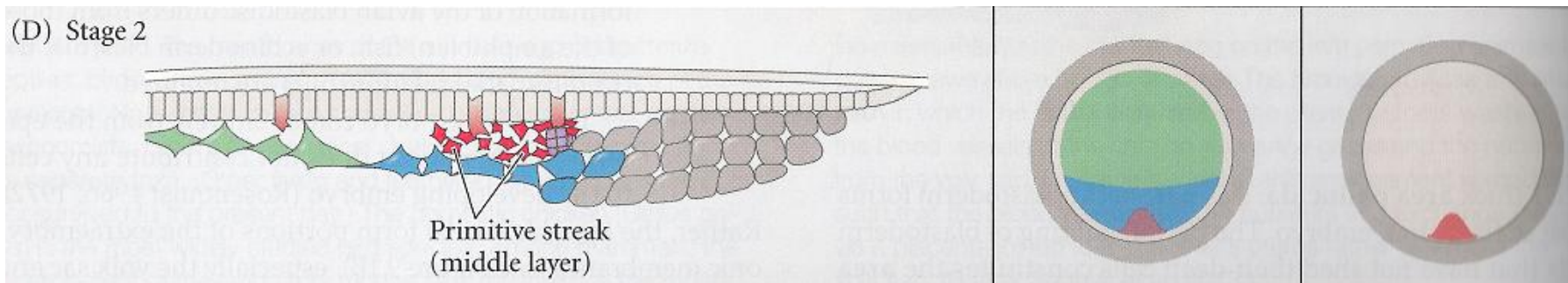
- Kollera saliņām anteriorās šūnas apvienojas ar primāro hipoblastu veidojot **sekundāro hipoblastu**



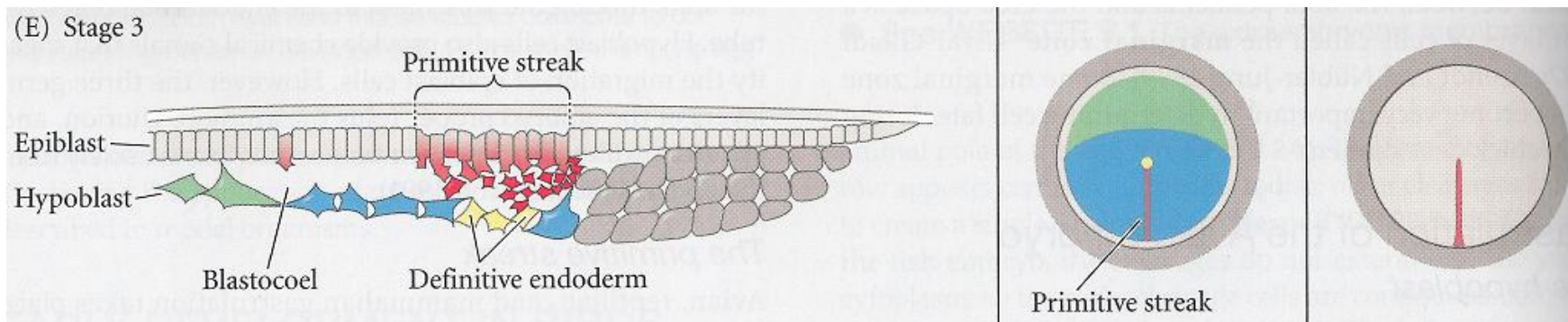
(Pirms olas izdēšanas)

Primitīvās svītras attīstība

- Primitīvās svītras šūnas veido trešo slāni, kas atrodas starp hipoblasta un epiblasta šūnām



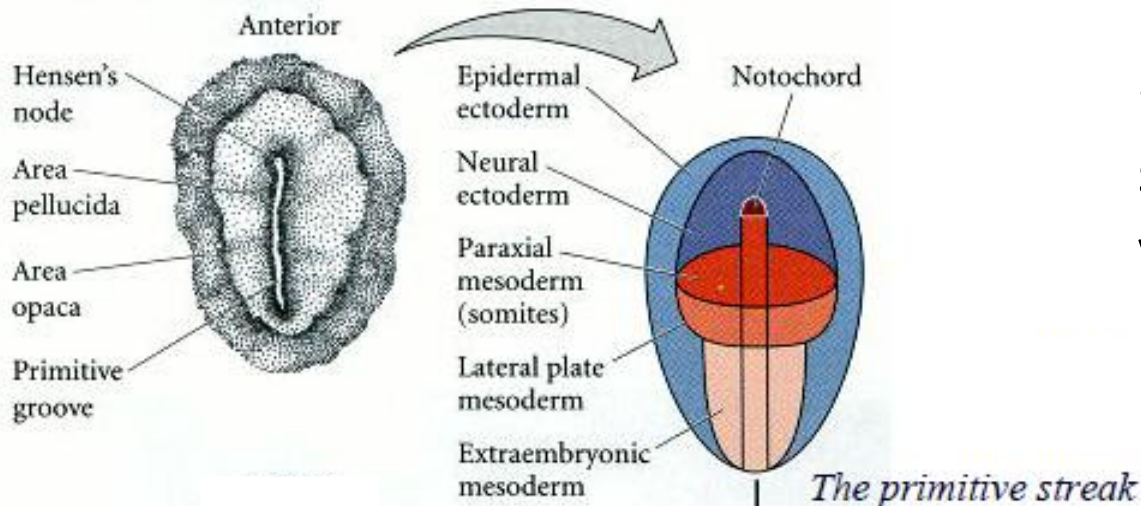
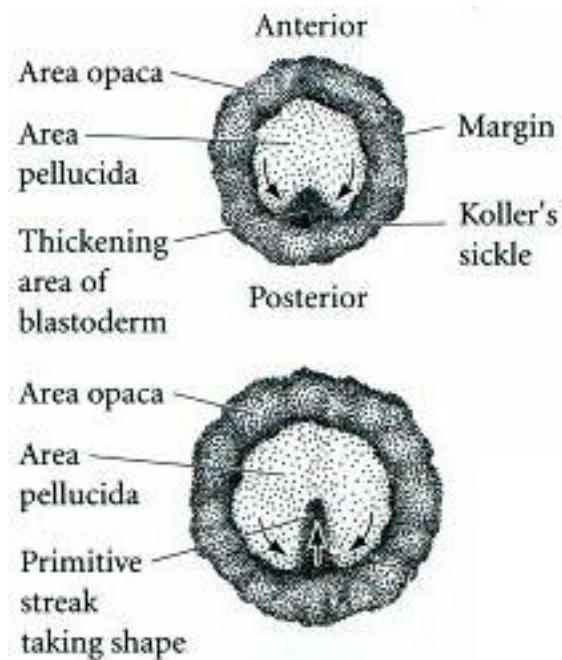
- Primitīvās svītras šūnas kļūst par noteiktu rajonu epiblastā, caur so slāni migrējošās šūnas kļūst par mezodermu un endodermu



(Pēc olas izdēšanas)

Primitīvā svītra

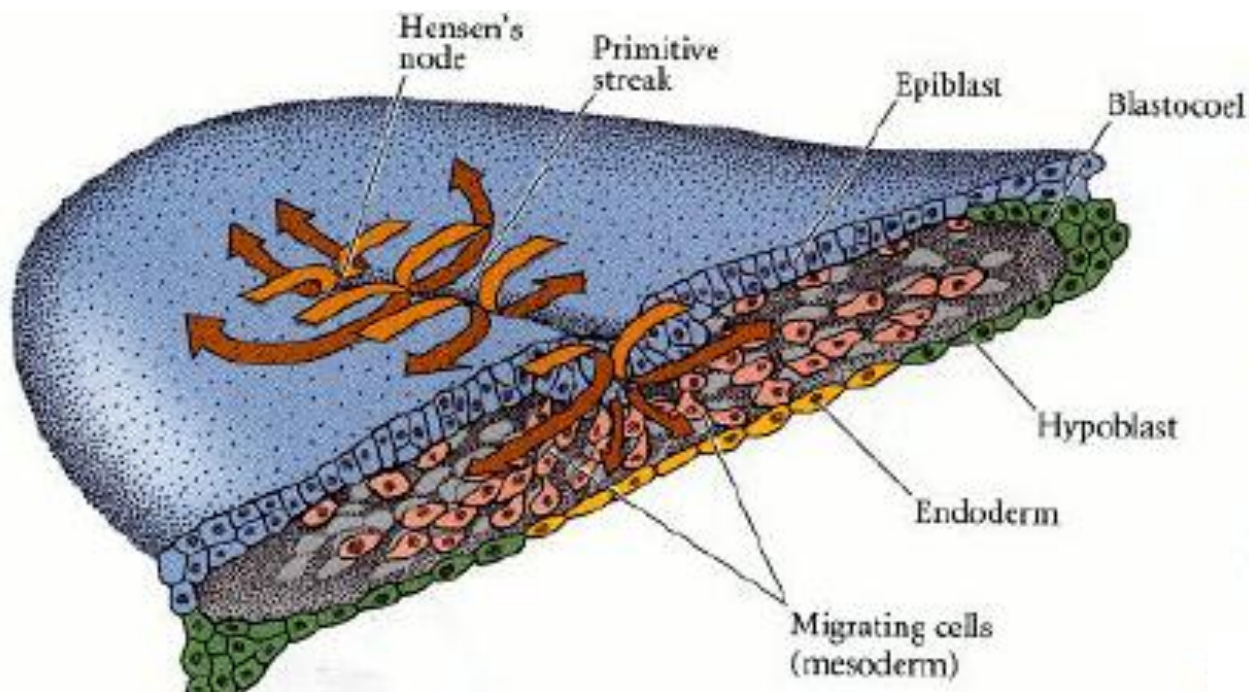
- Primitīvā svītra inicē gastrulāciju putnos, rāpuļos un zīdītajos (ekvivalenta struktūra blastoporas lūpai)
- No primitīvā svītra izveidojas **primitīvā kroka**, pa kuru šūnas migrē embrija iekšienē



- Pa **Hensena mezglu** šūnas migrē embrijā, lai veidotu notohordu un prehordālo plātnīti

Endodermas un mezodermas migrācija

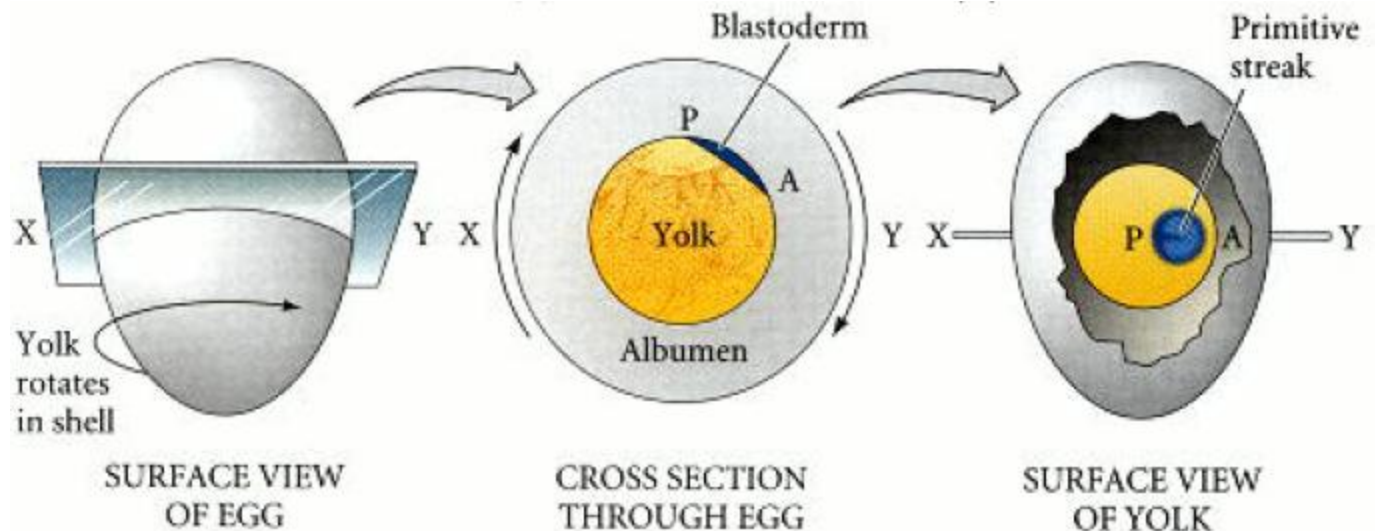
- Ektodermas, endodermas un mezodermas specifikācija notiek pirms gastrulācijas, bet šūnu tipa specifikāciju nosaka induktīvie signāli ko šūnas saņem migrācijas laikā caur primitīvo svītru



- Svītra pagarinās turpmāko galvas struktūru virzienā, anteriorās šūnas migrē vairāk uz centru

Ķermeņa asu specifikācija

- *Gallus gallus* anteriori posteriorās ass attīstību nosaka gravitācija
- Virzoties cauri vistas reproduktīvajam traktam ola tiek 20h rotēta (15apgr/h), kas veicina, ka vieglākās “dzeltenuma” frakcijas koncentrējas zem vienas blastodermas puses
- Šīs vieglākās frakcijas izvirza uz augšu vienu blastodermas daļu, kas veidos posteriorās struktūras

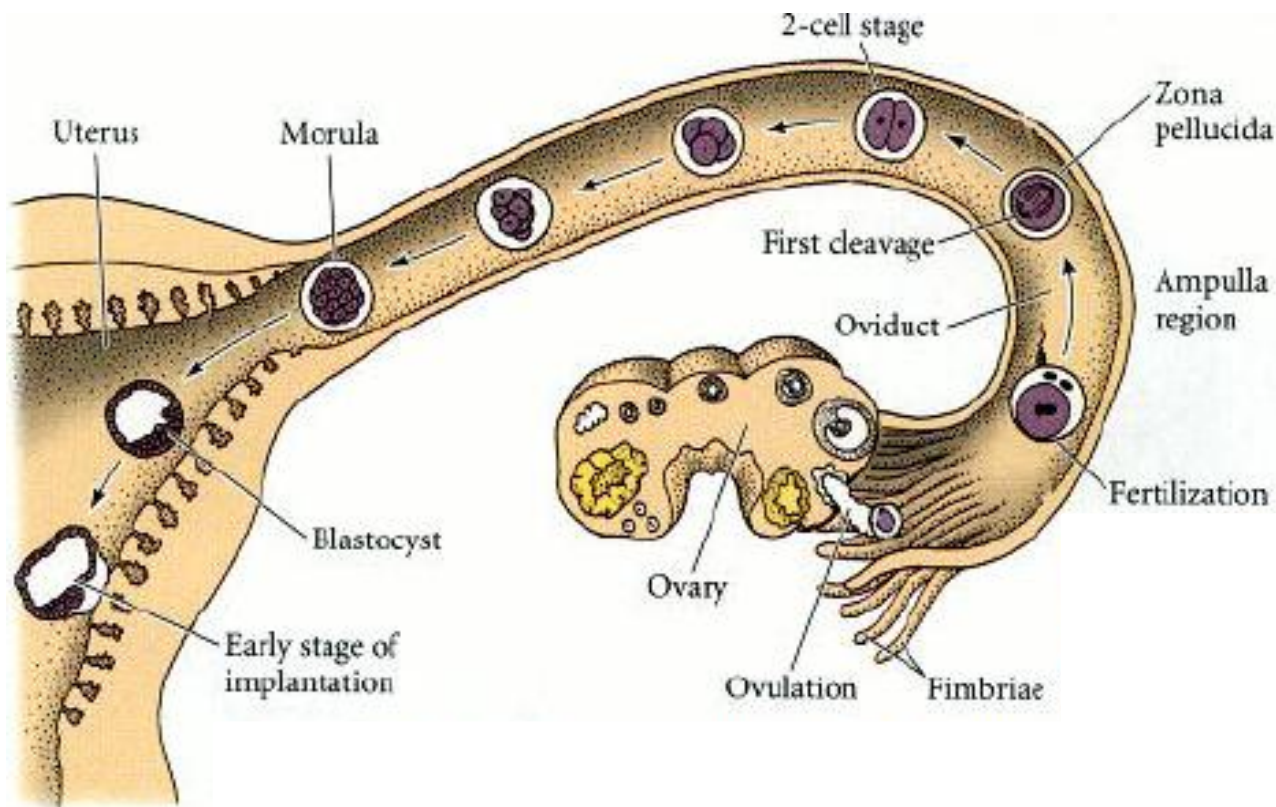




Zīdītāji

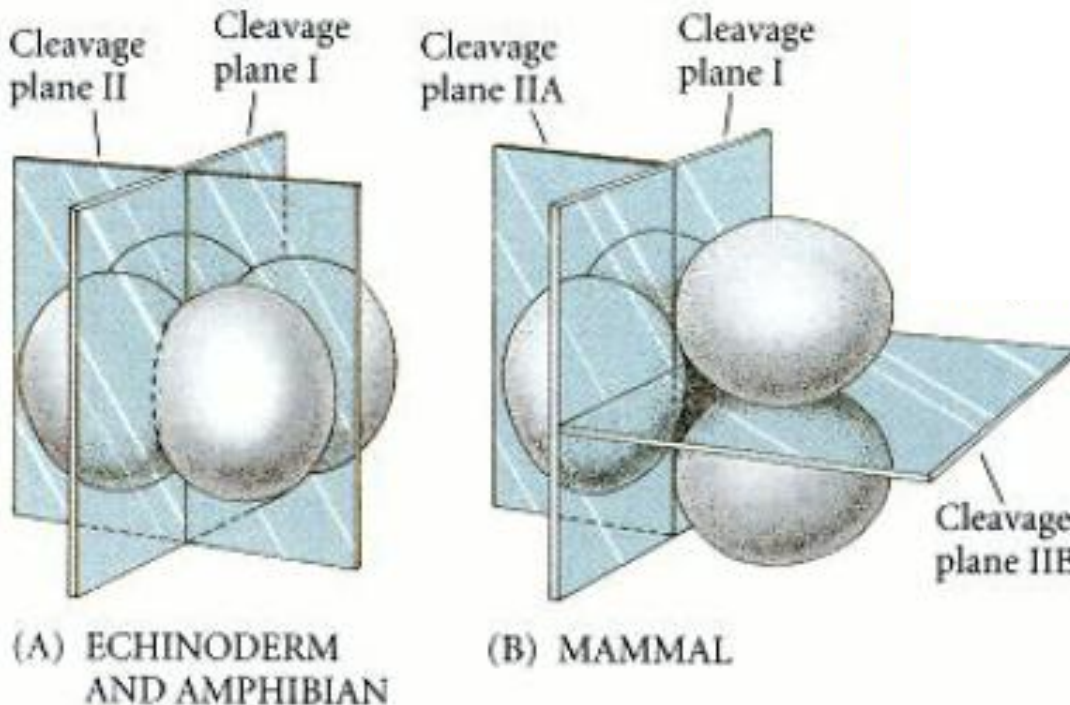
Šūnu dalīšanās

- Oocīts atbrīvojas no olšūnas un tiek nogadāts olvadā
- Apmugļošanās notiek olvada **ampulla** rajonā, kā rezultāta oocīts pabeidz mejozi un olšūna ir nobriedusi



Šūnu dalīšanās

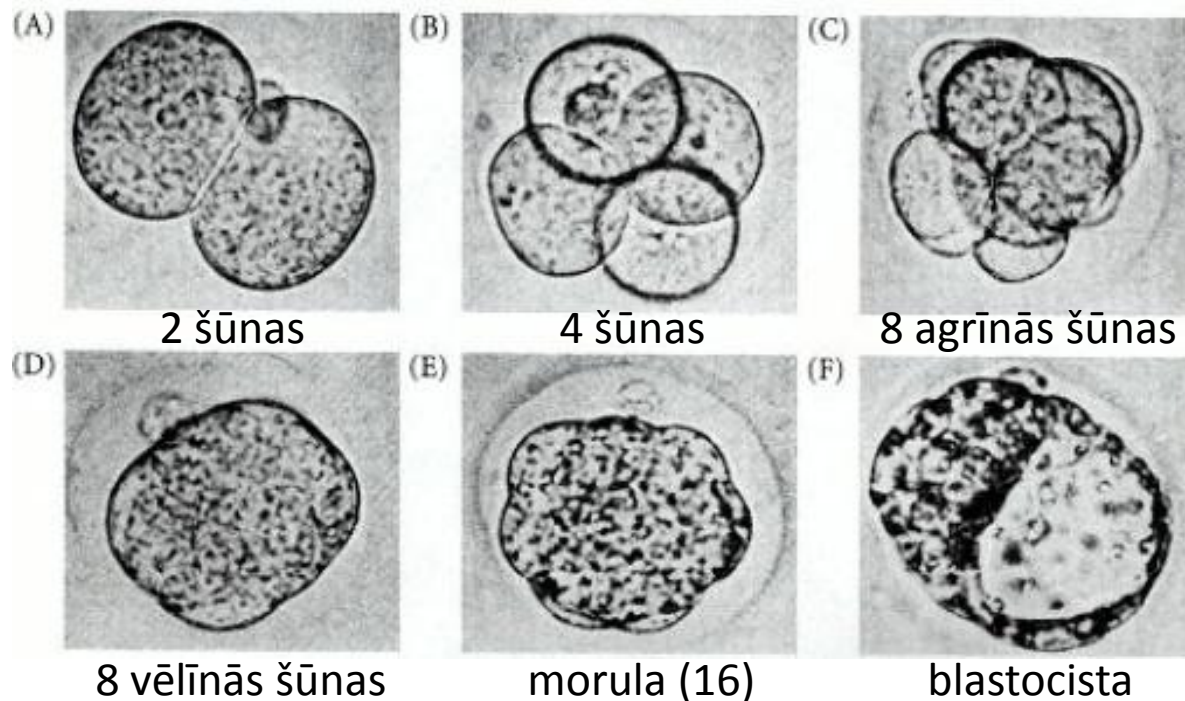
- Šūnas dalās **holoblastiski rotācijveidā**, otrā šūnu dalīšanās ass ir perpendikulāra pirmajai
- Blastomēri nedalās vienlaicīgi, tādējādi embrijs var saturēt nepāra skaitu šūnu



- Salīdzinot ar citām sugām zīdītājiem zigotas genoma transkripcija sākās agrāk (kazām 2 šūnu dalīšanās reizē, cilvēkiem -8)

Savstarpējie kontakti

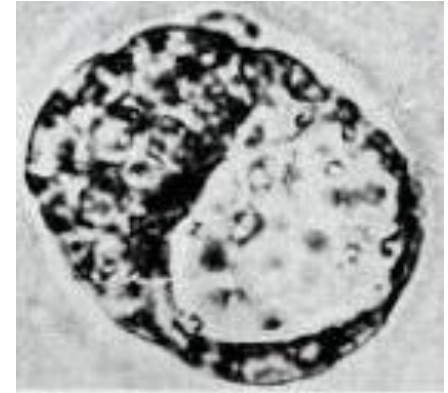
- Pirmajās dalīšanās reizēs šūnas ir ļoti brīvi savstarpēji saistītas



- Sākot ar 8-šūnu stadiju sākas intensīvāka **adhēzijas molekulu** (E-kadherīnu) **ekspresija**, šūnas veido kompaktu lodi
- Starp šūnām sfēras ārpusē veidojas **“tight junction”** savienojumi, kas blīvi noslēdz sfēras iekšējo vidi no ārpusēs
- Starp šūnām sfēras iekšienē veidojas **“gap-junction”** savienojumi, kas nodrošina mazmolekulāru savienojumu apmaiņu

Blastocista

- Ārējās blastocitas šūnas veido **trofoblastu**
- Iekšējās šūnas veido – **iekšējo šūnu masu**



Trofoblasta šūnas veido embrionalās struktūras – horiju, ekstraembrionalās membrānas un daļu placentas, kas nodrošina skābekļa un barības vielu ieguvi no mātes organisma

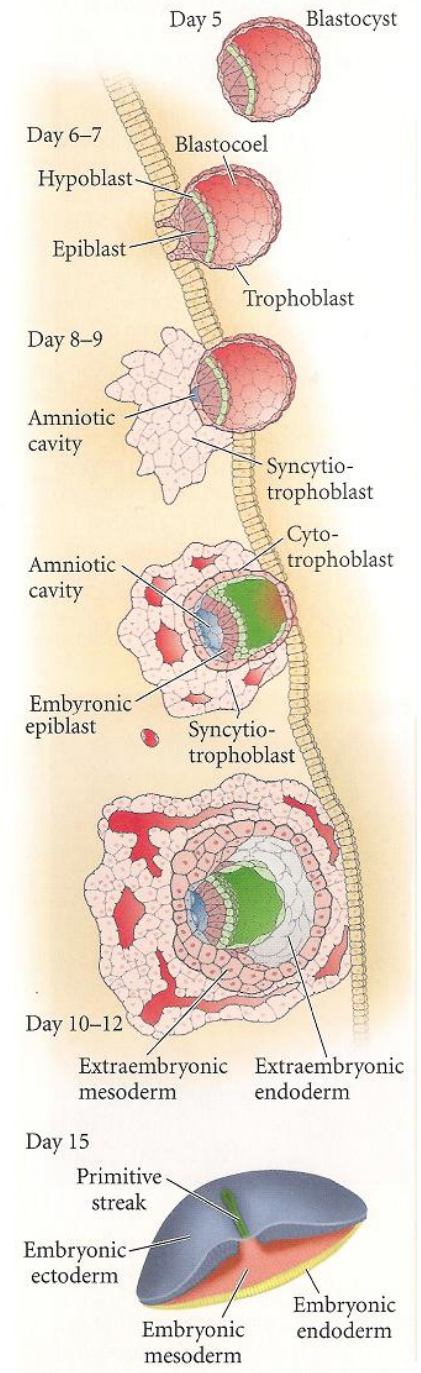
Iekšējā šūnu masa veido – embriju, alantoju un amniju

Tiek uzskatīts, ka trofoblastu un iekšējās šūnu masas prekursori ir **totipotentas** šūnas, bet iekšējās šūnu masas šūnas ir **pluripotentas**

Pakāpeniski embrija centrā izveidojas ar šķidrumu pildīts dobums - **blastocēls**

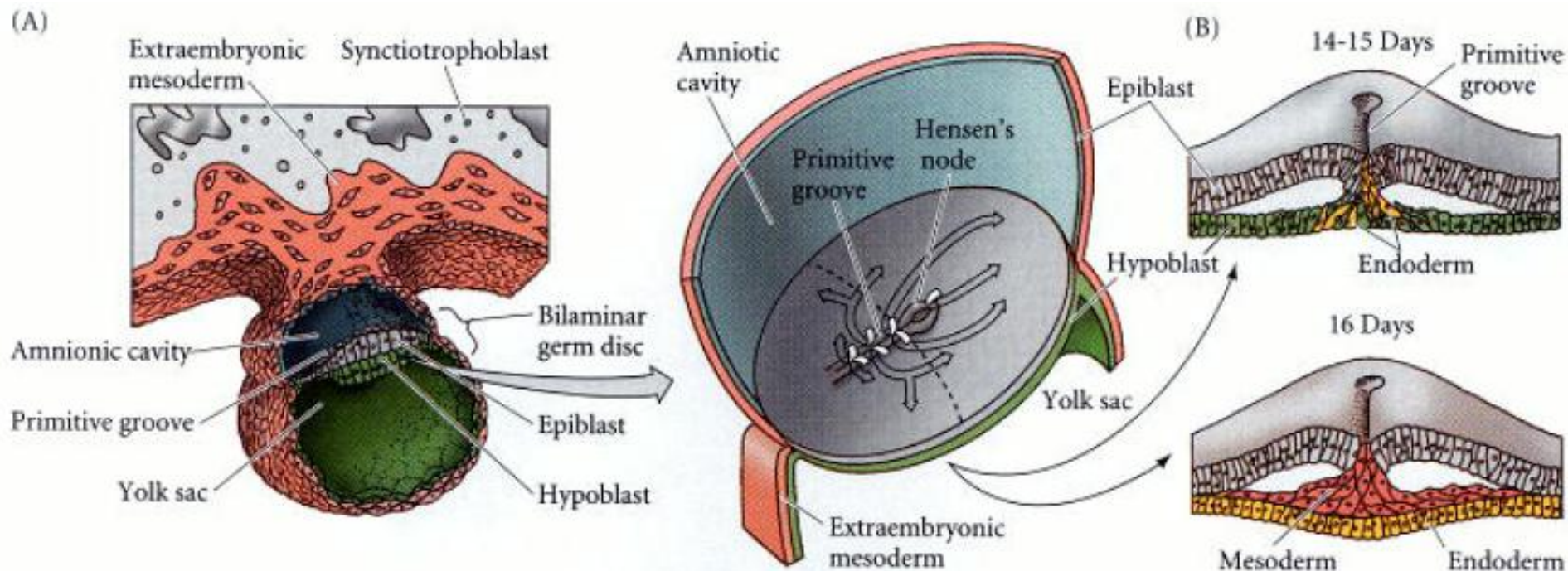
Audu izvietojums

- Iekšējā šūnu masa veido **epiblasta** un **hipoblasta** slāņus
- 5-9 dienā blastocista implantējas, veidojas ekstraembrionālā endoderma blastodisks no epiblasta un hipoblasta
- 10-12 dienā tropoblasts sadalās par scitiotropblastu un citotropblastu
- 12-15 sākās gastrulācija



Šūnu kustības gastrulācijas laikā

- Šūnu migrācija embrija iekšienē sākas no šūnu grupas ko sauc par “mezglu”
- Epiteliāli-mezenhimalās tranzīcijas rezultātā **epiblasta** šūnas zaudē adhēzijas īpašības un migrē iekšā embrijā, kur attīstīsies par **endodermu un mezodermu**

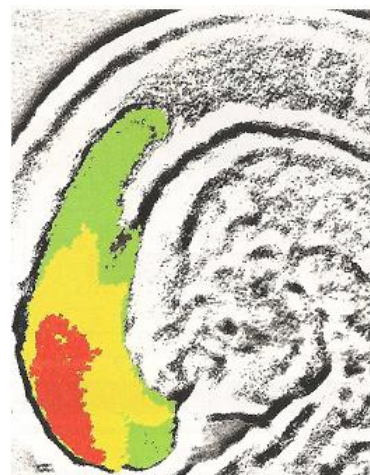
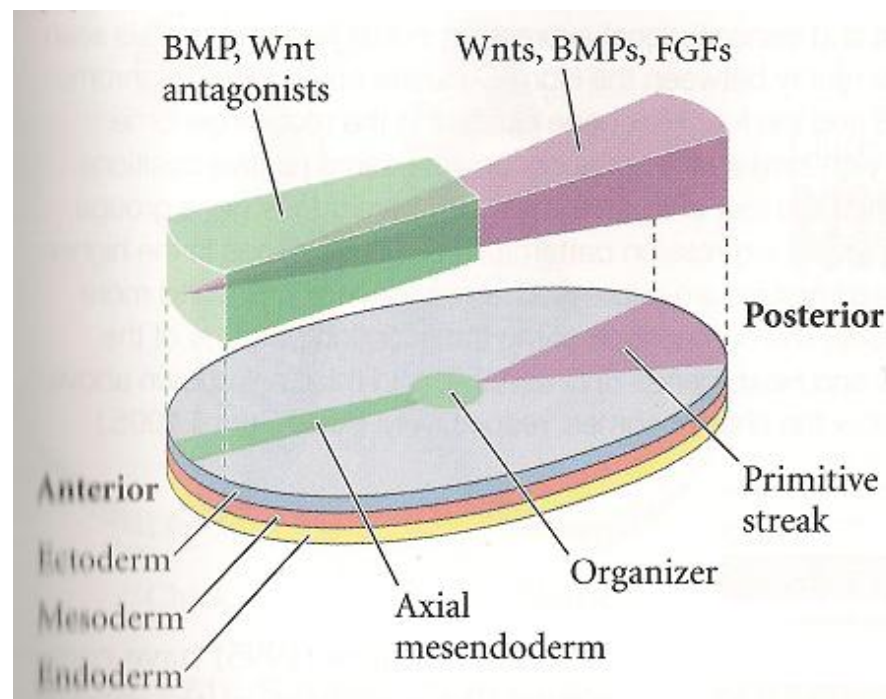


FGF un retīnskābes gradienti

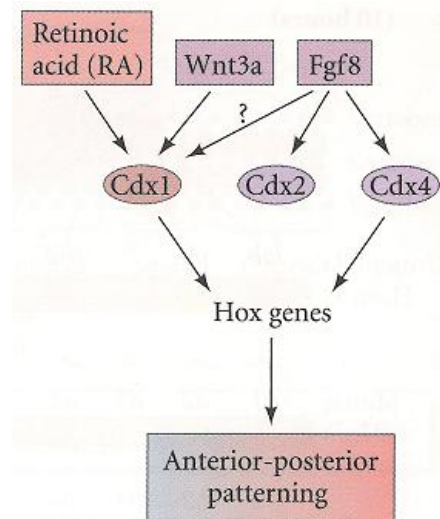
- Posteriorajos audos aktīvi signalizē **Wnt**, **BMP** (TGFβ pārstāvis), **FGF** (TRK pārstāvis) un **retīnskābe**

- Anteriorajos audos šos signālus nomāc **Wnt** un **BMP** inhibitori

- **Retīnskābe**, **Wnt3a** un **Fgf8**, paralēli A-P ass noteikšanai, aktivē **Cdx** proteīnus, kas regulē **Hox** gēnu ekspresiju

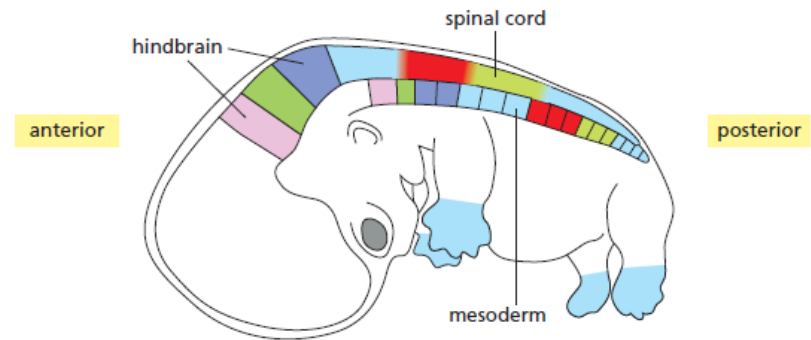
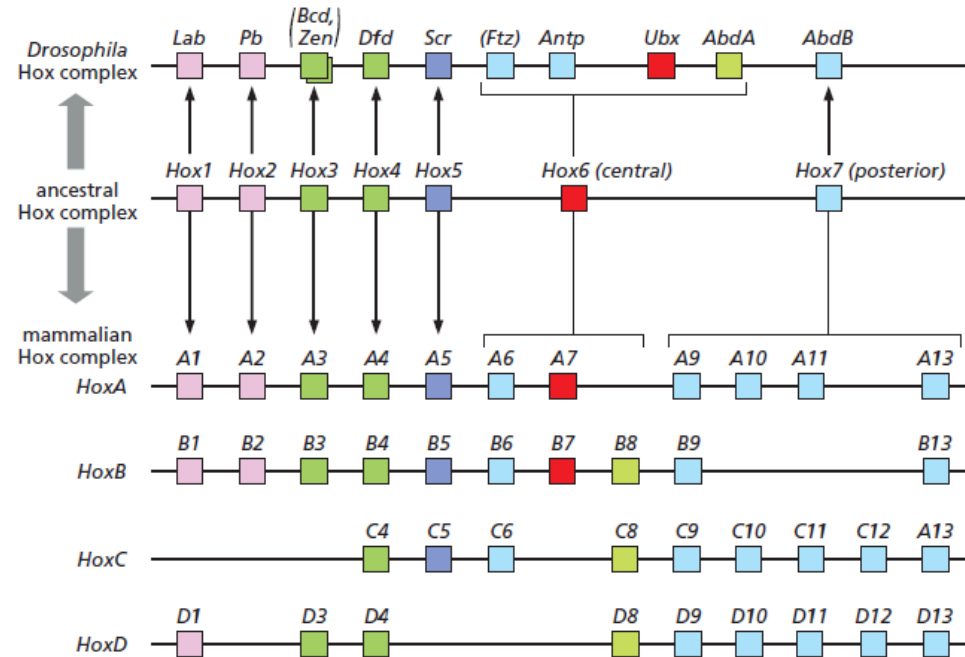
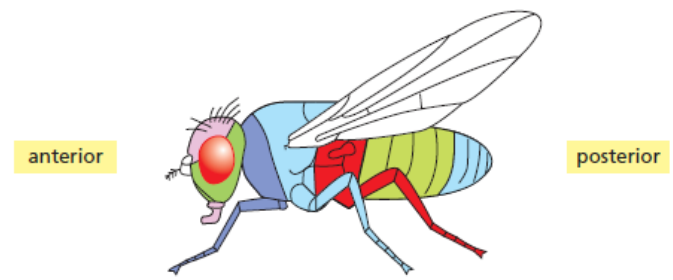


Fgf8 peles astes aizmetnī

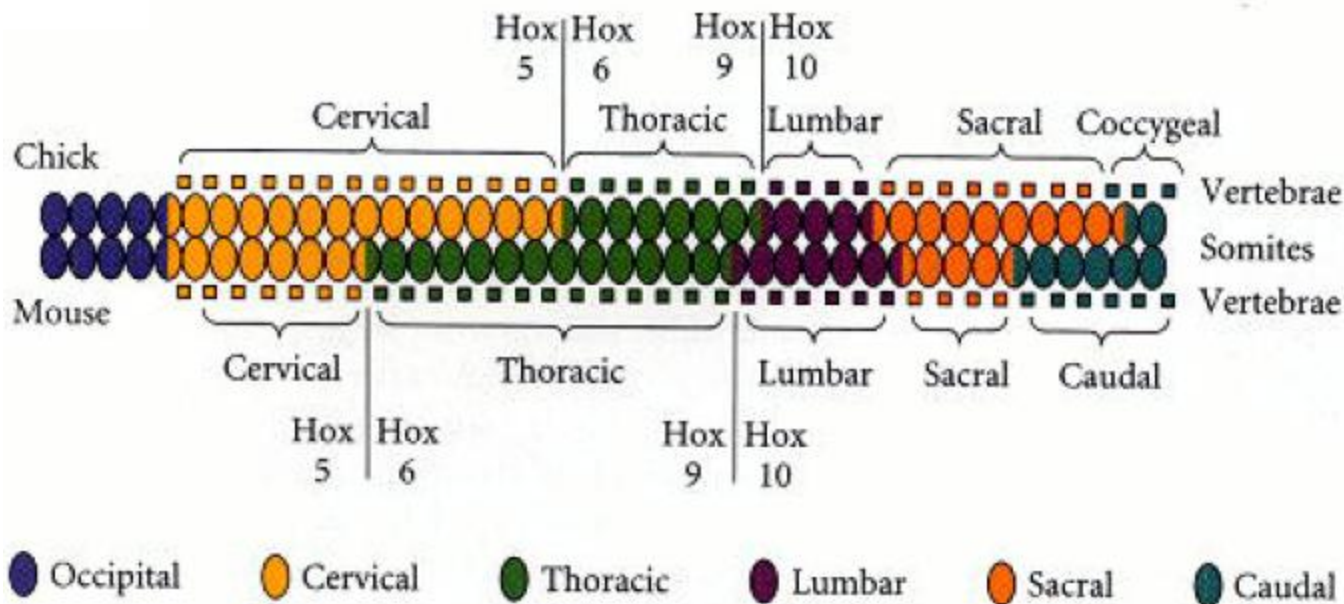
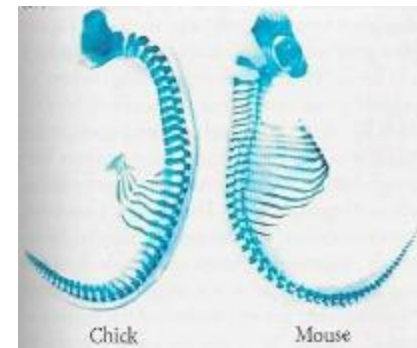


Hox gēni un A-P ass

- Visos mugurkaulniekos A-P ass šūnu specifikāciju nosaka Hox gēnu ekspresija
- Gēni, kuru darbība ir ekvivalenta dažādās sugas tiek saukti par **paralogiem**
- Konkrētu paralogo gēnu kombināciju ekspresija nosaka A-P ass ķermeņa segmentu izvietojumu



Peles un cāļa mugurkaula skriemeļu un Hox gēnu ekspresijas salīdzinājums



Mugurkaula skriemeļu daudzums un izvietojums korelē ar Hox gēnu ekspresijas robežām