

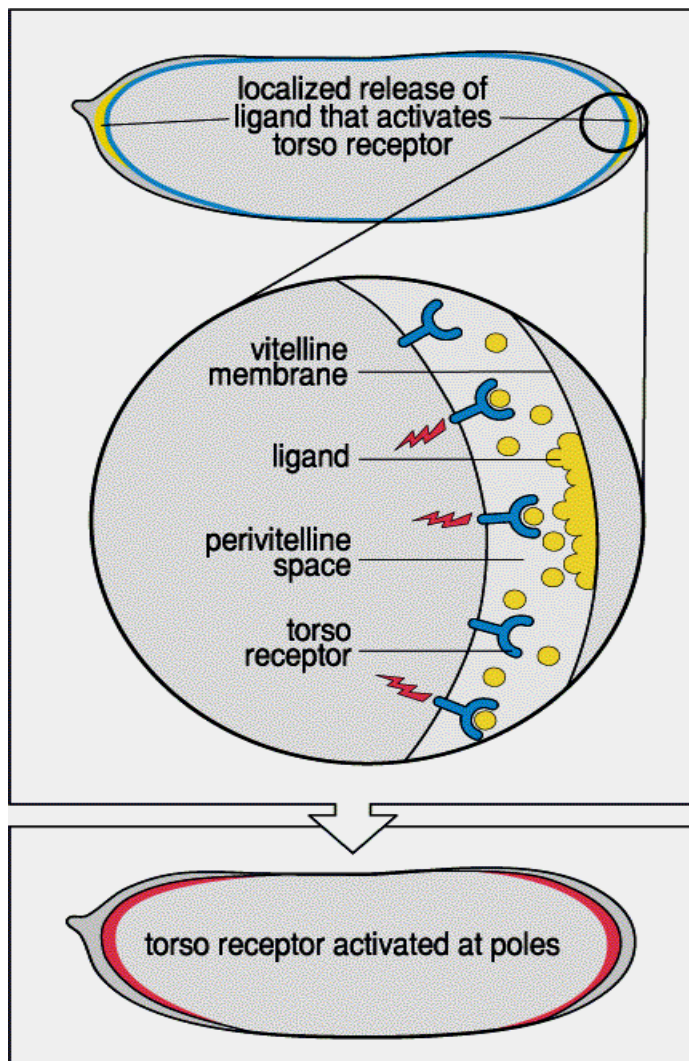
《发育生物学》

Developmental Biology

湖南师范大学生命科学学院

发育生物学教研组

2020年4月

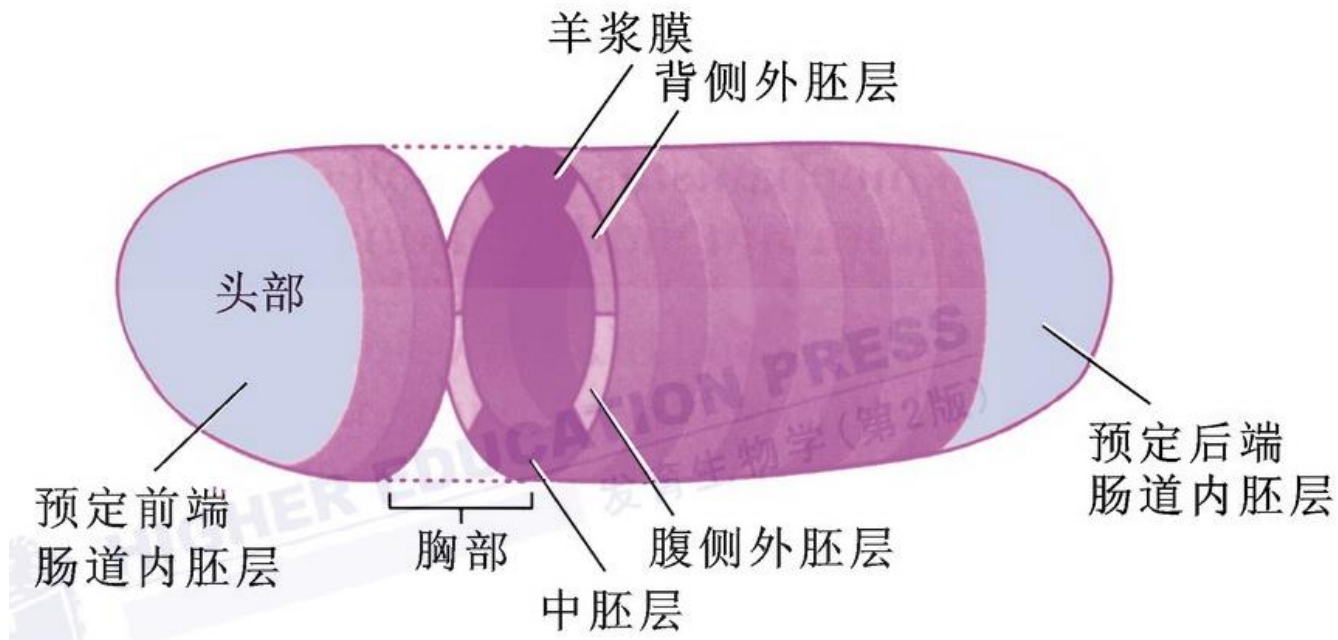


受体蛋白torso参与胚胎末端的特化

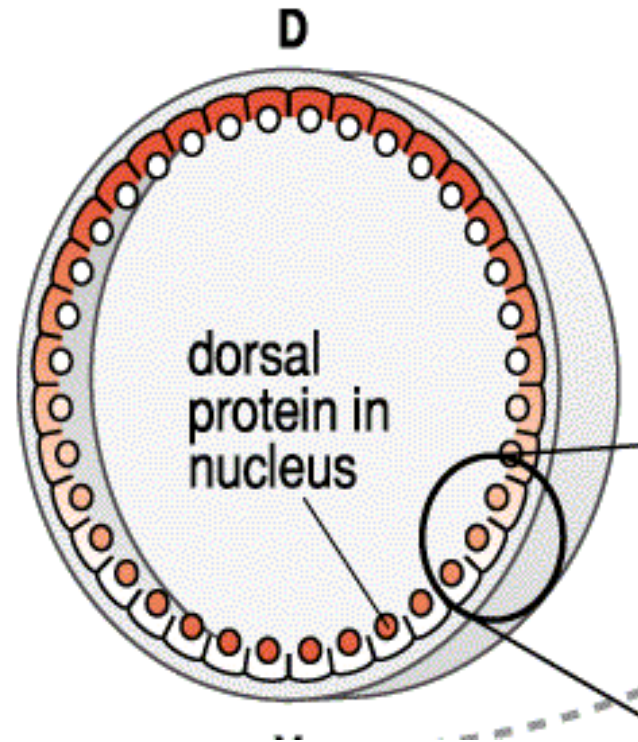
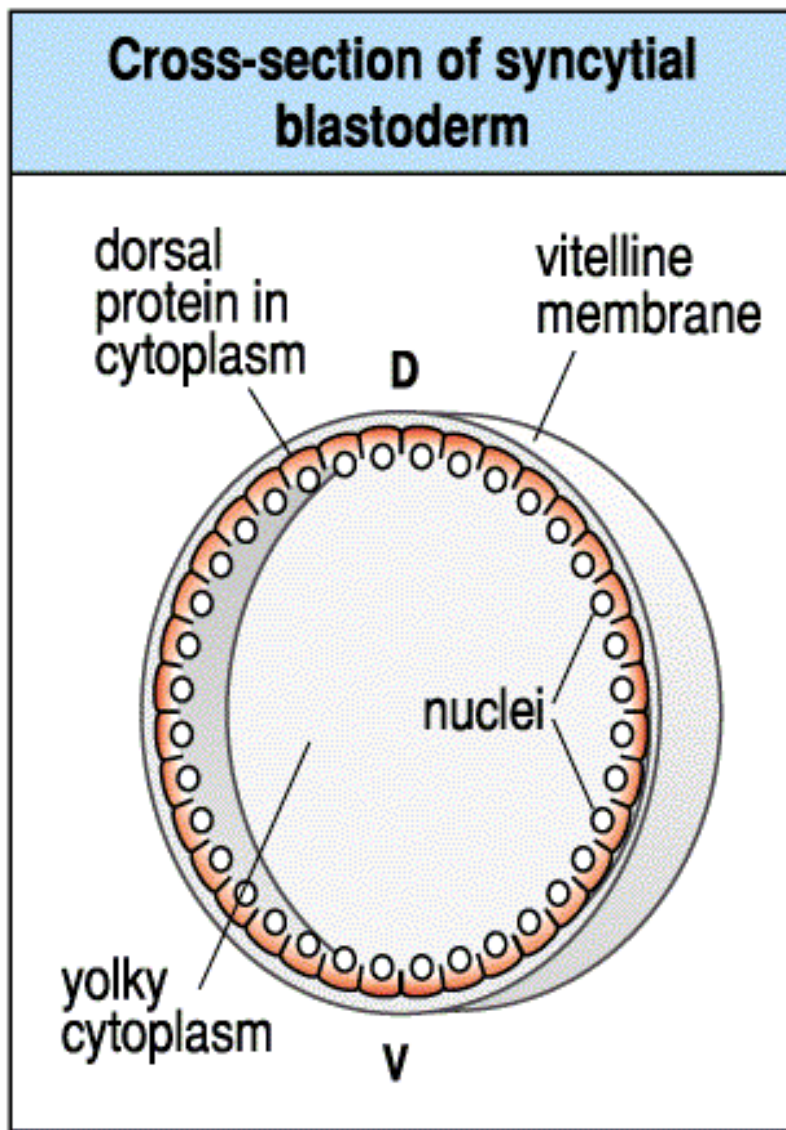
受精之前，配体被限定在卵黄膜内不能运动，结果不能与受体发生接触。只有当受精后发育开始之时，配体才被释放到卵周隙，使配体和受体结合。

指定细胞特定位置的**机制2**：
受体活化建立特定区域

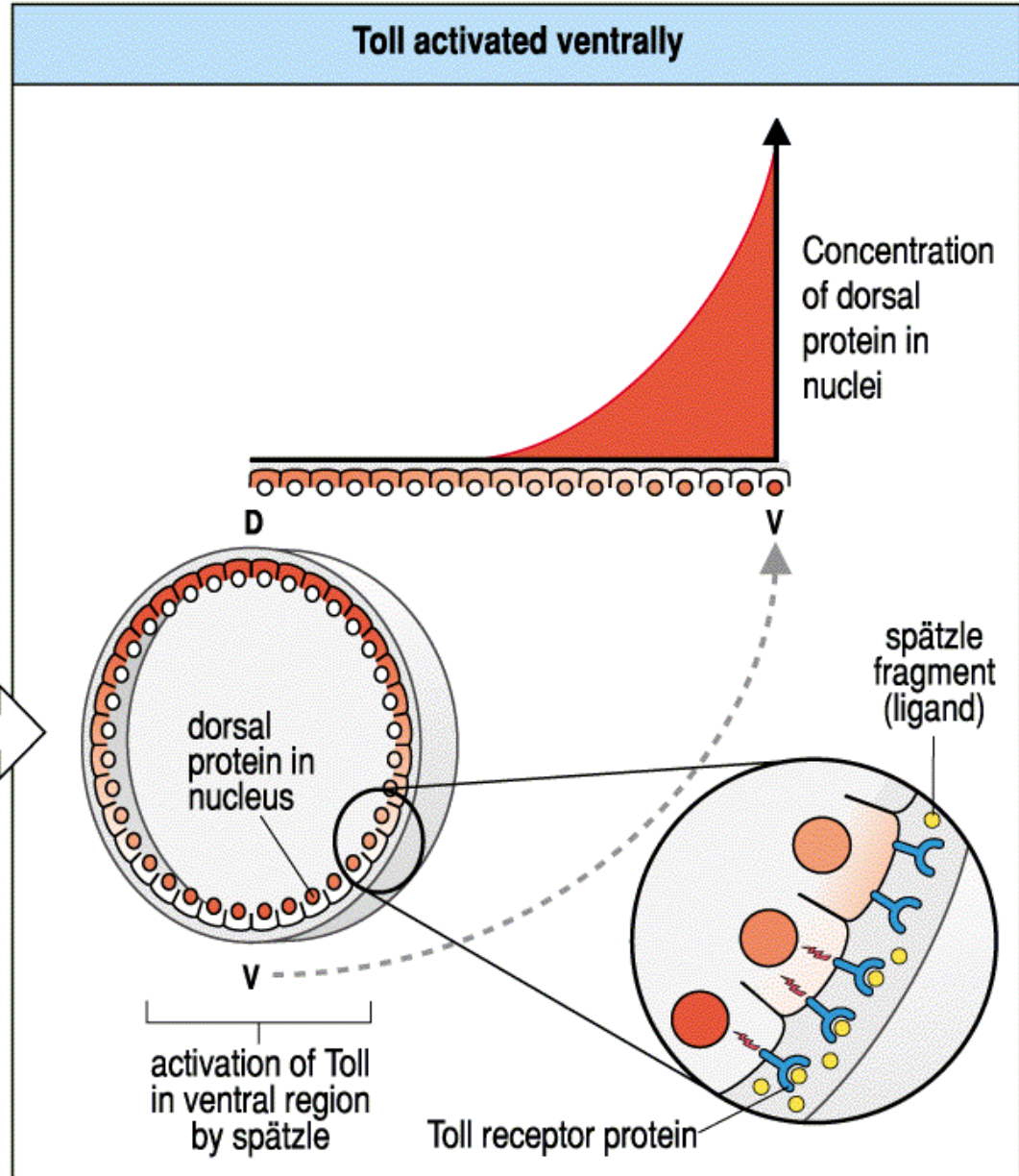
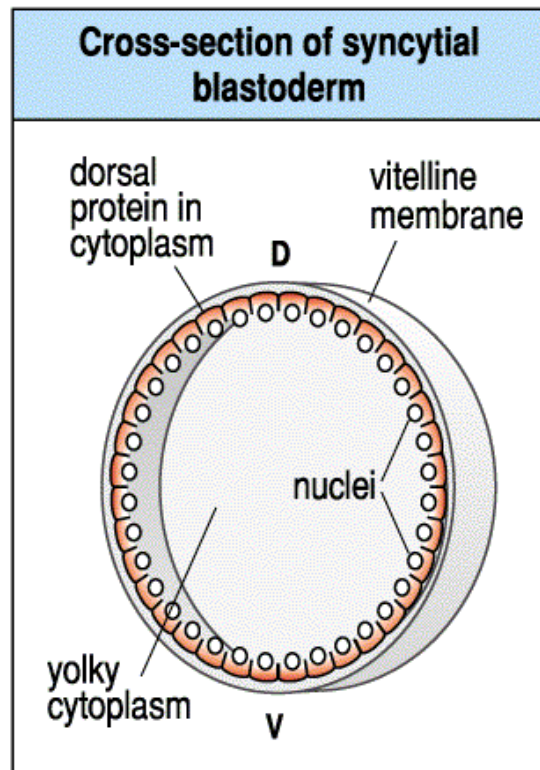
6.2 背-腹轴(D-V轴)



与果蝇胚轴形成有关的4组母体效应基因中，背-腹系统最为复杂，涉及约20个基因。其中 *dorsal* (*dl*) 等基因的突变会导致胚胎背部化，即产生具有背部结构而没有腹部结构的胚胎。

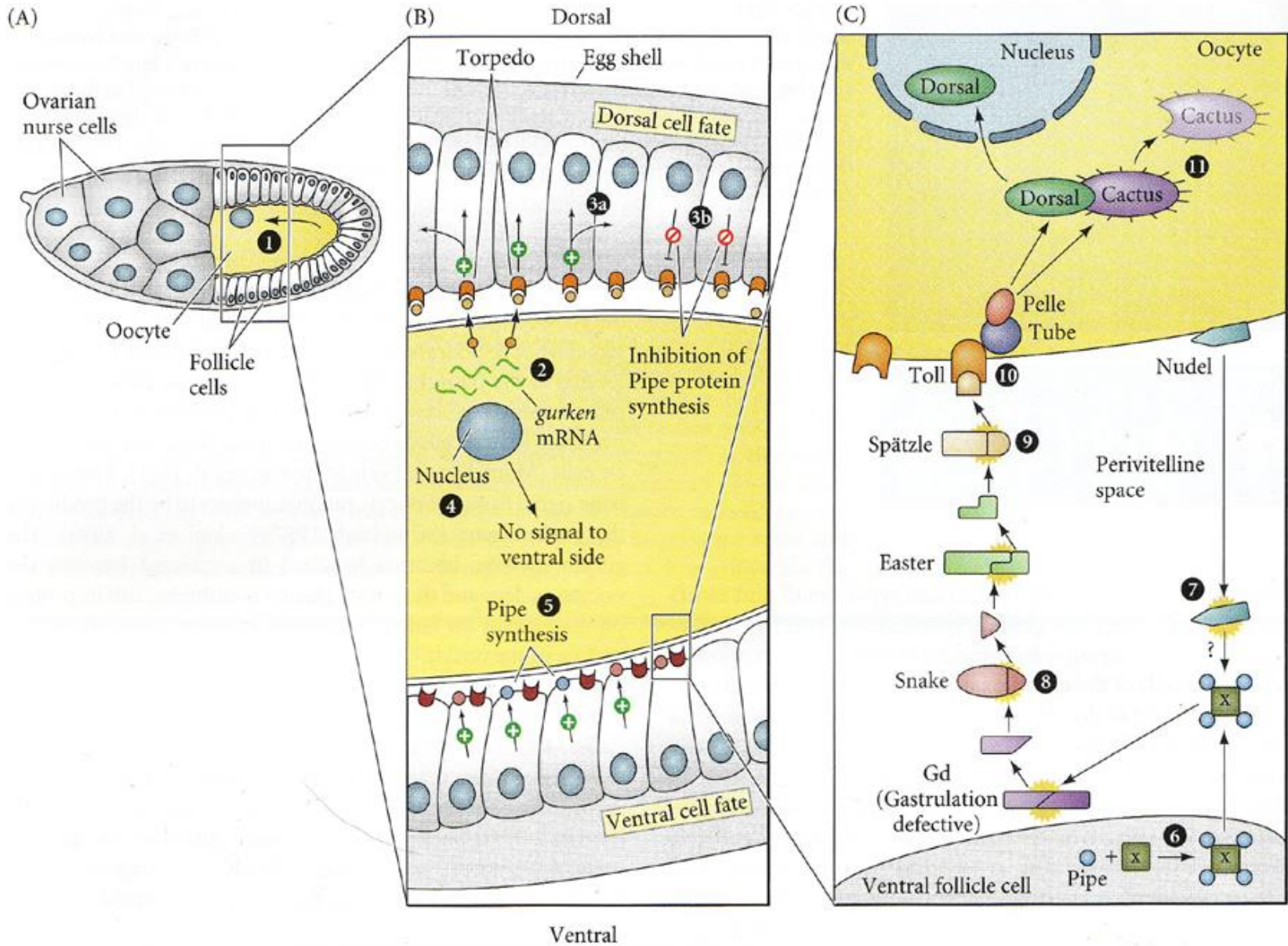


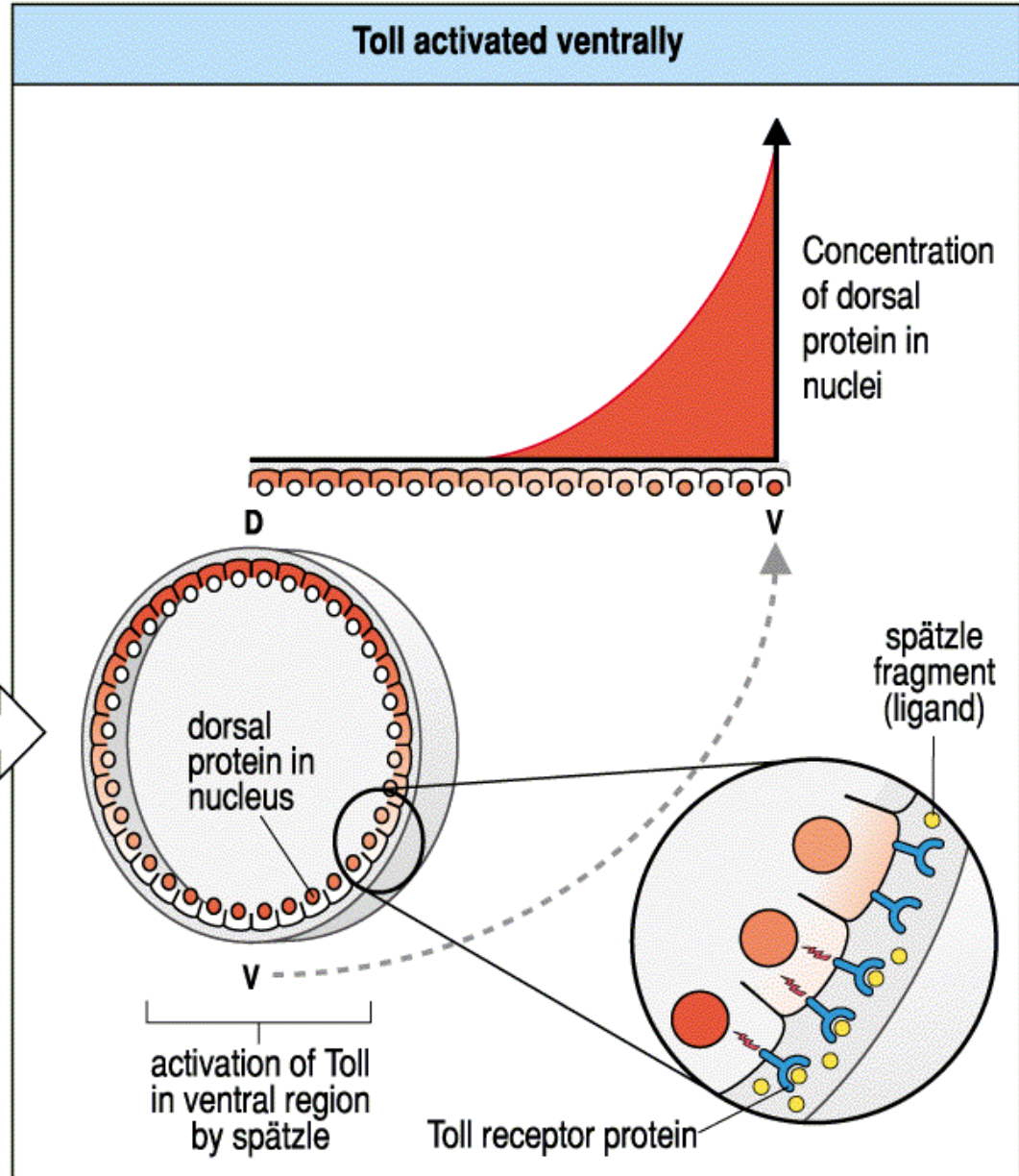
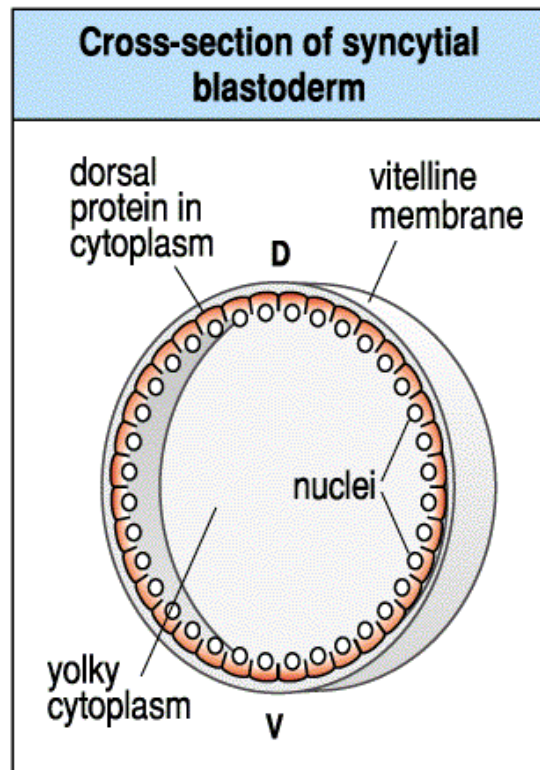
沿背腹轴方向细胞核之间dorsal蛋白梯度的形成



Toll蛋白的活化导致沿背腹轴方向细胞核之间**dorsal蛋白**梯度的形成。

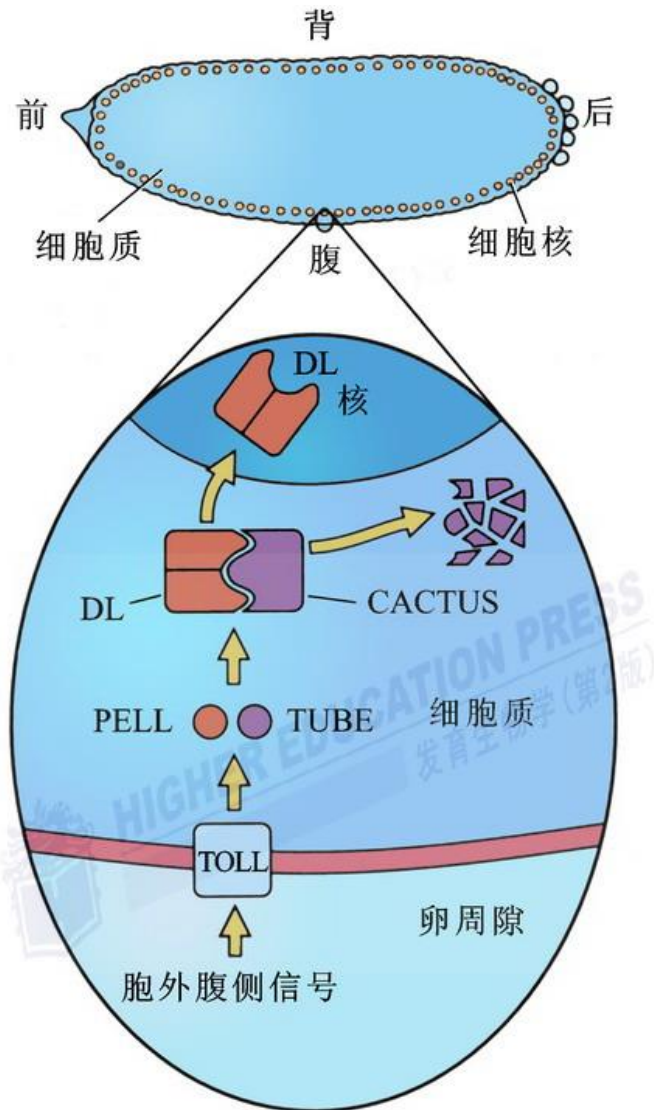
Establishment of D--V axis





- *d*/ mRNA和DL蛋白在卵子中是均匀分布。当胚胎发育到第9次细胞核分裂之后，细胞核迁移到达合胞体胚盘的外周皮质层，在腹侧的DL蛋白开始往核内聚集，但背侧的DL蛋白仍位于胞质中。从而，使DL蛋白在细胞核内的分布沿背腹轴形成一种浓度梯度。

DL蛋白定位于细胞核中的机制



- *cactus*基因与DL蛋白能否进入细胞核这一调控过程有关。CACTUS与DL结合时，DL蛋白不能进入细胞核。
- *toll*基因在这一系统中具有及其重要的作用。
- Spätzle蛋白片段与TOLL受体结合并使之活化，进而激发一系列细胞内信号传导，最终使CACTUS蛋白降解，DL蛋白释放进而进入细胞核。

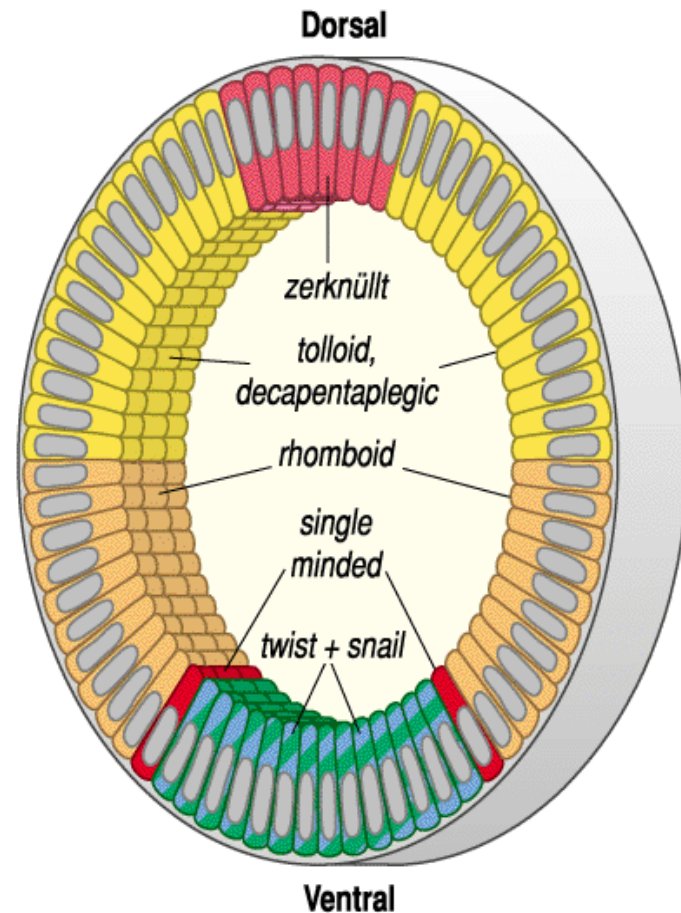
*cactus*等基因的突变的结果？？？

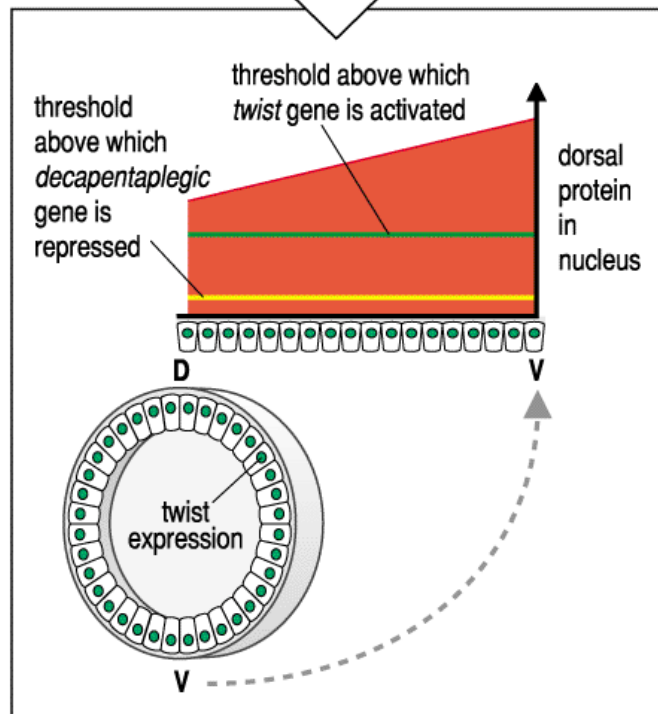
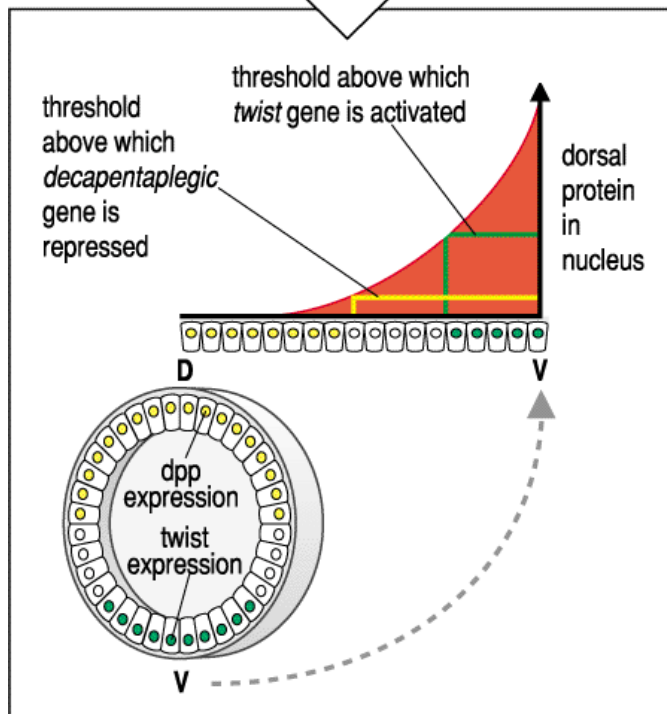
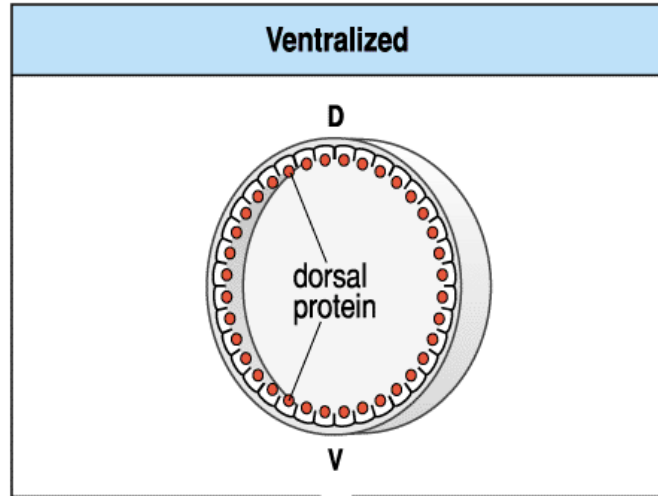
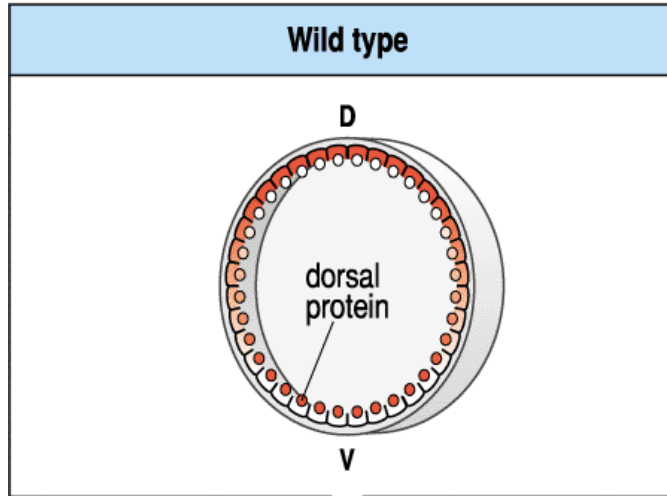
引起胚胎腹部化，产生只具有腹部结构的胚胎。

DL蛋白的浓度梯度通过对下游靶基因的调控，控制沿背-腹轴产生区域特异性的位置信息。

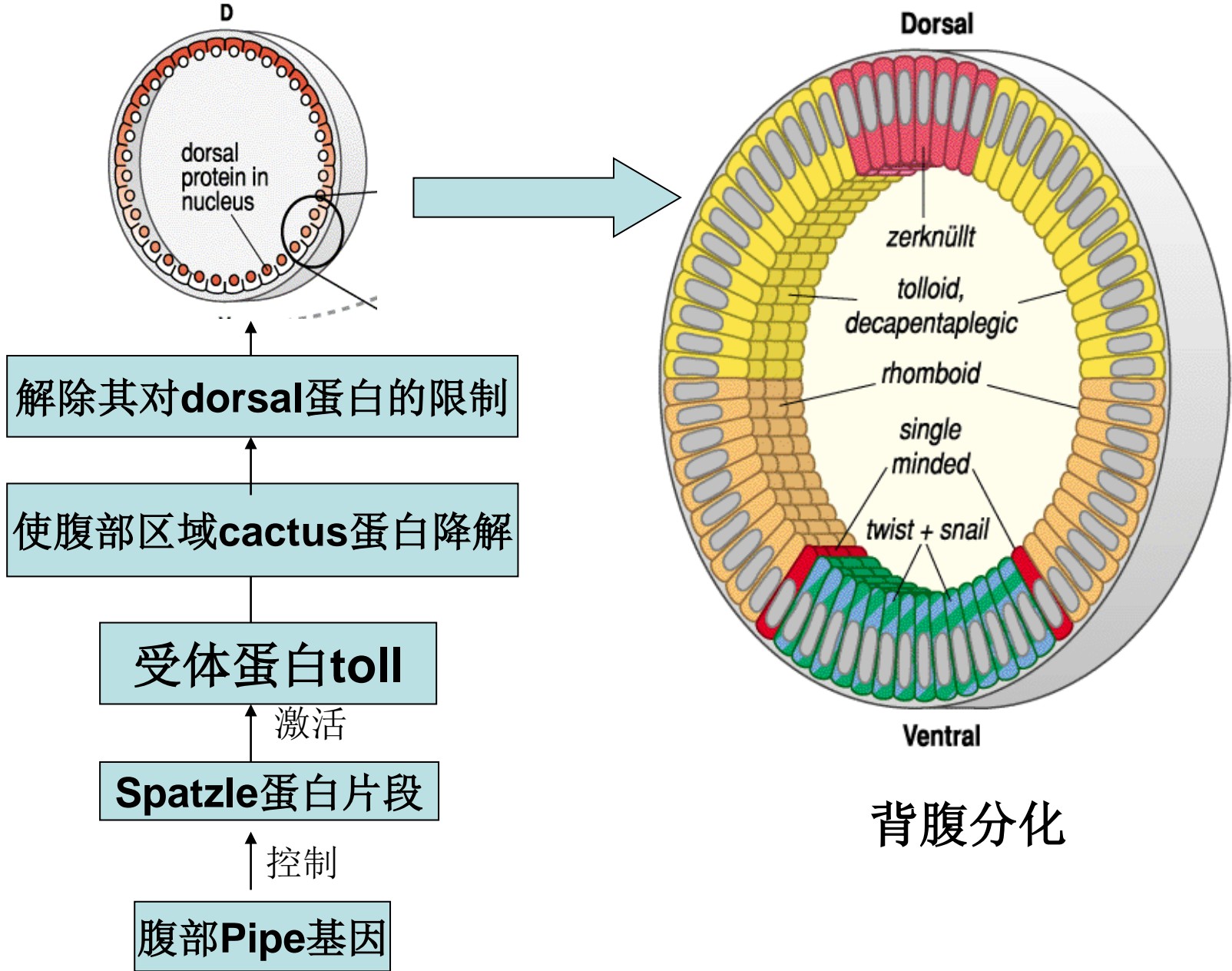
这种浓度梯度在腹侧组织中可活化合子基因 *twist* (*twi*) 和 *snail* (*sna*) 的表达，同时抑制 *dpp* 和 *zen* 基因的表达，进而指导腹部结构的发育。

dpp 和 *zen* 基因在胚胎背侧表达，指导背部结构的发育。





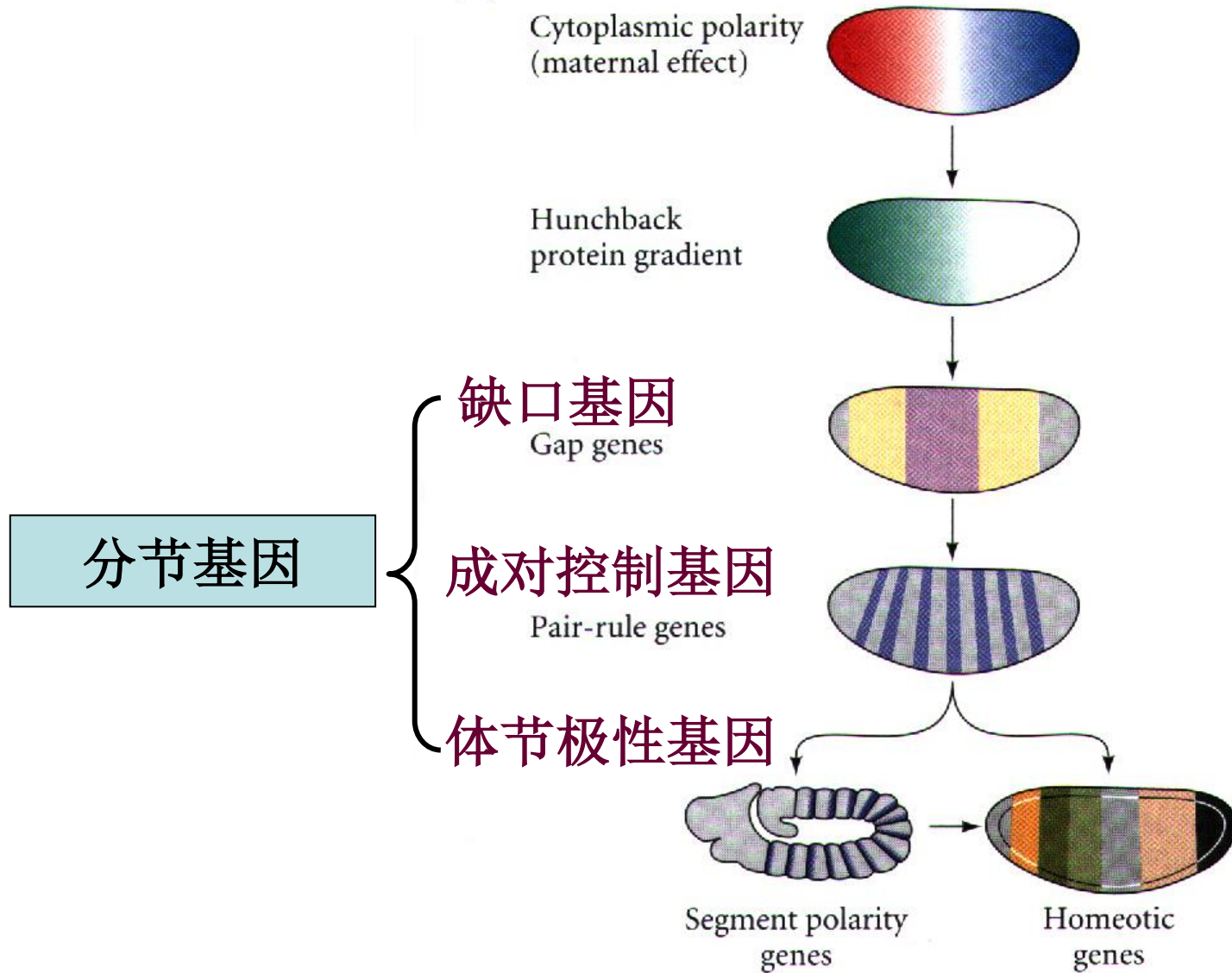
*twist*和*dpp*等基因的激活解读dorsal蛋白的浓度梯度



指定细胞特定位置的机制3：

转录因子是否入核，以及入核后形成的浓度梯度。

6.3 体节的形成



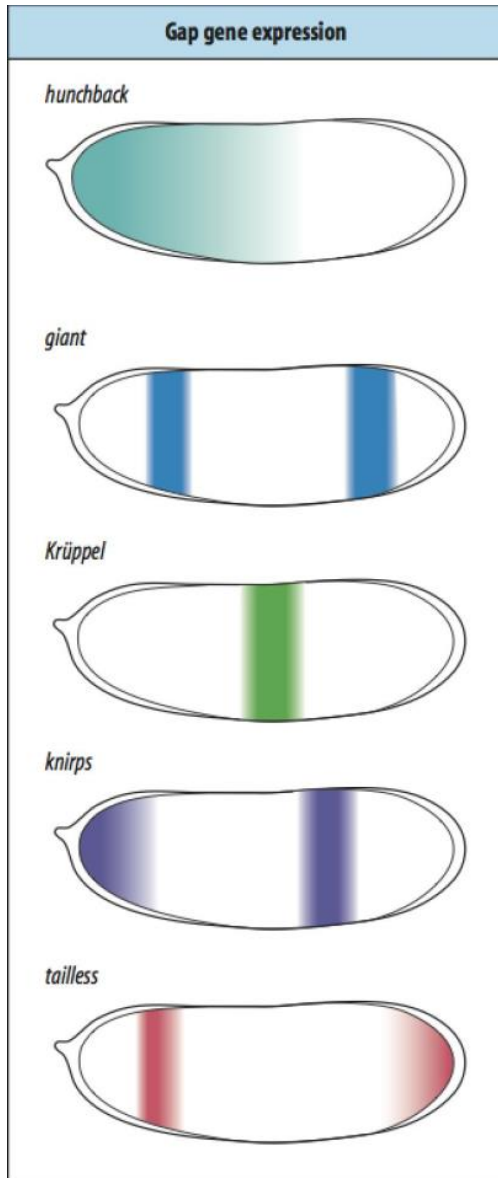
(1) 缺口基因 (gap gene)

缺口基因的表达区域为一些较宽的区域，每个区域的宽度约相当于3个体节，表达区之间可有部分重叠。当缺口基因突变时胚胎缺失相应的区域。缺口基因直接受母体效应基因的调控。

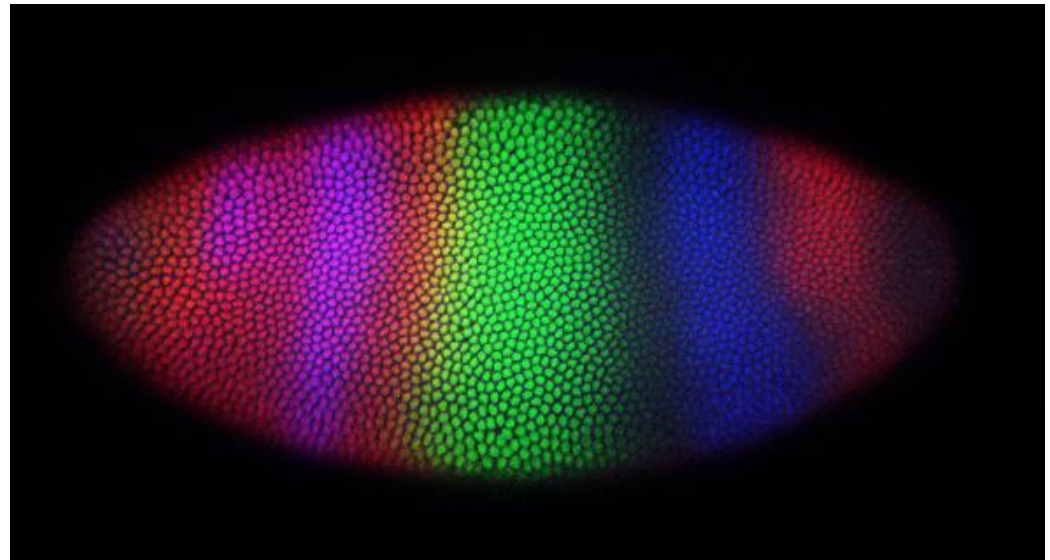
缺口基因最初通常在整个胚胎中都有较弱的表达，然后随着卵裂的进行逐渐变成一些不连续的区域。

缺口基因是沿前后轴进行表达的第一类合子基因，包括*hunchback*、*giant*、*kruppel*和*knirps*等基因。

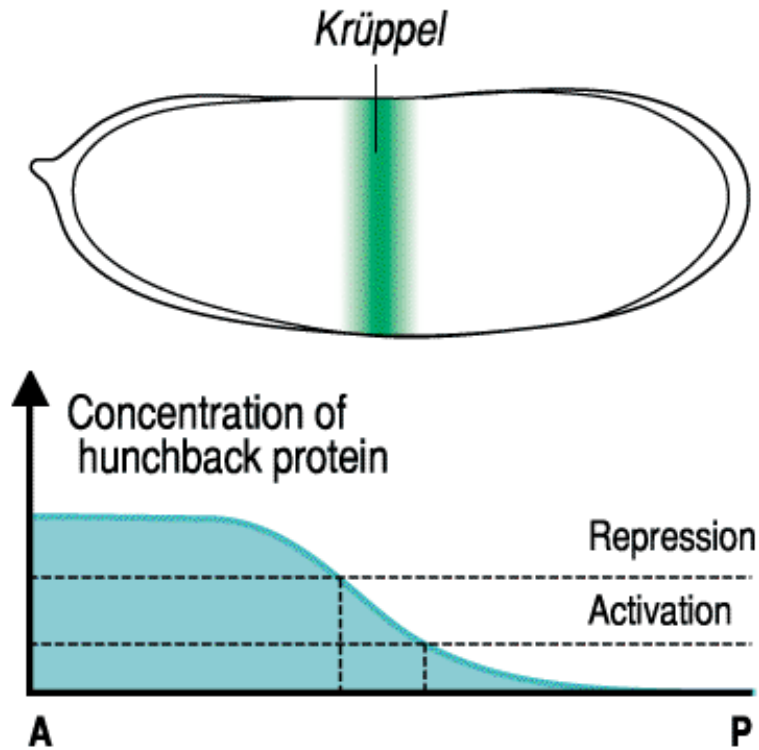
Hunchback 蛋白本身就是转录因子，可开启一些缺口基因如 *giant*、*krüppel* 和 *knirps* 等基因的表达。缺口基因按一定顺序沿前后轴进行表达。



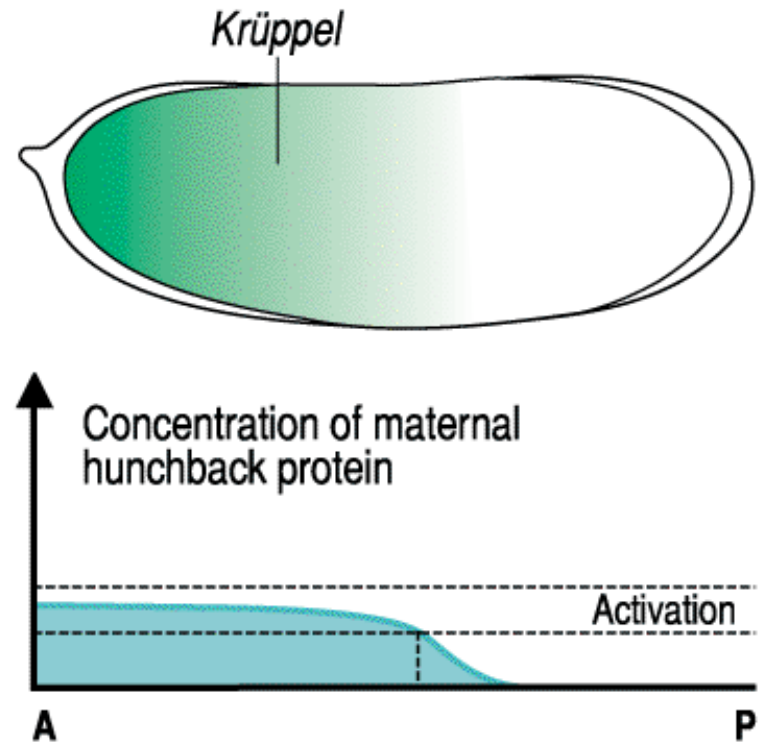
Hunchback (red)
giant (blue)
Krüppel (green)



Krüppel gene expression in wild type



Krüppel gene expression in *bicoid* mutant



*krüppel*基因的活性受hunchback蛋白的控制。

回顾分析：bicoid突变体形成镜像胚胎；中间结扎实验

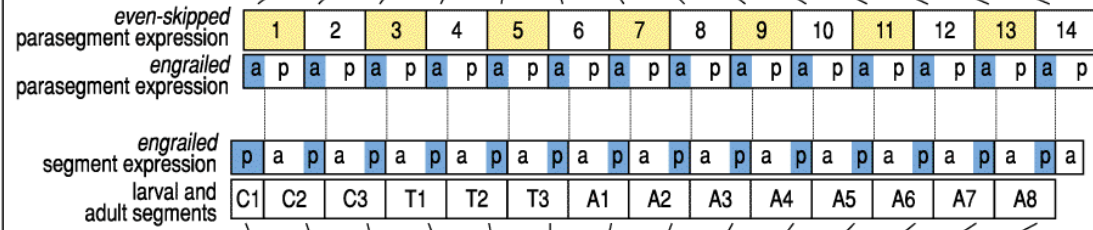
(2) 成对控制基因 (pair rule genes)

成对控制基因的表达是胚胎出现分节的最早标志，它们在**细胞化胚盘期**第13次核分裂时表达。表达图式沿前后轴形成一系列斑马纹状的条带，将胚胎分为**14个副体节**。

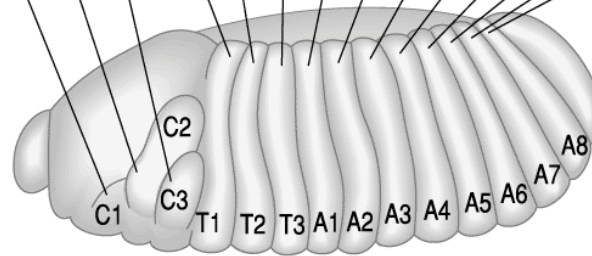
副体节：只在原肠作用后的短暂时期内出现，由一系列**中胚层的加厚和外胚层沟分隔**而形成的区域。这些区域与基因活性区域一致，但与后来的体节不一致，每一副体节包含**前一体节的后半部分和后一体节的前半部分**。

Early embryo

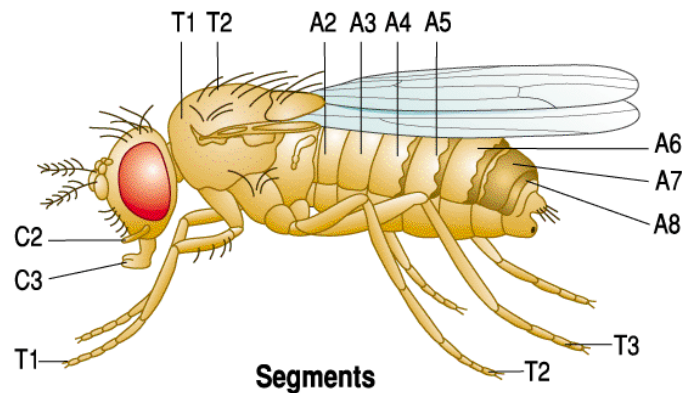
Parasegments



Late embryo

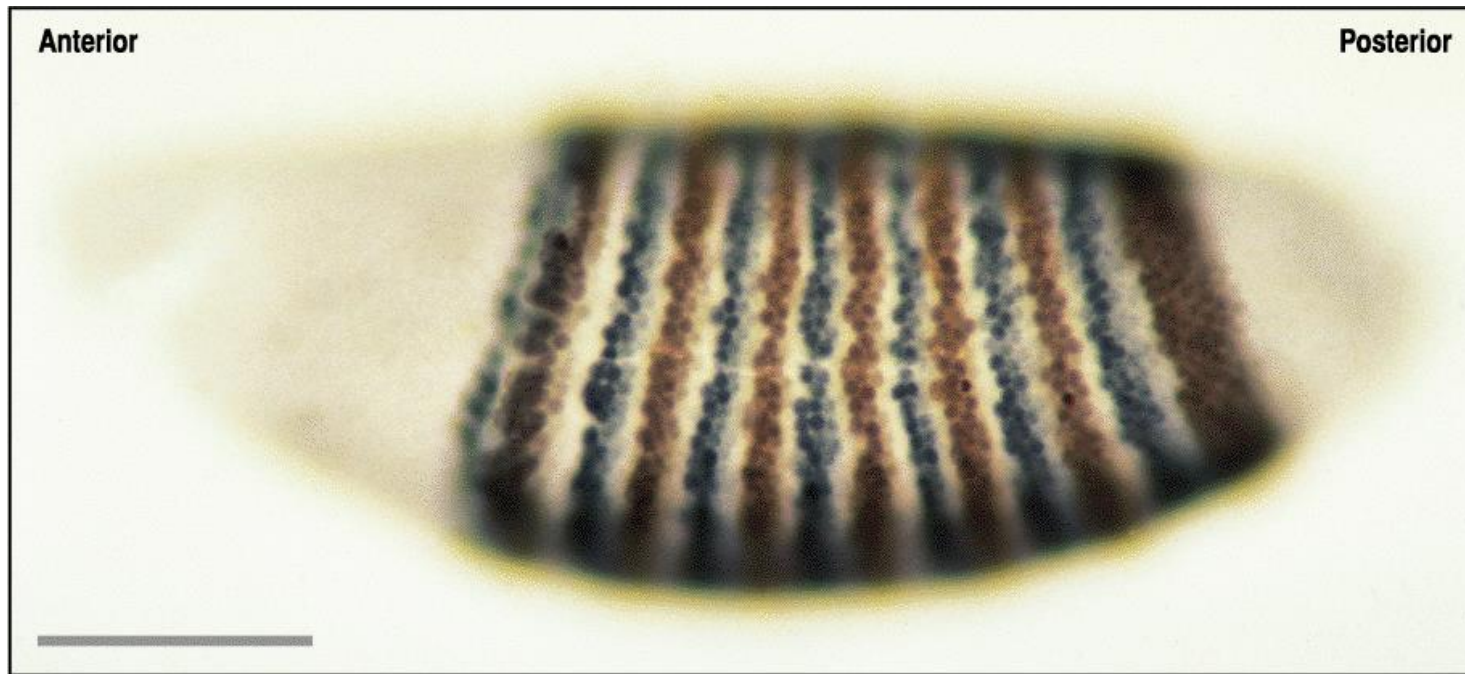


Adult

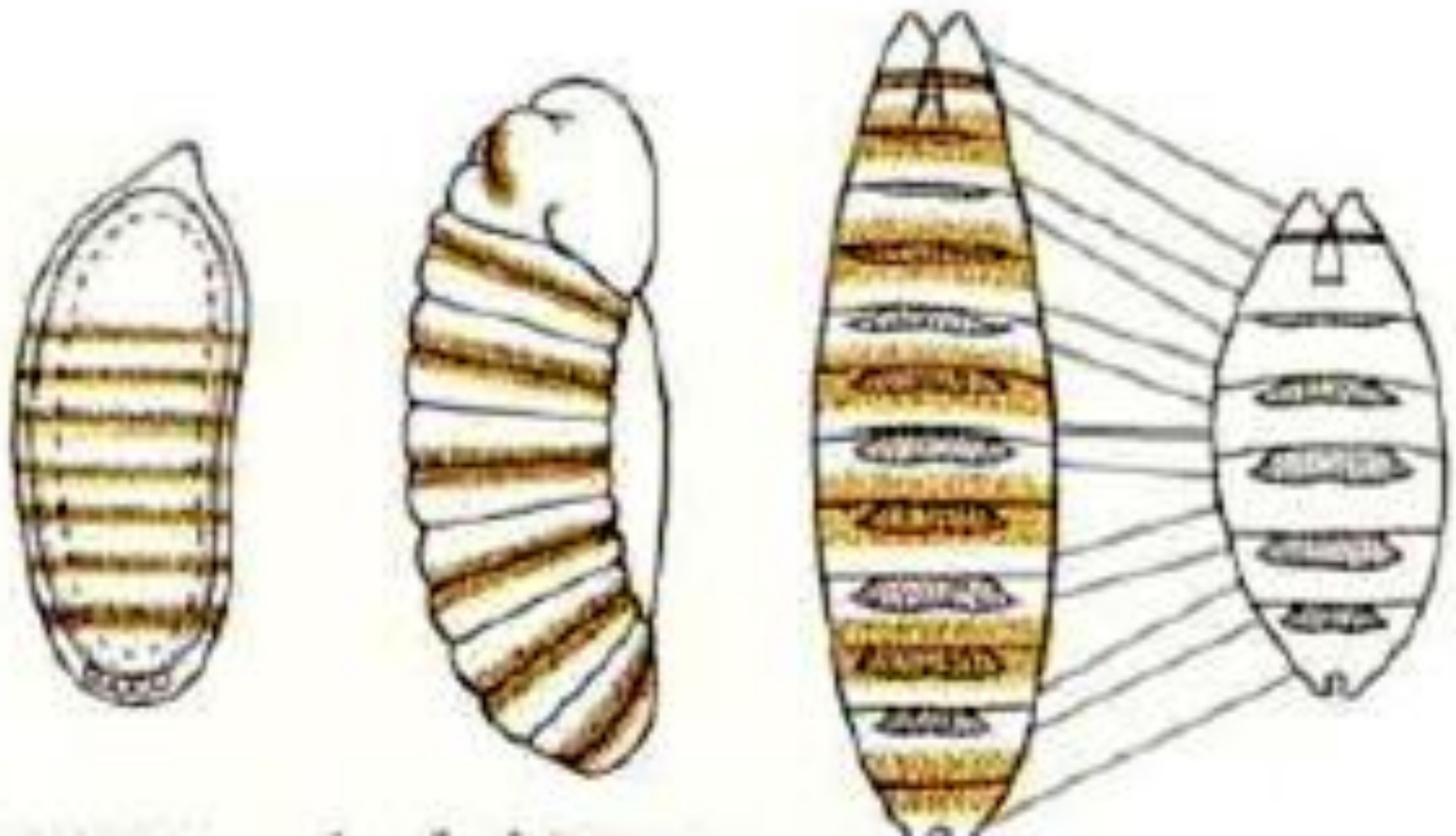


Segments

成对控制基因以不同的表达特性与缺口基因等相互调节，决定分节的**周期性**模式，如：*even-skipped* 可定义奇数排列的副体节，而其他的（如*fushi tarazu*）可定义偶数排列的副体节。



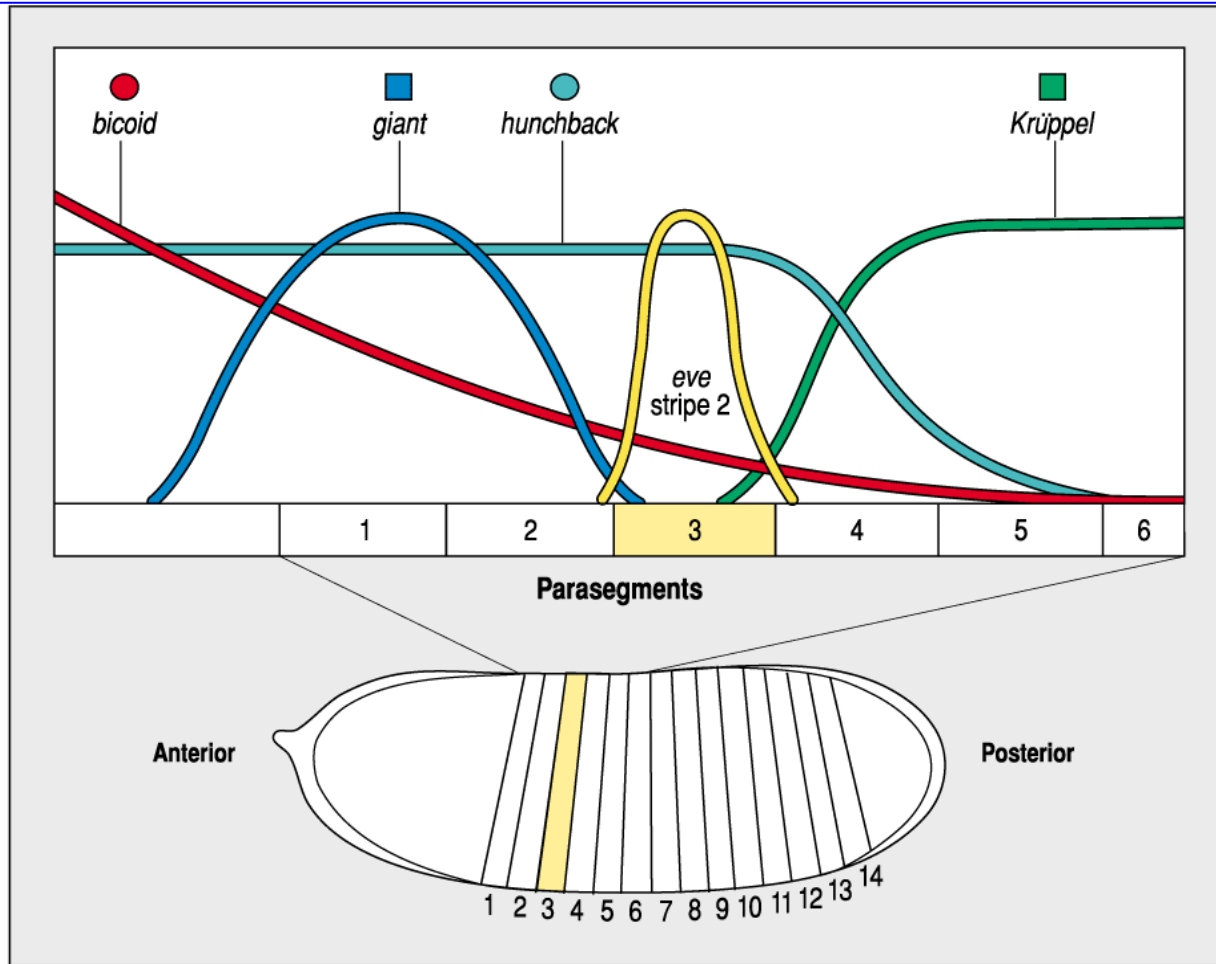
果蝇胚胎进行细胞化之前 成对控制基因 *even-skipped* (blue) 和 *fushi tarazu* (brown) 的条纹状表达模式。



Pair-rule基因 *fushi tarazu* 在果蝇胚胎发育不同时期的表达。

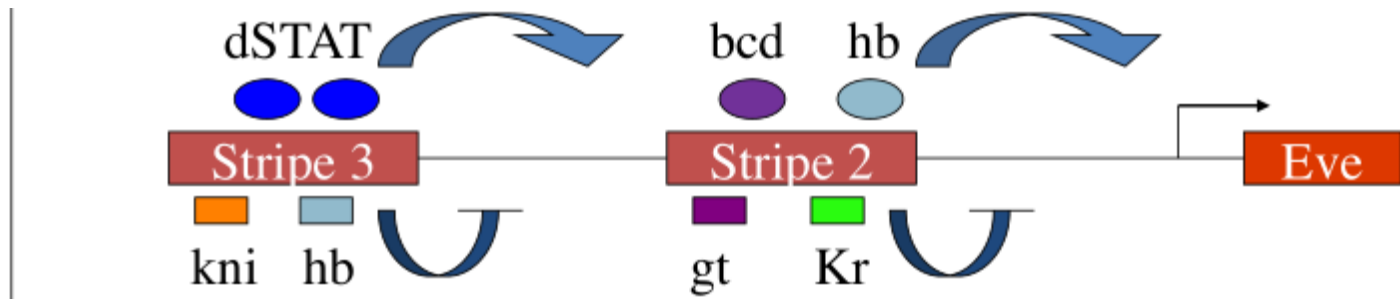
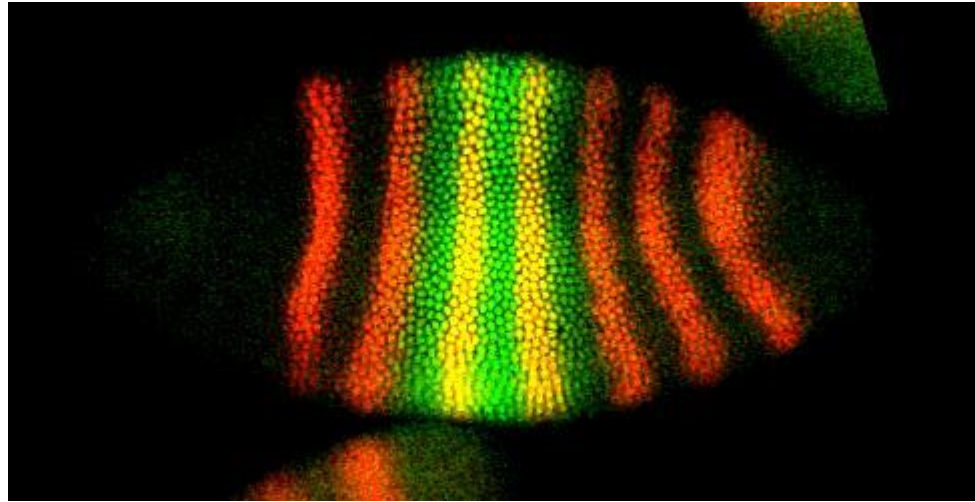
周期性？？？

even-skipped、*hairy*和 *run*等成对控制基因对周期性模式起重要作用，但这些作用必须在缺口基因以及母体效应基因的局部蛋白质浓度的调控下才能发挥。



第二个条纹 *even-skipped* 在缺口基因蛋白作用下的特化

Eve and Kr expression (独立定义)



指定细胞特定位置的**机制4**:

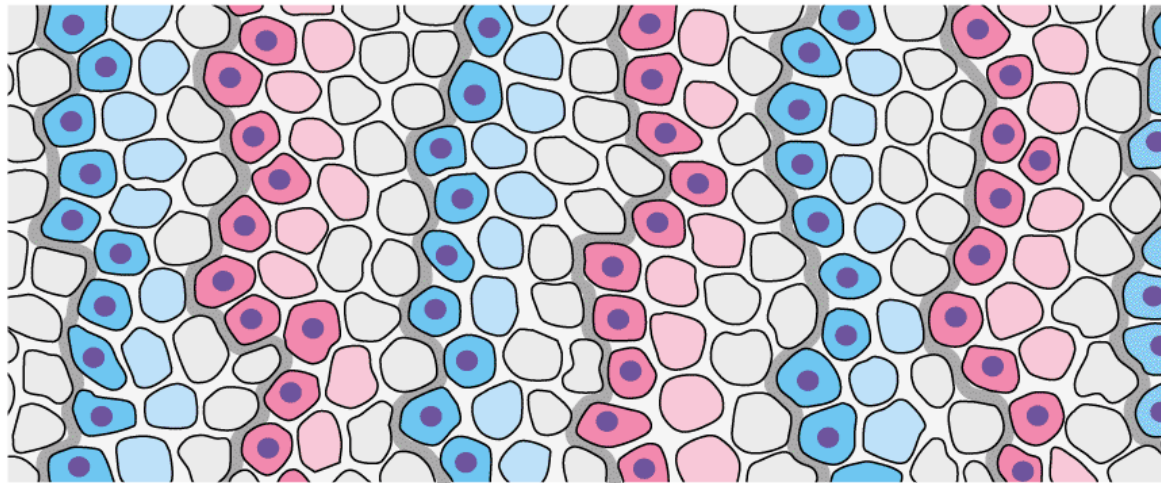
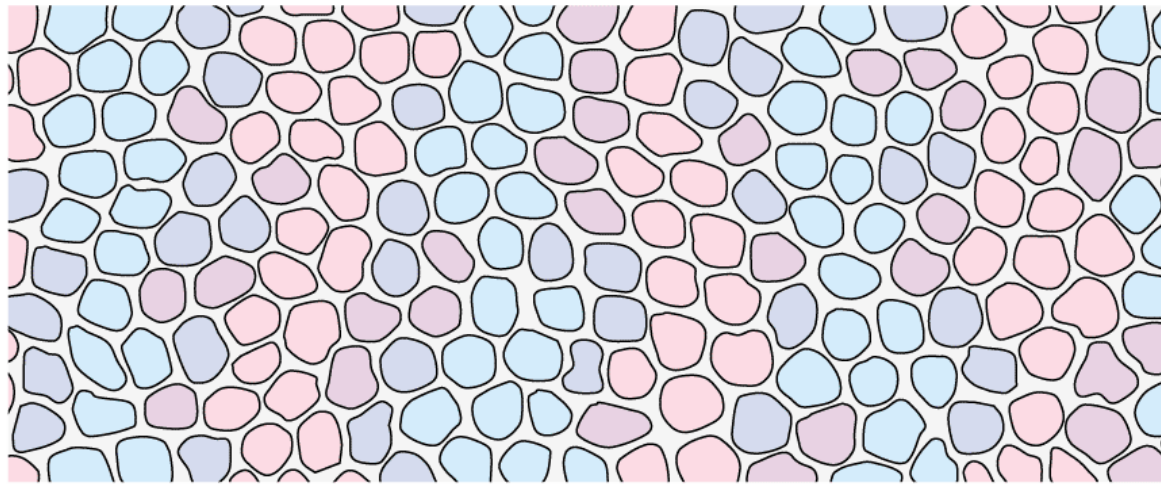
缺口基因转录因子对每一条带的独立定位，要求各带内配对规则基因对缺口基因的**不同浓度和组合**进行应答。

上述过程都是在**合胞体**阶段进行的。一旦胚胎细胞化，胚胎发育进入**囊胚期**，细胞间的相互作用就开始了。这种细胞的相互作用是通过**体节极性基因**来调节的。

(3) 体节极性基因 (segment polarity gene)

- 体节极性基因在每一体节的特定区域细胞中表达。
- *engrailed* (*en*)、*hedgehog* (*hh*) 和 *wingless* (*wg*) 基因是最重要的体节极性基因。*en*和*hh*在每一副体节最前端的一系列细胞表达，而*wg*在每一副体节的最后一列细胞中表达；这两个基因的表达界限正好确立了副体节的界线。

- *engrailed* is expressed throughout the life of the fly (not transient like gap and pair rule genes) and defines compartments.

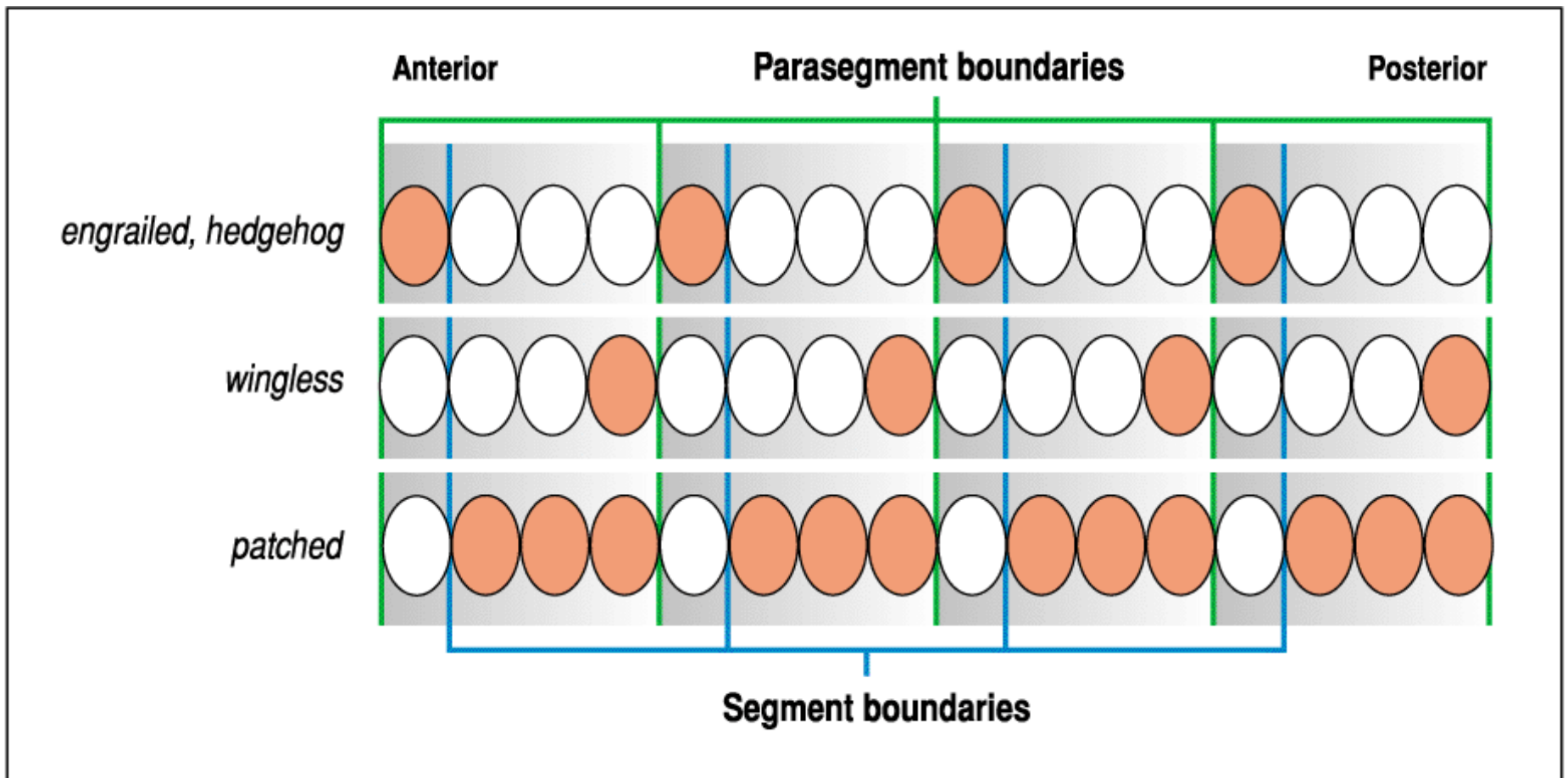


Anterior

Parasegment
boundaries

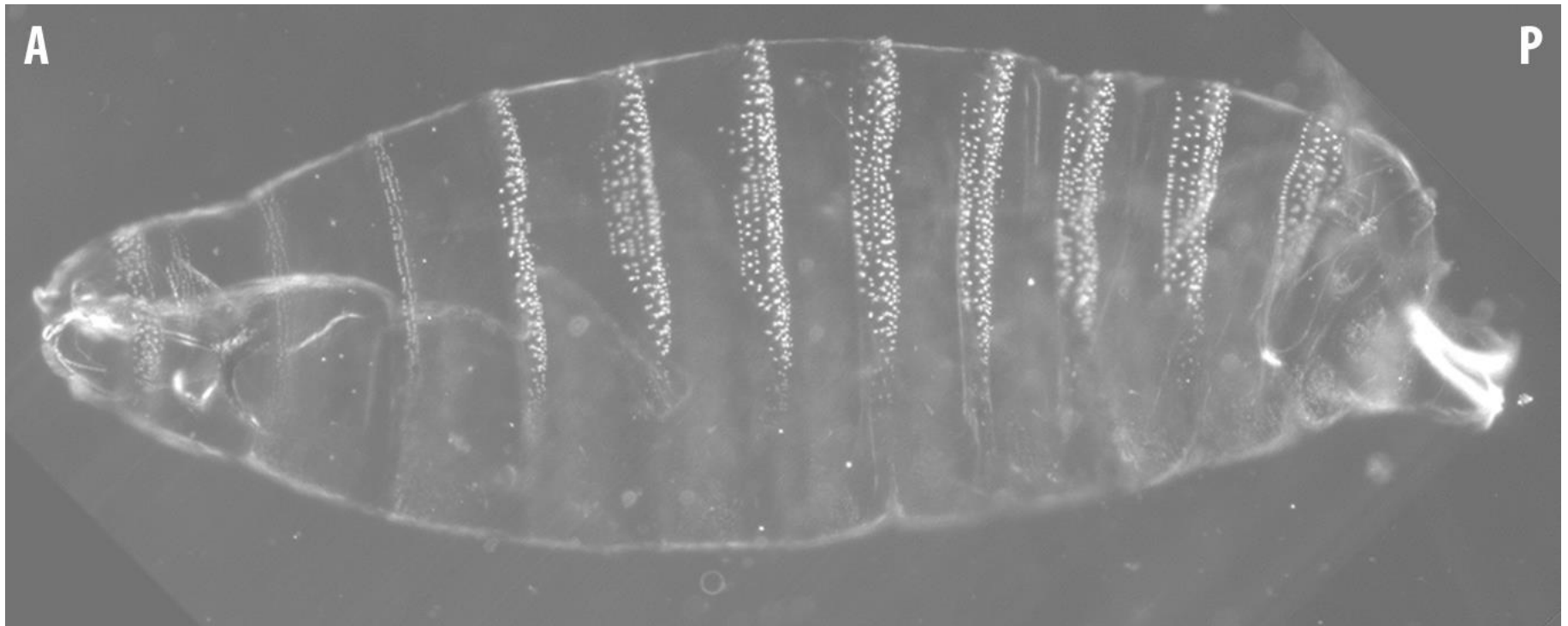
Posterior

fushi tarazu
 even skipped
 engrailed

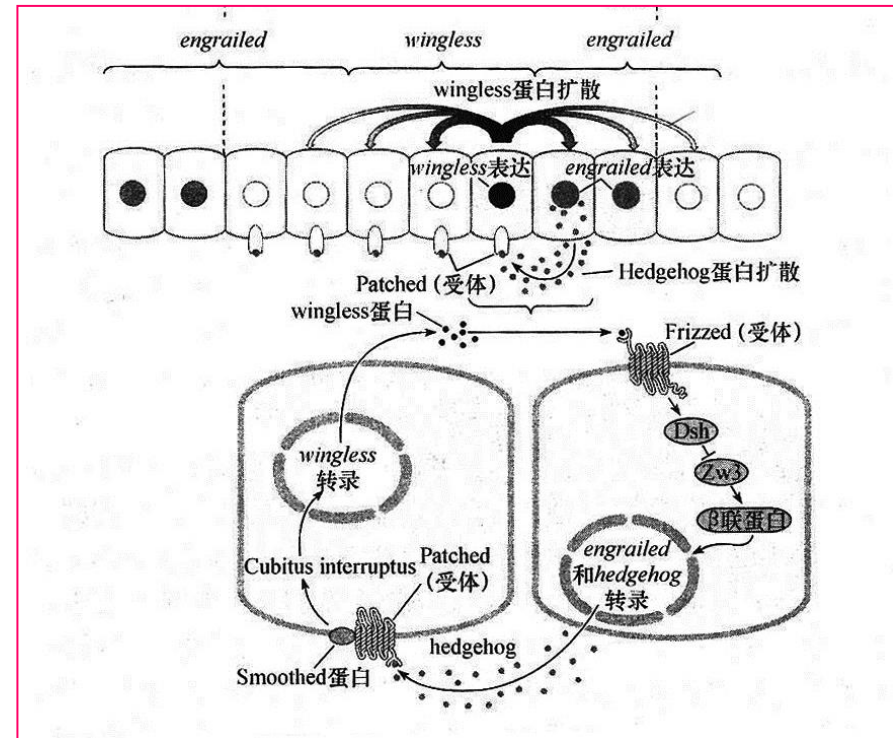
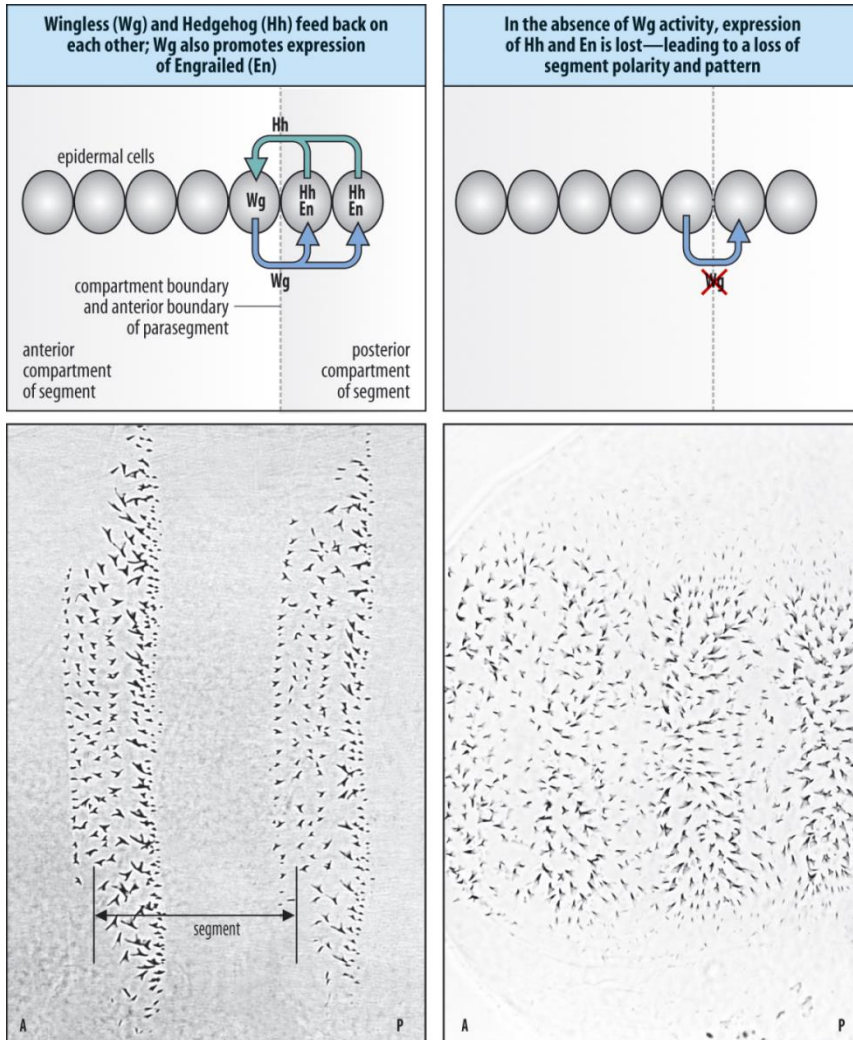


体节极性基因的表达区域

每个幼虫的体节都有明显**前后模式**，每个体节的前端区域带有小齿（向外生长的甲壳质表皮），后端区域裸露。



副体节边界的维持依赖于边界两侧相邻细胞之间已经建立的信号回路的作用。



- In wingless & hedgehog mutants, the naked cuticle is converted to a mirror image duplication of the anterior part to give the "lawn of denticles" phenotype.

母源性基因



HB 蛋白浓度梯度



缺口基因



成对控制基因



体节极性基因

同源异型基因

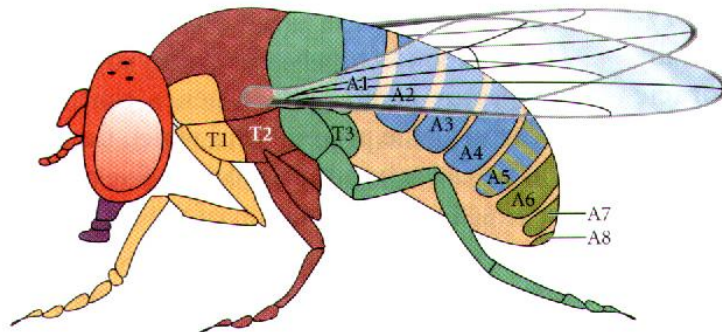
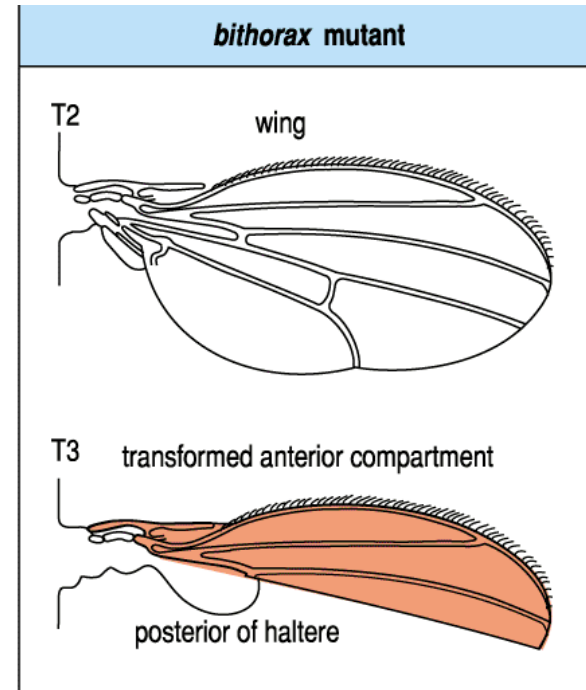
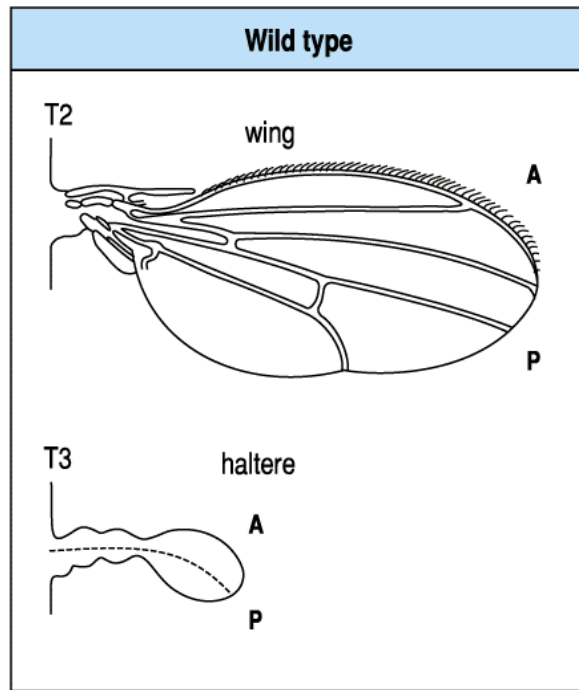
6.4 同源异型选择者基因 (**homeotic selector gene**)

在体节界限确定之后每个体节的结构被进一步特化，此过程由主调节基因 (master regulatory gene) 或称为同源异型选择者基因调控完成。同源异型选择者基因的突变或异位表达可引起**同源转化**现象 (homeotic transformation) 。

同源异型选择者基因表达图式的建立受**成对控制基因**和**缺口基因**的调控。

- Antenna to leg (Antennapedia) or
- haltere to wing (Bithorax)

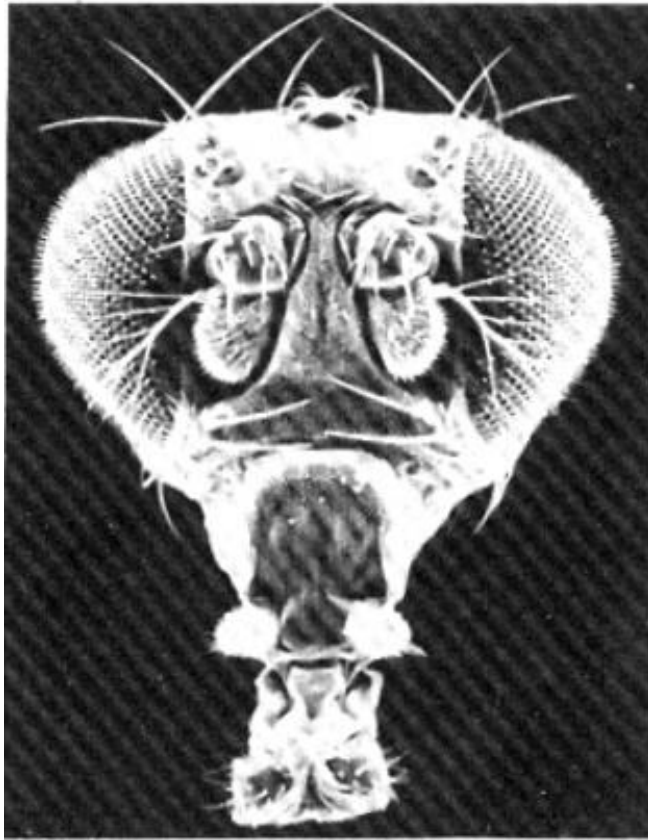
双胸复合体BX-C的突变导致翅膀和平衡棒之间的**同源转化现象**。



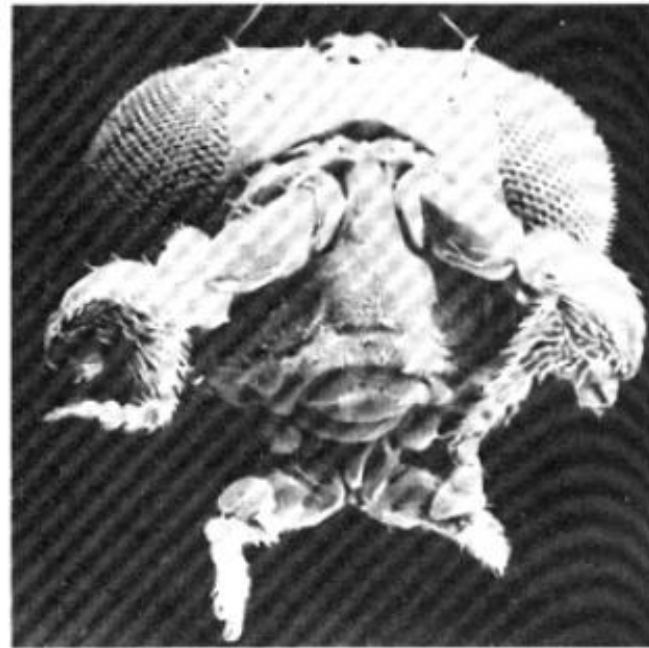
如果使原来只在T1表达的*Antennapedia*也在头部表达，则头窝中长出的不是触角而是腿。

Figure 14.28

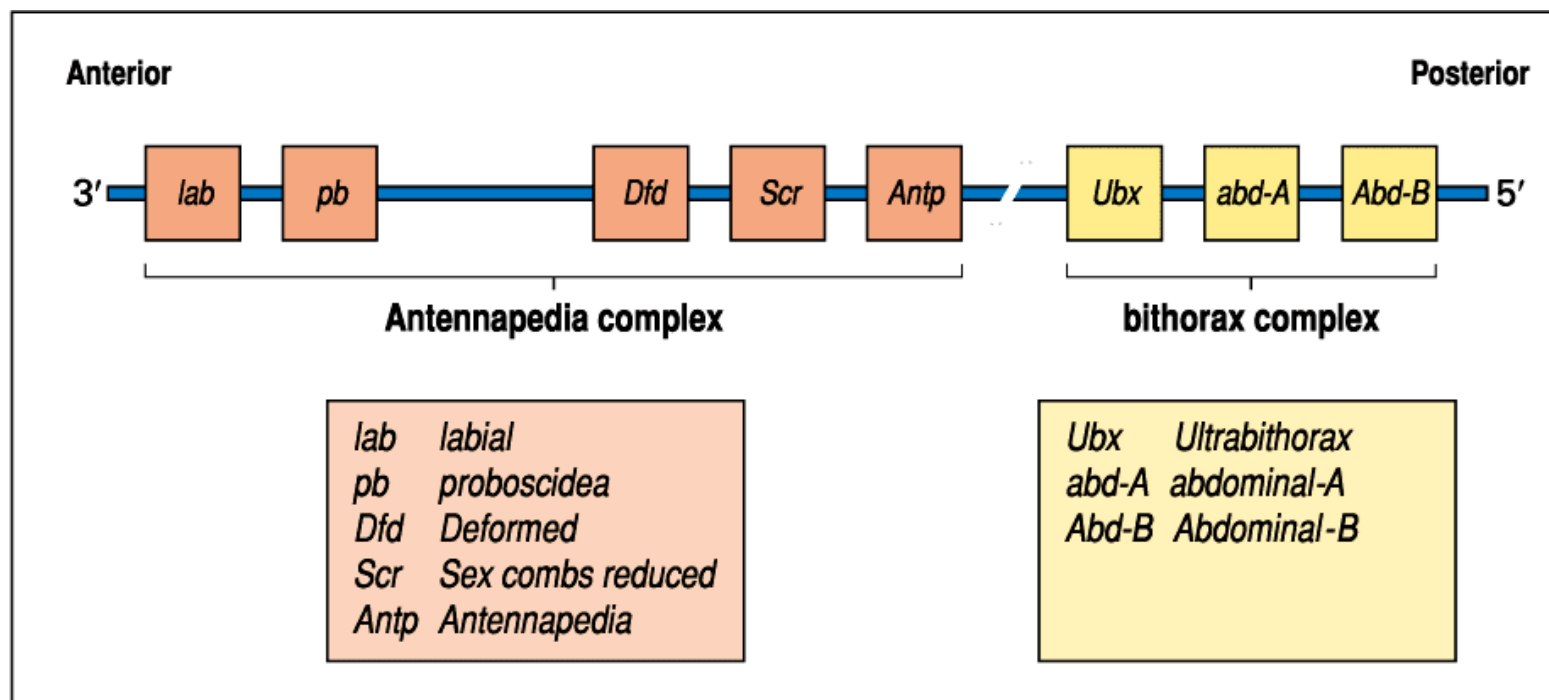
(A) Head of a wild-type fly. (B) Head of a fly containing the *Antennapedia* mutation that converts antennae into legs. (From Kaufman et al., 1990, courtesy of T. C. Kaufman.)



(B)

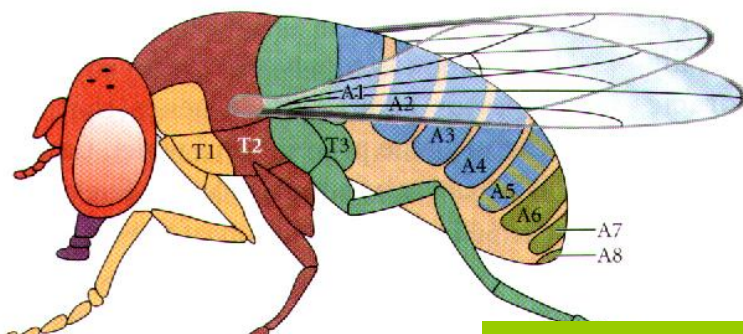


果蝇的绝大多数homeotic selector genes位于第三染色体上的两个区域，即触角足复合体和双胸复合体，它们共同构成同源异型复合体HOM-C。



触角足复合体Antp-C和双胸复合体BX-C同源异型框选择者基因

- HOM- C基因的结构是十分复杂的，有的基因有多个启动子和多个转录起始位点。 其另一个重要特征是都含有一段的保守序列，称为**同源异型框 (homeobox)**。含有同源异型框的基因统称为**同源异型框基因 (homeobox gene)**。
- 由同源异型框编码的**同源异型结构域 (homeodomain)**可形成与DNA特异性结合的螺旋-转角-螺旋结构 (helix-turn-helix)。



触角足复合体

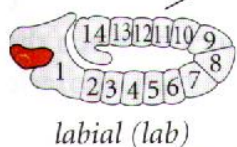
双胸复合体

lab Pb Dfd Scr Antp

Ubx abdA AbdB

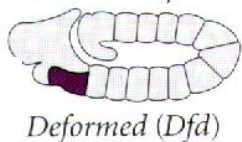


3号染色体



labial (lab)

头部



Deformed (Dfd)

胸部

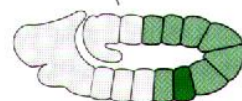


mbs reduced (Scr)

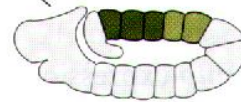
胸部



Antennapedia (Antp)

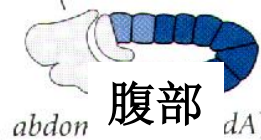


Ultrabithorax (Ubx)



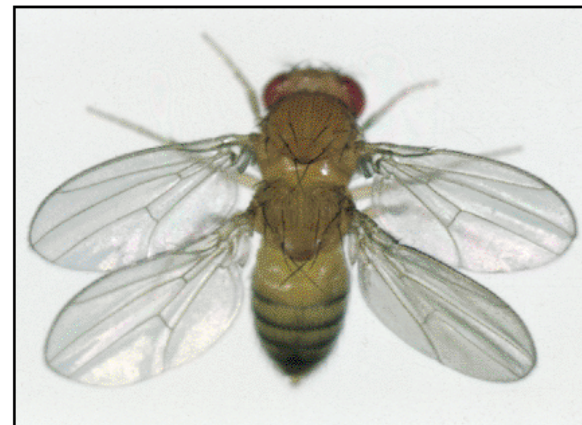
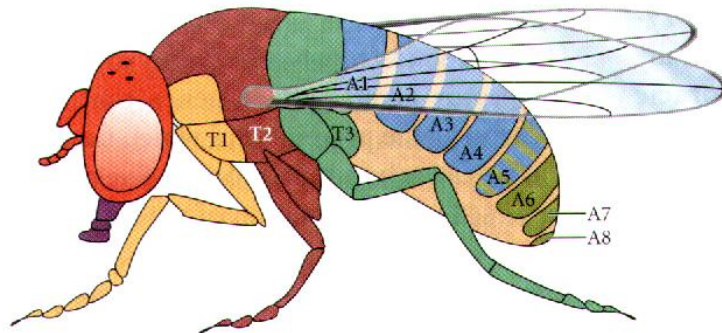
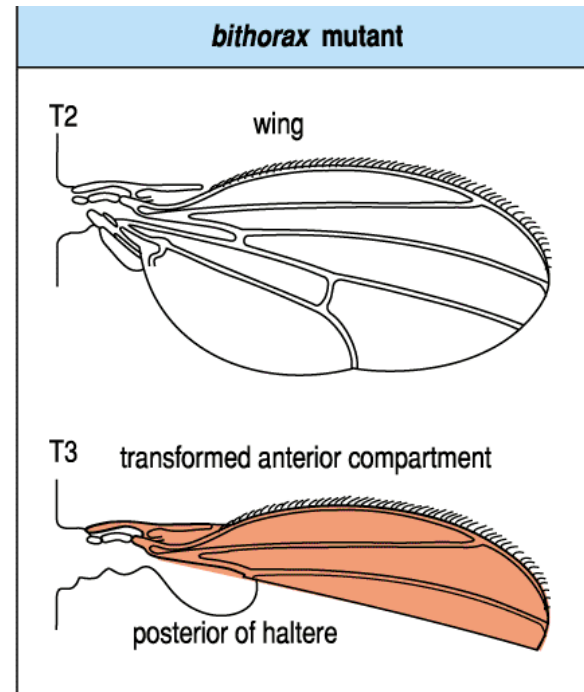
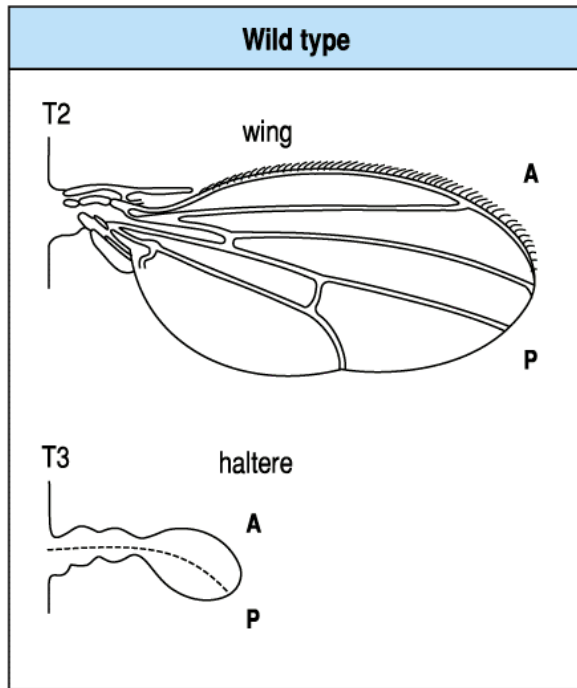
Abdominal B (AbdB)

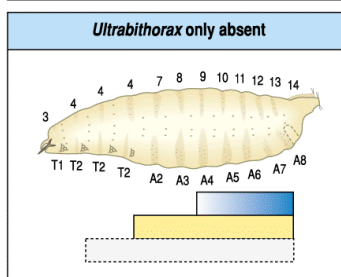
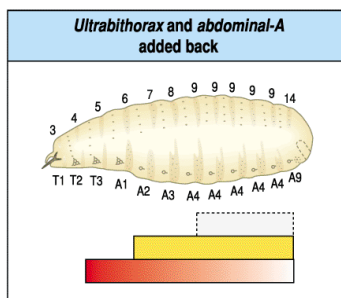
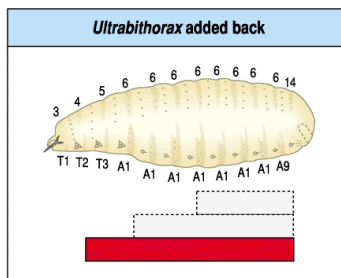
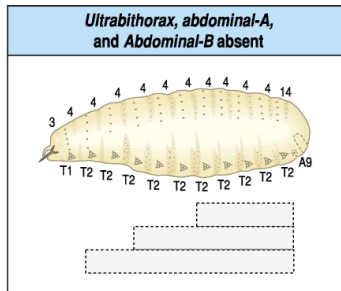
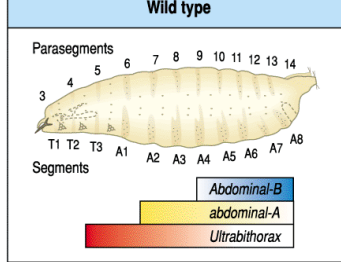
腹部



abdA

双胸复合体BX-C的突变导致翅膀和平衡棒之间的同源转化现象。





A combination of bithorax genes specify segment identities
副体节的特征由双胸复合体基因以一种组合方式相互作用后确定。

母源性基因



HB 蛋白浓度梯度



缺口基因



成对控制基因



体节极性基因



同源异型基因



果蝇母体效应基因在受精卵中的作用

前 — 后	背 — 腹	末 端
<p>A. <i>bicoid</i> mRNA从前向后浓度梯度受体 <i>unchback</i> mRNA均匀分布 <i>nanos</i>和<i>caudal</i> mRNA从后—前浓度梯度</p> <p>B. 形成Bicoid蛋白从前向后浓度梯度，在后 端<i>unchback</i> mRNA的翻译被Nanos抑制</p>	<p>A. Spätzle蛋白激活腹侧Toll</p> <p>B. Dorsal蛋白进入腹侧细胞核，形成 从腹侧向背侧的浓度梯度</p>	Torso受体被激活

果蝇胚胎早期表达的合子基因及其功能

前 — 后	背 — 腹
<p>A. Bicoid蛋白浓度梯度激活<i>hunchback</i> 维持高浓度</p> <p>B. Hunchback激活并抑制gap基因: <i>krüppel, knirps, giant</i></p> <p>C. gap基因产物和gap基因相互作用, 在间隔 区强烈表达</p> <p>D. 前—后轴被分成为一系列区域, 各区域含有不同转录因子的组合</p>	<p>A. 核内Dorsal蛋白浓度梯度</p> <p>B. 腹侧激活<i>twist, snail</i>, 抑制<i>decapentaplegic</i></p> <p>C. 背侧<i>decapentaplegic</i>基因表达</p> <p>D. <i>Decapentaplegic</i>的浓度梯度激活背部模式</p> <p>E. 背—腹轴被分化成为预定中胚层、神经外胚层、上皮和羊浆膜</p>

果蝇调控体节形成的主要基因

种 类	基 因
缺口基因	<i>krüppel(kr)</i> , <i>knirps (kni)</i> , <i>hunchback (hk)</i> , <i>giant (gt)</i> , <i>tailless (tll)</i> , <i>huckebein (btd)</i> , <i>buttonhead (btd)</i> , <i>empty spiracle (ems)</i> , <i>orthodenticle (otd)</i>
初级成对控制基因	<i>hairy (h)</i> , <i>even - skipped (eve)</i> , <i>runt (run)</i>
次级成对控制基因	<i>fushi tarazu (ftz)</i> , <i>odd - paired (opa)</i> , <i>odd – skipped (odd)</i> , <i>sloppy – paired (slp)</i> , <i>paired (prd)</i>
体节极性基因	<i>engrailed (en)</i> , <i>wingless (wg)</i> , <i>cubitus interruptus (ci)</i> , <i>hedgehog (hh)</i> , <i>fused (fu)</i> , <i>armadillo (arm)</i> , <i>patched (ptc)</i> , <i>pangolin (pan)</i>

在学习知识点的同时，关注其中的思维方式：

指定细胞特定位置的机制：

- 转录因子的阈浓度指定细胞的位置
- 受体活化建立特定区域
- 转录因子是否入核，以及入核后形成的浓度梯度
- 缺口基因转录因子对每一条带的独立定位，要求各带内配对规则基因对缺口基因的不同浓度和组合进行应答。

体节极性和特化机制：

- 副体节边界的维持依赖于边界两侧相邻细胞之间建立的胞间细胞信号通路。
- 副体节的特征由同源异形选择者基因以一种组合方式相互作用后确定。（同源异形转化）