

ЛЕВО-ПРАВЯЯ ВИСЦЕРАЛЬНАЯ АСИММЕТРИИ У МЛЕКОПИТАЮЩИХ: ОТ «МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАШИИ» ЧЕРЕЗ БИОФИЗИКУ К МОРФОЛОГИИ

Ермаков А.С.

MRC HRSU, The Queen's Medical Research Institute, 47 Little France Crescent,
Edinburgh, EH16 4TJ, Tel +44 (0)131 24 26263, a.ermakov@hrsu.mrc.ac.uk

Показано, что установление лево-правой висцеральной асимметрии у млекопитающих идет в две стадии [1]. На первой стадии происходит нарушение зеркальной симметрии тела и генерируется сигнал «левосторонности» в левой части тела. На второй стадии реализуется механизм создания «левосторонности». В мезодерме левой боковой пластинки продукт гена *Nodal* активирует экспрессию гена *Ptx2*, а тот, в свою очередь, – экспрессию нижестоящих генов, и данная половина тела становится «левой» по морфологическим критериям.

Наиболее распространенная теория механизма нарушения зеркальной симметрии тела и порождения лево-правой асимметрии – биомеханическая. Эмбриологами было показано, что в области нода (или гензеновского узелка) есть два типа ресничек [2], – с лево-правым динеином (способные к биению) и без него. Ученые считают, что биение первой группы ресничек создает специфическую микроциркуляцию жидкости, при этом в силу морфологических особенностей нода механическое напряжение, производимое биением жидкости, сильнее в левой части, а реснички другой группы воспринимает механический сигнал, передают его механочувствительным каналам и активируют «каскад левосторонности».

Японские биофизики экспериментально подтвердили эту теорию. В специальной камере для культивирования мышинных эмбрионов [3] изменяли направление микроциркуляции жидкости на противоположное. Такое воздействие приводило к тому, что у мышинных эмбрионов формировалась инвертированная асимметрия тела.

Есть и генетические подтверждения – у мышей с мутацией *iv* (*inversus viscerum*) происходит рандомизация асимметрии [4]. Выяснено, что ген *iv* – мутация в гене *lrd*, который кодирует белок лево-правый динеин, важный для биения ресничек. Мутация в гене *lrd* ведет к нарушению параметров микроциркуляции жидкости в области гензеновского узелка, это хорошо согласуется с биомеханической теорией порождения лево-правой асимметрии. Примечательно, что у генно-модифицированных мышей с удаленным геном *rkd2* наблюдались аномалии в установлении лево-правой асимметрии, в частности – каждая половина легких копирует правую половину (правосторонний изомеризм) [5]. Продукт этого гена – механочувствительный канал, предположительно механосенсор.

Установление лево-правой асимметрии у млекопитающих – интересная модель, позволяющая объединить усилия разных наук в понимании механизмов порождения формы от работы «молекулярных машин» с переходом через биофизику на макроуровень.

Литература.

1. Levin M. The embryonic origins of left-right asymmetry // Crit. Rev. Oral. Biol. Med. № 15, 2004. P. 197–206.
2. McGrath J., Somlo S., Makova S. Xin Tian and Brueckner M. Two Populations of Node Monocilia Initiate Left-Right Asymmetry in the Mouse // Cell V.114, № 1, 2003. P. 61–73.
3. Nonaka S., Shiratori H., Saijoh Y., Hamada H. Determination of left-right patterning of the mouse embryo by artificial nodal flow // Nature V.418, № 6893, 2002. P. 96–99.
4. Okada Y., Nonaka S., Tanaka Y., Saijoh Y., Hamada H., Hirokawa N. Abnormal nodal flow precedes situs inversus in *iv* and *inv* mice. Mol // Cell V.4, № 4, 1999. P. 459–468.
5. Pennekamp P., C. Karcher, A. Fischer, A. Schweickert, B. Skryabin, J. Horst, M. Blum, B. Dworniczak. The Ion Channel Polycystin-2 Is Required for Left-Right Axis Determination in Mice // Current Biol. V.12, № 11, 2002. P. 938–943.