

ООЦИТ-ЗИГОТА ДРОЗОФИЛЫ И НЕМАТОДЫ КАК МОДЕЛЬ ЭВОЛЮЦИОННО КОНСЕРВАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В РАННЕМ РАЗВИТИИ МЛЕКОПИТАЮЩИХ И ЧЕЛОВЕКА

© 2025 г. А. В. Спиров*, Е. М. Мясникова

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: alexander.spirov@gmail.com

Поступила в редакцию 12.10.2024 г.

После доработки 09.04.2025 г.

Принята к публикации 09.04.2025 г.

Понимание молекулярных механизмов созревания ооцита, равно как и раннего эмбрионального развития, имеет фундаментальное значение не только для эмбриологии, но и для медицинской биологии. Однако трудности экспериментальных исследований этого круга проблем у млекопитающих, тем более у человека — очевидны. Также хорошо известно, что многие ключевые процессы и механизмы оогенеза — раннего эмбриогенеза весьма эволюционно консервативны. Они могут быть отслежены с уровня наиболее исследованных модельных беспозвоночных, таких как дрозофила *D. melanogaster* и круглый червь *C. elegans*, до млекопитающих и человека. В этом обзоре мы на примере этих модельных беспозвоночных, в сравнении с модельными позвоночными, обсудим консерватизм таких ключевых процессов и механизмов, как: (1) транспорт/локализация мРНК молекулярными моторами; (2) кальциевая волна; (3) транспорт/локализация молекул токами цитоплазмы; (4) сегрегация молекул-детерминант протеиновыми сетями PAR; (5) сегрегация молекул-детерминант актиновыми филаментами и миозинами. Самая общая проблема этой области — как организуются и реорганизуются цитоскелетные структуры и протеиновые сети и как они при этом взаимодействуют с кальциевыми волнами, с токами цитоплазмы и с активным транспортом молекулярными моторами. Важно, что эти консервативные процессы взаимодействуют друг с другом, и способы и механизмы их взаимодействия также имеют тенденцию быть консервативными. Так, транспорт детерминант развития моторами по цитоскелету взаимосвязан практически со всеми остальными процессами. Существенно и то, что эти процессы и механизмы также имеют тенденцию составлять консервативные сценарии. Так, прототипический сценарий *кальциевая волна* → *реорганизация актомиозинового цитоскелета* → *генерация цитоплазматических токов* прослеживается вплоть до млекопитающих и человека, и его легче изучать в деталях на моделях. Наконец, многие из рассматриваемых консервативных компонентов оказываются вовлеченными в патологические процессы, включая онкологию. Так, гены и кодируемые ими факторы сети PAR, ключевые для механизмов клеточной поляризации, охарактеризованы как онкогены/онкофакторы для ряда модельных объектов. Анализ масштабных исследований процессов и механизмов раннего развития модельных организмов поднимает ряд общеэволюционных вопросов, обсуждаемых в заключение этого обзора.

Ключевые слова: ооцит, зигота, ранний эмбрион, активный транспорт моторами, транспорт токами цитоплазмы, кальциевые волны, протеиновые сети PAR

DOI: 10.31857/S0044452925020014, **EDN:** IELD5M

ВВЕДЕНИЕ

Современная системная биология развития выявила ряд ключевых закономерностей раннего эмбриогенеза в его базовых молекулярно-биологических составляющих. Впечатляющий прогресс в области современной эволюционной биологии развития (evo-devo) оказался возможным во многом потому, что немало ключевых компонент молекулярных механизмов развития оказались консервативными и прослеживаются от самых древних форм вплоть до млекопитающих и человека [1–3].

Понимание молекулярных механизмов в процессах созревания ооцита и зиготы, как и процессах развития преимплантационного эмбриона, имеют принципиальное значение для медицинской биологии вообще и для вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в частности [4–5]. Однако, трудности экспериментального анализа оогенеза — раннего эмбриогенеза млекопитающих, а тем более человека, очевидны. Вместе с тем хорошо известно, что многие ключевые процессы и механизмы оогенеза—раннего эмбриогенеза консерва-

тивны и могут проследиваться от уровня наиболее изученных модельных беспозвоночных [1–3]. Прежде всего это самый изученный модельный объект дрозофила, *D. melanogaster* (в сравнении с другими беспозвоночными, прежде всего с круглым червем *C. elegans*). Следующие процессы и системы у модельных беспозвоночных признанно считаются эволюционно консервативными и прослеживаются до млекопитающих и человека на ооцитах-зиготах-раннем эмбрионе (как и на стволовых клетках, в большинстве своем):

- (1) транспорт/локализация мРНК молекулярными моторами;
- (2) кальциевая волна;
- (3) транспорт/локализация молекул токами цитоплазмы;
- (4) сегрегация молекул-детерминант протеиновыми сетями PAR (partitioning defective);¹
- (5) сегрегация молекул-детерминант актиновыми филаментами и миозинами.

Ряд матернальных мРНК и белков транспортируются и затем локализуются в определенных областях ооцита-зиготы (преимущественно в определенных областях кортекса) [6–9]. Эта локализация в итоге определяет положение главных осей будущего эмбриона. Активный транспорт РНК молекулярными моторами сопряжен с реорганизациями цитоскелета (как микротрубочек, МТ, так и актиновых филаментов = микрофиламентов, МФ) и связан с цитоплазматическими токами в оогенезе и раннем эмбриогенезе [10–13]. В свою очередь, эти процессы запускаются (и поддерживаются) волнами высвобождения ионов кальция (Ca^{++}) [14]. Кроме того, консервативные механизмы асимметричного клеточного деления (АКД) являются критически важными для сегрегации молекулярных детерминант раннего развития [1, 15–16]. Прежде всего, это функции белков PAR, задающих кортикальную асимметрию при клеточной поляризации [17–19]. Эволюционно консервативная роль миозинов в оогенезе–раннем эмбриогенезе выражается в их вовлеченности в процессы механической деформации кортекса [20–21] и процессы генерации токов цитоплазмы в ответ на волну оплодотворения (кальциевую волну) [22].

Ключевая, самая общая проблема этой области — это как организуются, поддерживаются и реорганизуются цитоскелетные структуры и протеиновые сети и как они при этом взаимодействуют с кальциевыми волнами, с токами цитоплазмы и с активным транспортом молекулярными моторами

¹ PAR-белки составляют высоко консервативную сеть каркасных (scaffold) белков, адаптеров и ферментов, которые формируют и стабилизируют кортикальную асимметрию в ответ на разнообразные сигналы.

[6–9, 23]. Именно оогенез–ранний эмбриогенез дрозофилы в силу уникальной изученности и удобства этого экспериментального объекта стал во многом прототипическим (например, [3, 24]). Он сопоставляется с более сложными и менее удобными для исследований объектами биологии развития вплоть до млекопитающих и человека.

Наконец, существенно то, что очерченные консервативные компоненты, в свою очередь, соединяются в эволюционно консервативные сценарии. Прежде всего это прототипический сценарий, начинающийся кальциевой волной оплодотворения: кальциевая волна → реорганизация актомиозинового цитоскелета → генерация цитоплазматических токов. Эти сценарии прослеживаются до млекопитающих, и их легче изучать в деталях на моделях.

Хорошо известно, что в ряду модельных организмов дрозофила занимает особое место (например, [24]). Это объект с весьма коротким для многоклеточных жизненным циклом, откладывающий оплодотворенные яйца во внешнюю среду, с самой изученной генетикой и молекулярной и клеточной биологией. В последние пару десятилетий дрозофила выдвигается как экспериментальная модель целого ряда болезней человека. Многие медико-биологические аспекты оогенеза — раннего эмбриогенеза также, несомненно, могут успешно исследоваться на этой модели.

Настоящий обзор продолжает общую тему дрозофилы как модельного объекта медицинской биологии, начатую нами обзором по консервативности генно-регуляторных сетей дифференцировки нейробластов на эмбрионе дрозофилы как модели для позвоночных и млекопитающих, включая человека [25]. Здесь мы охарактеризуем вышеприведенные консервативные компоненты оогенеза–раннего эмбриогенеза в их взаимодействии для дрозофилы (и круглого червя) как модели в сравнении с другими объектами исследований. В заключение мы суммируем медико-биологическое значение этих исследований.

ТРАНСПОРТ/ЛОКАЛИЗАЦИЯ МРНК МОЛЕКУЛЯРНЫМИ МОТОРАМИ

Мы начнем наш обзор с темы активного транспорта моторами по филаментам и локализации мРНК и белковых факторов, необходимых для установления осей полярности и морфогенетических градиентов в ооците-зиготе [6–9]. Именно на ооците дрозофилы как модельном объекте детально исследуется эволюционно консервативная молекулярная система транспорта Bic-D/Egl/Dyn, известная как парадигма *oskar* (*oskar paradigm* [9]), также как и консервативный многофункциональный фактор *Staufen* (*Stau*) [26–27]. Эти консерва-

тивные молекулярные системы используются и для транспорта и локализации мРНК не только в ооците, но и в нейронах эмбриона дрозофилы [6–9, 26].

Молекулы-детерминанты и их перемещения в ооците-зиготе

Как известно, развитие эмбриона зависит от установления его полярности, которое определяет пространственные оси будущего организма [3]. В зависимости от конкретного вида эти пространственные оси устанавливаются до или после оплодотворения. У большинства организмов яйцеклетка обладает первичной анимально-вегетативной осью (А / V), заданной во время оогенеза, и эта ось помогает установить эмбриональные оси [23]. Более того, поляризация ооцитов определяет, где в яйцеклетке будут локализоваться “детерминанты” развития (fate determinants) и зародышевая плазма [28]. Для установления клеточной полярности используются такие базовые механизмы, как полярный транспорт по компонентам цитоскелета, а также захват и концентрация маркеров полярности актином кортекса [29].

В роли детерминант развития чаще всего выступают мРНК (зачастую матернальные), и именно локализация мРНК в оогенезе—раннем эмбриогенезе исследована на широком спектре модельных объектов биологии развития: гидроидных, двукрылых насекомых, асцидиях, костных рыбах и амфибиях [3, 8].

Детерминанты дифференциации особенно характерны для объектов с детерминистическим типом развития, где эти факторы маркируют собой разные области кортекса ооцита-зиготы, и это во многом определяет судьбу тех ранних эмбриональных клеток, которые в процессах дробления получили соответствующие области кортекса с соответствующими детерминантами [3, 23]. Отметим, что роль таких механизмов для млекопитающих менее изучена и, как полагают, менее значима, поскольку эти объекты демонстрируют регулятивное развитие [30, 31].

Ооцит дрозофилы безусловно является прототипическим объектом для изучения роли и механизмов локализации детерминант развития (особенно матернальных мРНК) (рис. 1b'). На стадии 9 оогенеза мРНК бикоида (bcd) локализована на переднем крае ооцита, а мРНК oskar (osk) локализована на заднем полюсе. мРНК gurken (grk) локализуется в антеро-дорсальном углу ооцита, прилегающем к ядру ооцита.

Ооцит амфибии ксенопуса (*Xenopus laevis*) стадии IV демонстрирует четкую локализацию в вегетативном кортексе мРНК Xdazl, VegT, Xvelo1 и Vg1 (см. рис. 2). Ооцит рыбки-зебры (*D. rerio*) на III стадии характеризуется локализацией мРНК pou2,

bucky ball (buc) и Vg1, в анимальном полушарии, тогда как в вегетативном полушарии локализована мРНК dazl (см. рис. 2; [8] и ссылки там).

Отметим здесь, что процессы направленного транспорта, как и более общие процессы сегрегации таких макромолекул, как и механизмы их захвата и удержания в требуемых местах клетки (прежде всего — в кортексе), весьма многообразны и широко изучаются. Помимо активного транспорта молекулярными моторами по МТ (рассматриваемыми в этом разделе), такие детерминанты сегрегируются реорганизациями протеиновых сетей PAR, реорганизациями актиновых сетей и как функция миозинов. Наконец, они могут транспортироваться токами цитоплазмы. Эти механизмы будут рассмотрены в последующих разделах.

Транспорт мРНК моторами по микротрубочкам

Транспорт рассматриваемых мРНК (и белков) типично осуществляется молекулярными моторами по элементам цитоскелета (МТ) [6–9]. Активный транспорт макромолекул по элементам реорганизуемого цитоскелета критичен для оогенеза и эмбриогенеза весьма многих модельных объектов биологии развития. Рис. 1 иллюстрирует такие наиболее изученные системы активного транспорта на примере ооцитов дрозофилы, ксенопуса и рыбки-зебры. Ряд компонент этого транспорта задействован неоднократно в индивидуальном развитии. Прежде всего, они воспроизводятся позднее в эмбриональном развитии, в нейрогенезе, где они оказались эволюционно консервативными, вплоть до млекопитающих и человека [6–9, 32].

Развивающийся ооцит дрозофилы демонстрирует самую развитую, сложноорганизованную и наиболее изученную систему активного транспорта и локализации мРНК [6, 9, 33, 34]. Существенно, что система эта высокодинамична и не раз реорганизуется в развивающемся ооците и раннем эмбрионе. При этом на каждой стадии активный транспорт моторами по МТ взаимодействует с другими процессами транспорта, захвата и удержания этих мРНК (как рассмотрено ниже).

Транспорт в ооците дрозофилы. Стадии раннего, среднего и позднего оогенеза дрозофилы характеризуются весьма различающейся архитектурой и динамикой МТ.

В раннем оогенезе (стадия 6) МТ выходят из постериорного микротрубочко-организующего центра (МТОЦ) за пределами ооцита и непосредственно соединяют питающие клетки с ранним ооцитом через кольцевые каналы (ring canals) минус-концом в цитоплазму ооцита, так что мотор динеин с грузом направляется из питающих клеток в цитоплазму ооцита (рис. 1a). Считается, что на этой стадии

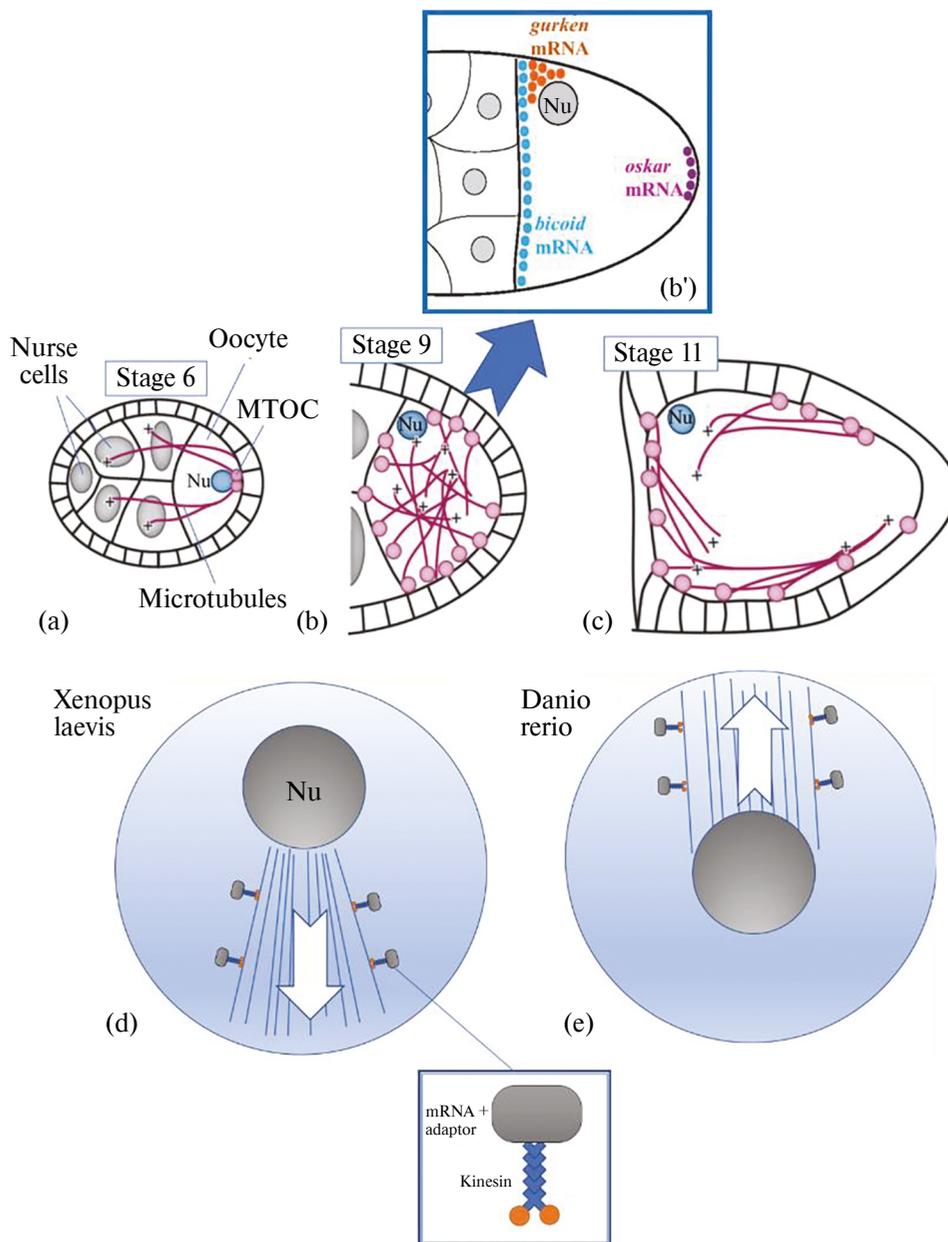


Рис. 1. Сети микротрубочек (MT), участвующих в активном транспорте мРНК, в оогенезе модельных объектов. (a–d) — организация и реорганизация сетей MT в оогенезе дрозофилы: (a) — в раннем оогенезе дрозофилы, ориентированные MT, соединяют ооцит с питающими клетками через кольцевые каналы; (b) — плотная и слабо ориентированная сеть MT в ооците на средней стадии развития; (b') — локализация трех главных мРНК-детерминант (*gurken*, *oskar* и *bicoid*) в среднем ооците; (c) — ориентированные пучки MT в зрелом ооците, идущие под кортексом. (d–e) — механизмы локализации мРНК-детерминант в кортексе анимального/вегетативного полюса позвоночных активным транспортом моторами по ориентированным MT (на врезке схематически изображена схема молекулы кинезина с адаптором и грузом): (d) — транспорт и локализация мРНК Vg1 в ооцитах амфибии ксенопуса *X. laevis*; (e) — транспорт и локализация мРНК *sucln B1* в ооцитах рыбки-зебры *D. rerio*. Nu — ядро, МТОС — центры организации MT.

матеральные мРНК транспортируются молекулярной машиной Bic-D/Egl/Dyn [34].

В среднем оогенезе (стадия 9) MT нуклеируются в кортексе самого ооцита (рис. 1b) и MT имеют тенденцию ориентироваться плюс-концами в постериорном направлении. Этой слабой ориентированности сети MT оказывается достаточно, что-

бы обеспечивать активный транспорт моторами в постериорном направлении. На этой стадии мРНК транспортируются другими моторами посредством других адапторов. Типичный мотор здесь кинезин, а типичный адаптор — Stau.

В позднем оогенезе (стадия 11) MT видны в плотных пучках под кортексом ооцита (рис. 1c).

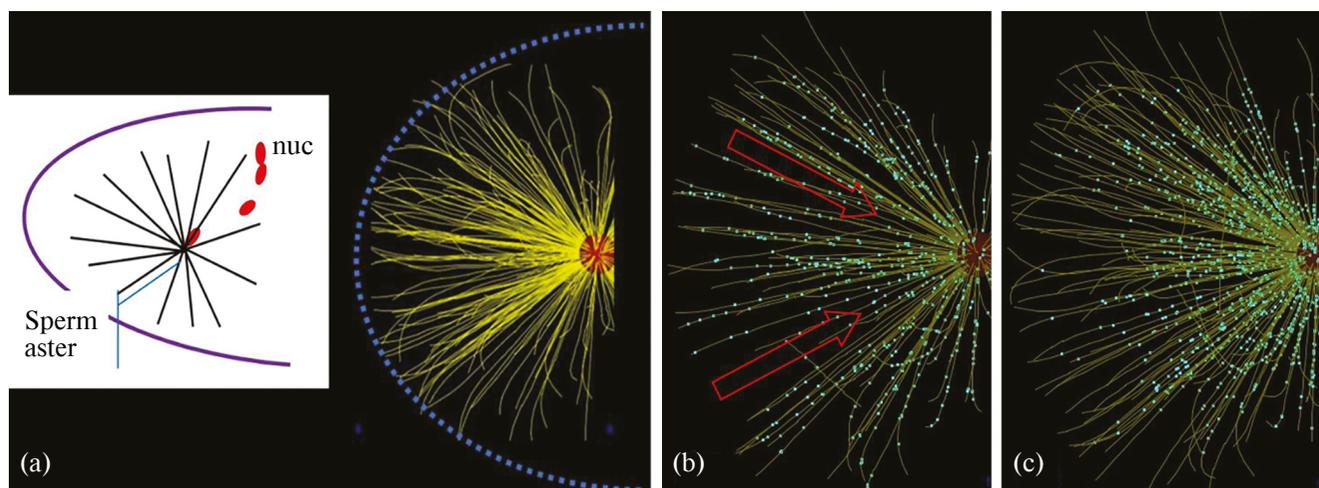


Рис. 2. Схема становления сердцевинной системы транспорта мРНК бикоида в самом раннем эмбрионе (и неоплодотворенной яйцеклетке). В качестве вдохновляющего примера авторы [37] взяли известные представления об организации и поведении sperm aster на этой стадии раннего эмбриогенеза (а). (b–c) — результаты 3D-агентного моделирования: груз концентрируется в сердцевинной цитоплазме головной части эмбриона [37]. Стрелки в (b) показывают общее направление движения “груза” по МТ. Изображение представляет собой “оптический” срез центральной части головного конца эмбриона. МТ окрашено зеленым, груз — ярко-голубым.

На этой стадии они весьма подвижны, а их локализация определяется сильными вихревыми токами цитоплазмы ооцита (так что токи физически прижимают пучки МТ к кортексу, ориентируя их; см рис. 2а).

Транспорт в зиготе—синцитиальном эмбрионе дрозофилы. Активный транспорт моторами по МТ наблюдается и в раннем эмбрионе дрозофилы. Матернская мРНК *bcd* транспортируется по МТ минус-концевым мотором *Ncd* с адаптером *Stau* в зиготе — синцитиальном эмбрионе [36–37] (рис. 2).

Не так давно давно Цай с соавторами [36] продемонстрировали существование по крайней мере двух отдельных систем транспорта мРНК *bcd* в раннем эмбрионе — кортикального пути и “сердцевинного” пути. Сердцевинный путь — это транспортная система “сердцевинной плазмы”, которая быстро транспортирует *bcd* мРНК внутрь (в сердцевину) эмбрионов (см. также [37] и рис. 2).

Для дальнейшего существенно то, что рассмотренные на примере ооцита и раннего эмбриона дрозофилы процессы транспорта моторами по МТ сопрягаются или взаимодействуют с другими процессами (рассмотренными подробнее в следующих разделах). Прежде всего, это процессы в сетях актиновых филаментов [37–38], включая роль миозинов (например, [39]). Актин, например, участвует в удержании мРНК *bcd* в кортексе ооцита [38], тогда как удержание мРНК *osk* в постериорном кортексе обеспечивается актомиозином [39]. Затем транспорт моторами может быть сопряжен с токами цитоплазмы [40] (причем сами эти токи могут генерироваться движением моторов по МТ). Наконец, процессы транспорта, описанные в данном разделе,

могут взаимодействовать с процессами в протеиновой сети PAR (например, [41–42]).

Конкурирующие гипотезы формирования морфогенетического градиента бикоида

Процессы и механизмы формирования и поддержания морфогенетического градиента бикоида у дрозофилы как модельного объекта биологии развития (и в сравнении с другими высшими насекомыми с аналогичным градиентом) относятся к наиболее изученным [35–37, 43–56]. Однако, несмотря на пристальный интерес к этому первому из охарактеризованных градиентов, до сих пор остаются не выясненными, какие именно молекулярные механизмы ответственны за формирование и поддержание этого градиента. Авторами, охарактеризовавшими этот морфогенетический градиент, была сформулирована его модель, получившая название SDD (synthesis, diffusion, degradation — синтез, диффузия, деградация) [57]. Эта модель объясняла формирование устойчивого градиента концентраций белка бикоид с геометрией его профиля вдоль передне-задней оси, близкой к экспоненте, процессами синтеза бикоида в головном конце зиготы, свободной его диффузией вдоль главной оси раннего синцитиального эмбриона и деградацией пропорционально концентрации. Однако эта модель столкнулась с той проблемой, что скорость диффузии белка бикоид в цитоплазме раннего эмбриона существенно ниже, чем того требует модель SDD [58–59]. К 2009 г была сформулирована альтернативная модель ARTS (active RNA transport, synthesis — активный транспорт мРНК, синтез) [50], основанная на том наблюдении, что поставленная питающими

материнскими клетками и депонированная в головной части яйца — зиготы мРНК бикоида сама как таковая формирует градиент концентрации вдоль передне-задней оси раннего эмбриона, причем геометрия этого градиента, его крутизна сравнима с крутизной соответствующего градиента белка бикоид. Соответственно, согласно модели ARTS, первичен именно близкий к экспоненциальному градиент концентраций мРНК бикоида. Он устанавливается посредством активного транспорта мРНК в передне-заднем направлении по МТ с участием белков-адапторов и молекулярных моторов. В свою очередь, распределенные вдоль передне-задней оси процессы трансляции локально поставляют белок бикоид, концентрации которого вдоль главной оси подчиняются экспоненциальному закону, потому что концентрации его мРНК подчиняются таковому [35–36, 50, 54, 56, 60–61]. На сегодняшний день нельзя однозначно сказать, какая из концепций, SDD или ARTS, верна. Литл с соавторами [55] подтвердили наличие градиента мРНК, но по их заключениям этот градиент слишком короткий и резко ниспадающий, чтобы отрицать ключевую роль свободной диффузии в становлении градиента белка бикоид. Авторы расширили модель SDD (extended SDD model) включением в нее наблюдаемого ими короткого градиента мРНК. Возможно, что критические эксперименты подтвердят корректность гибридной модели, включающей компоненты обеих исходных (“SDD+” [62]). Но на сегодня можно с уверенностью сказать, по каким позициям эти модели критически различаются. В первую очередь это характеристики процессов активного транспорта мРНК бикоида и самого белка бикоид (активного транспорта, а не свободной диффузии) (ср. [63]).

Дальнейшее развитие модели ARTS. По результатам детального количественного анализа конфокальных данных Шлемов с соавторами формулируют гипотезу о периодических перераспределениях комплексов bcd+Stau как одним из механизмов активного транспорта мРНК бикоида [64]. Эту гипотезу авторы трактуют как развитие и детализацию модели ARTS. Она непосредственно основана на количественном анализе профилей и поверхностей экспрессии bcd в сравнении с таковыми для Stau и связывает эти наблюдения с заключениями публикации [36]. Как продемонстрировали Цай с соавторами и недавно Баумгартнер [36, 65], механизмы транспорта мРНК бикоида много более комплексны, чем принято думать. Конкретно эти авторы предполагают, что механизмы перераспределения bcd+Stau на стадии раннего дробления связаны с реорганизациями и функционированием аппарата Гольджи (и ER) в головной части эмбриона.

Согласно Шлемову с соавт., впервые в яркой форме такое перераспределение bcd+Stau наблю-

дается в период от оплодотворения и по 9 цикл [64], как на рис. 2. Этот комплекс (bcd+Stau) перераспределяется из кортикальных слоев головной части в сердцевинную цитоплазму и обратно в кортикальные слои (рис. 3а). Как следствие, комплекс в итоге “размазывается” в постериорном направлении (в направлении от головы к хвосту), давая более пологий пространственный градиент, чем изначально. Сходные перераспределения наблюдались в 13-м и в раннем 14-м цикле (рис. 3б). Их итог — все большее перераспределение в постериорном направлении пространственного градиента комплекса bcd+Stau.

Сопоставление этих заключений с результатами других авторов позволяют предположить, что bcd+Stau способны связываться некоторыми клеточными структурами (прежде всего, Golgi и ER), по-видимому, через МТ (рис. 3а, врезка а-I). Примечательно, что элементы комплекса Гольджи занимают все anteriорную цитоплазму головной части раннего эмбриона [66] (как и ЭПР [67]), и именно там наблюдаются МТ, как и МТ-связывающий протеин CLASP/Chb в комплексе с этими МТ [36].

Мы также можем сравнить перераспределения bcd + Stau с наблюдениями периодического цитоплазматического течения в ранней эмбриональной голове [11]. А именно, сначала цитоплазматические токи в форме “обратного фонтана” перемещают материал с периферии головы внутрь, глубоко в сердцевинную плазму (рис. 3, врезка а-II). Далее, цитоплазматические токи перемещают материал из сердцевины обратно в периферические кортикальные слои головы (прямым) фонтаном. Эти коррелированные движения предполагают, что цитоплазматические токи участвуют в перераспределении bcd + Stau (и распространении bcd + Stau постериорно). Можно поэтому предположить, что более поздние движения bcd + Stau также могут быть коррелированы с цитоплазматическими токами, но это требует дальнейшего изучения.

Известно, что у дрозифилы немышечный миозин II необходим для процессов быстрого цитоплазматического транспорта во время оогенеза и для осевой (аксиальной) миграции ядер (axial nuclear migration) у ранних синцитиальных эмбрионов [20]. Поэтому необходимы дальнейшие исследования роли миозина в транспорте мРНК бикоида.

Предлагаемая здесь молекулярно-биологическая машинерия может быть заимствована из известных процессов в оогенезе (МТ, МФ, PAR-сети и токи цитоплазмы в транспорте мРНК). Чтобы различить вклад разных компонентов, естественно использовать химические агенты, избирательно влияющие на них, что требует дальнейших исследований. Недавние публикации демонстрируют, что процессы и механизмы формирования и поддержания первичного морфогенетического гради-

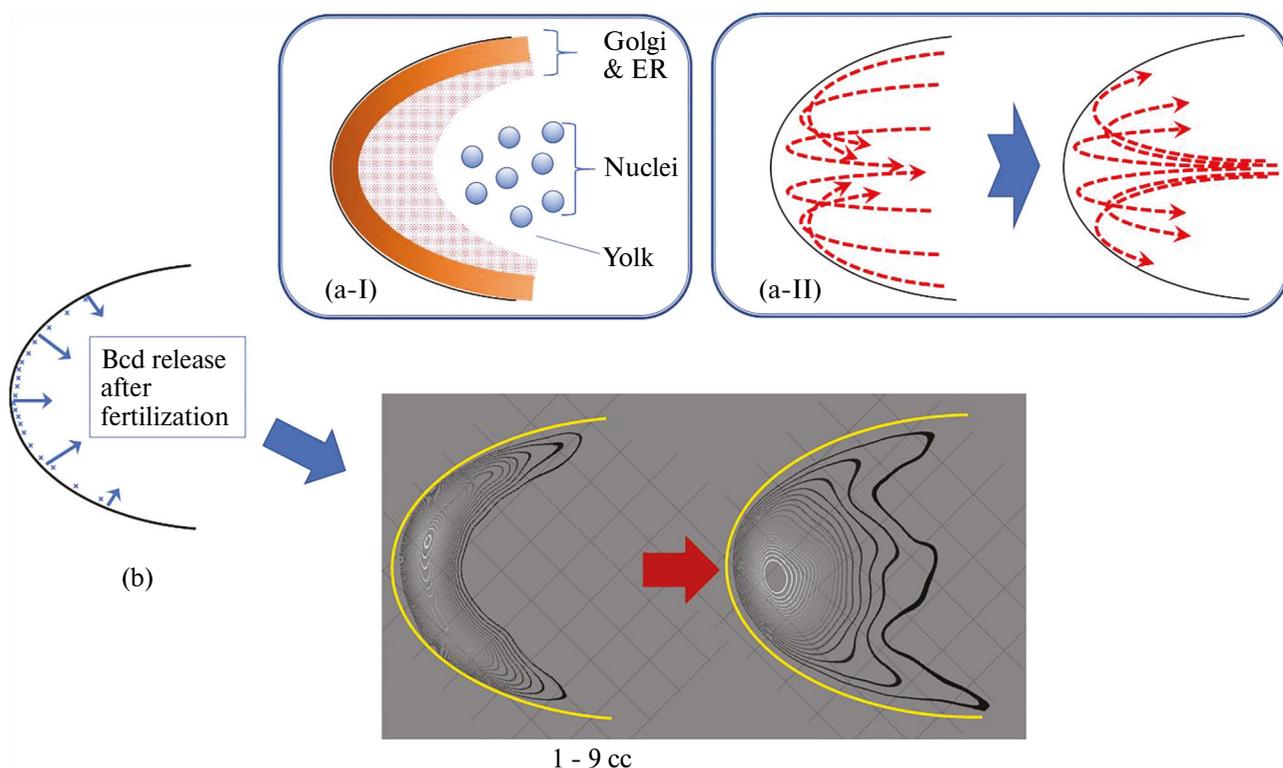


Рис. 3. Динамика мРНК *bcd* (в комплексе с фактором *Stau*) для раннего эмбриона дрозофилы — от ее высвобождения в апикальном кортексе (а) в результате оплодотворения и до стадии раннего 14-го цикла (б). Подробности см. в тексте.

ента дрозофилы оказываются еще более сложными, чем еще не так давно полагали [65, 68–69].

Активный транспорт в раннем эмбриогенезе позвоночных

Примечательно, что механизмы активного транспорта в оогенезе — раннем эмбриогенезе дрозофилы весьма сходны с механизмами транспорта мРНК для модельных позвоночных [7, 70–72], что иллюстрируется рис. 1е–f. Это транспорт мРНК *Vg1* от ядра к кортексу в ооците ксенопуса и мРНК *cyclin B1* в ооците рыбки-зебры *D. rerio* (рис. 1е–f), что говорит об эволюционной консервативности такой организации внутриклеточного активного транспорта в оогенезе.

На соответствующей стадии оогенеза транспорт мРНК *Vg1* осуществляется кинезином при участии *xStau* по ориентированным пучкам МТ в направлении от ядра к вегетативному кортексу (рис. 1е). В кортексе *Vg1* специфически закрепляется посредством актинового цитоскелета [7, 70, 72]. Эти процессы даже в деталях весьма напоминают таковые в ооците дрозофилы.

В оогенезе модельного объекта рыбки-зебры (*D. rerio*), как не столь давно показали Такахаши с соавторами, одна из ключевых в раннем развитии матерьяльная мРНК *cyclin B1* в комплексе с фактором *Staufen1* активно транспортируется плюс-кон-

цевым мотором *Kinesin1* по ориентированным МТ к анимальному полюсу [71–72], как на рис. 1f. Эти результаты демонстрируют впечатляющее сходство активного транспорта матерьяльных факторов в ооцитах модельных позвоночных (при этом направление транспорта в ооците рыбки зебры и ксенопуса различается).

Актиновые сети вовлечены в процессы активного транспорта в ооците мыши [38], как рассмотрено в следующих разделах.

Более того, один из наиболее исследованных консервативных компонентов активного транспорта, многофункциональный фактор *Stau* вовлечен в качестве адаптора в транспорт моторами по МТ не только в оогенезе дрозофилы, ксенопуса и рыбки-зебры. *Stau* также вовлечен в контроль перераспределения и функционирования мРНК в различных процессах нейрогенеза у дрозофилы, моллюска *Aplysia* и млекопитающих [73].

Как видим, активный транспорт мРНК моторами по фибриллам цитоскелета весьма консервативен в оогенезе-эмбриогенезе как беспозвоночных, так и позвоночных. Детали механизмов и роль активного транспорта и локализации мРНК в ооците-раннем эмбрионе человека во многом неясны и требуют дальнейшего изучения [30–31]. В целом же оогенез-эмбриогенез дрозофилы в этой области служит прототипическим модельным объектом.

КАЛЬЦИЕВАЯ ВОЛНА

Активация яйцеклетки — это консервативная последовательность событий, необходимых для успешного последующего эмбриогенеза, включающая завершение мейоза, перераспределение мРНК и белков, критичных для последующих событий, перестройку цитоскелета, и ряд других процессов [74]. Это осуществляется через ряд (консервативных) сигнальных путей [75]. Одним из значимых последствий активации яйцеклетки является кальциевая волна [76].

Механизмы запуска активации ооцита у дрозофилы и других артропод отличаются от таковых у более изученных в данных аспектах позвоночных и морского ежа. Известно, что у дрозофилы активация не сопряжена с оплодотворением. Здесь активация яйца запускается механическим сдавливанием при овуляции, когда яйцо проходит яйцевод. При этом в яйцеклетке дрозофилы кальциевые волны (волны высвобождения Ca^{++}) инициируются на полюсах и движутся по яйцу, сходясь в центральной части [22].

Эволюционный консерватизм кальциевой волны, как и отличия от других модельных объектов, охарактеризованы у дрозофилы по ряду аспектов [77]. К консервативным процессам активации яйца у дрозофилы относятся, прежде всего, начальный подъем уровня свободного внутриклеточного Ca^{++} и перестройка актинового цитоскелета, так что кальциевая волна сопровождается волной реорганизации актинового цитоскелета [14]. Хотя активация яйцеклеток дрозофилы происходит в ответ на механический стимул, распространение волны Ca^{++} зависит от высвобождения Ca^{++} , опосредованного ионным каналом — рецептором IP3 (рецептор инозитолтрифосфата), как и у многих других организмов [77]. Недавно было показано, что, как и в случае ооцита мыши, у дрозофилы поступление ионов кальция извне в яйцеклетку осуществляется каналами TRPM [78]. Эти результаты, наряду с другими, свидетельствуют о том, что эти каналы транзиторного рецепторного потенциала (TRP) являются важными модуляторами сигналов Ca^{++} , необходимых для активации развития у многих модельных объектов [77].

У двух наиболее исследованных видов костистых рыб — медаки (*Oryzias latipes*) и данио-рерио — активация/оплодотворение сопровождается одной самораспространяющейся волной Ca^{++} , в отличие от множественных волн, зарегистрированных для млекопитающих, асцидий, некоторых амфибий (хвостатых) и кольчатых червей [79]. Во время оплодотворения медаки и рыбки-зебры волна Ca^{++} инициируется в микропиле, точке контакта сперматозоида и яйцеклетки, расположенной на ани-

мальном полюсе, а затем распространяется к антиподной позиции на вегетативном полюсе.

У млекопитающих проникновение спермия в ооцит вызывает продолжительные серии колебаний уровня Ca^{++} , и они, как было установлено на модели мыши, критически важны для последующих событий раннего эмбриогенеза [75, 80–81]. Осцилляции Ca^{++} у млекопитающих, как и у дрозофилы, приводят к активации ряда киназ, активность которых необходима для выхода из состояния ареста мейоза и вхождения в первый зиготный клеточный цикл [81]. Четкие осцилляции Ca^{++} наблюдали также у ооцитов человека после оплодотворения *in vitro* ([81] и ссылки там). Более того, для мышей и кроликов было показано, что детали кальциевых осцилляций (их длительность, число и интенсивность) могут оказывать влияние на такие последующие события раннего развития, как процесс имплантации и размер эмбриона после имплантации [82].

Как видим, кальциевые волны — обязательный атрибут перехода от ооцита к зиготе у всех модельных организмов. Этими событиями запускается череда процессов самого раннего развития. Кальциевым волнам приписывают большое значение в процессах оплодотворения у человека, включая техники ВРТ. Ооцит дрозофилы, хотя и демонстрирует характер кальциевой волны, присущий беспозвоночным, безусловно может служить хорошей моделью для ее изучения в силу хорошо известных преимуществ этого самого исследованного модельного объекта.

ТОКИ ЦИТОПЛАЗМЫ И ИХ ФУНКЦИИ

Активный транспорт макромолекул, процессы реорганизации цитоскелета и кальциевые волны зачастую сопряжены с активными токами цитоплазмы в оогенезе и раннем эмбриогенезе многих (если не всех) модельных объектов, заканчивая млекопитающими и человеком [13, 33, 40, 83]. Роль токов цитоплазмы в транспорте макромолекулярных комплексов и органелл в ооцитах—ранних эмбрионах модельных объектов иллюстрируется рис. 4 на примере круглого червя, двукрылых насекомых и млекопитающих.

Токи в ооците и раннем эмбрионе дрозофилы. Во время раннего развития дрозофилы охарактеризовано четыре типа токов цитоплазмы ([40] и ссылки там). Самые ранние токи были описаны как “случайные колебательные движения” цитоплазмы в ооците до стадии 10 оогенеза. После стадии 10 токи в ооците более быстрые и более упорядочены (рис. 4а). Третий тип токов — это перенос цитоплазмы из питающих клеток в ооцит после стадии 10.

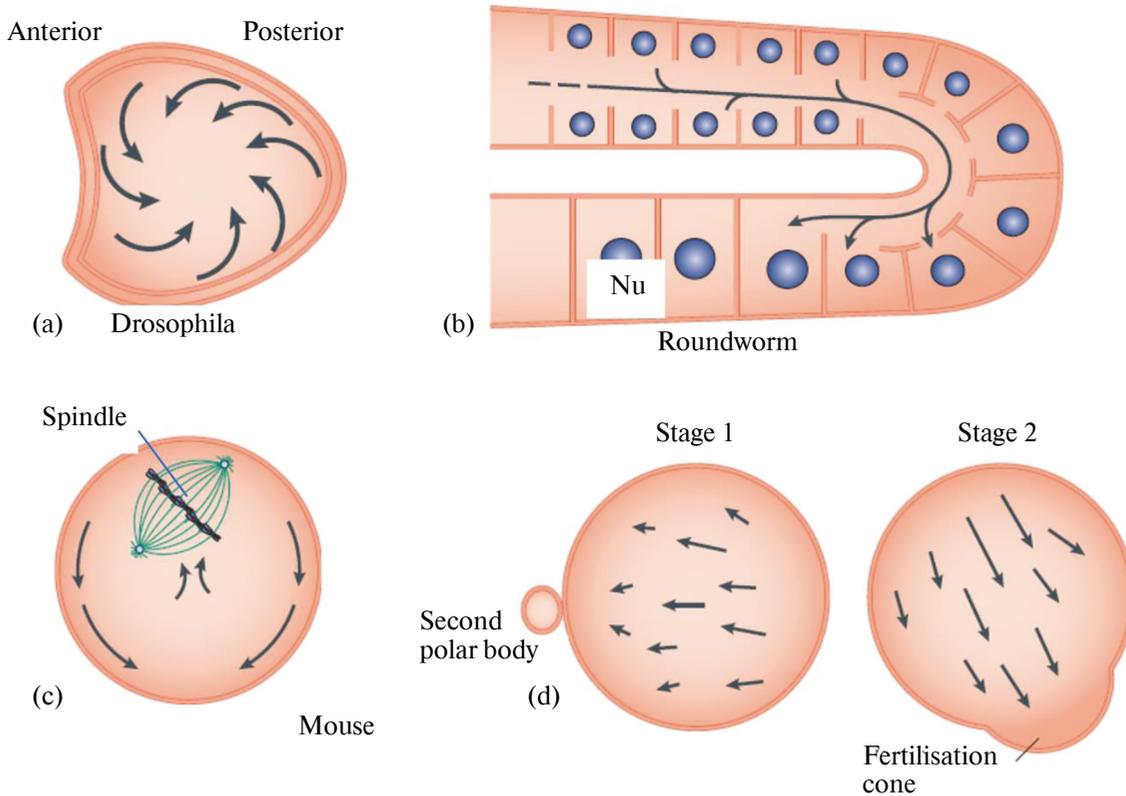


Рис. 4. Организация и роль токов цитоплазмы в ооцитах ряда модельных объектов биологии развития: (a) — схематическая картина быстрых цитоплазматических токов в ооцитах дрозофилы во время позднего оогенеза; (b) — цитоплазматические токи в синцитиальной гонаде *Caenorhabditis elegans* перемещают материалы в растущий ооцит; (c) — цитоплазматические токи в ооците мыши до оплодотворения. В ооцитах мыши токи актина вызывают токи цитоплазмы, так что оба эти процесса вызывают миграцию веретена (изображено схематически). (d) — цитоплазматические токи в ооцитах мыши после оплодотворения характеризуются двумя стадиями. Nu — ядро; токи показаны стрелками.

Перечисленные различные цитоплазматические токи приводятся в действие различными механизмами [11–12, 40, 84]. Ток из питающих клеток производится сокращениями актомиозина. Цитоплазматические токи в раннем эмбриогенезе также опосредованы актином, но менее изучены и менее понятны [11–12]. (Полагают, что они играют роль в процессе аксиальной экспансии (axial expansion) и в процессах установлении морфогенетического градиента фактора бикоид.) Напротив, как медленные, так и быстрые токи в ооците зависят от МТ и кинезина-1 [84–85].

Для наиболее исследованных быстрых токов в ооците считается, что активное движение кинезина с грузом вдоль пучков МТ, ориентированных под кортексом, увлекает цитоплазму и поддерживает ее вихревое движение ([40, 86]).

Вовлеченность токов цитоплазмы в процессы транспорта и локализации макромолекул наиболее детально исследована на ооците—раннем эмбрионе дрозофилы [13, 33, 40, 87], и этим процессам могут быть сопоставлены сходные процессы в ооцитах других модельных объектов биологии развития

(см. рис. 1, 4). Прежде всего, это роли таких цитоплазматических токов в транспорте молекул мРНК *osk* [88] (см. парадигму оскара) и мРНК *nanos* [89]. Более того, сильные потоки в позднем ооците участвуют в антериорной локализации мРНК *bcd* [90–91].

Для дрозофилы хорошо охарактеризованы механизмы цитоплазматических токов. Это генерация токов моторами, движущимися по ориентированным пучкам МТ, и генерация токов актомиозиновыми структурами. Эти механизмы достаточно общи и описаны и у других модельных объектов ([40] и ссылки там).

В оогенезе *C. elegans* исследованные токи функционально аналогичны токам, наблюдаемым в питающих клетках дрозофилы, хотя и отличаются своими механизмами (рис. 4b). Здесь материал питающих клеток активно втягивается в растущий ооцит, а механизмы зависят от актина [83].

В случае ооцита мыши опосредованная комплексом *Arg2/3* полимеризация актина в филаменты генерирует токи цитоплазмы, которые берут начало у веретена, движутся вдоль кортекса и возвращаются в толще цитоплазмы как “фонтан”, который

толкает веретено в сторону кортекса (рис. 4с). Миозин II также участвует в этих процессах, так что силы, вызываемые сокращениями миозина, противостоят тем, которые генерируются токами цитоплазмы [32, 92]. В результате вращение веретена в яйцеклетке мышцы вызвано гидродинамическими силами асимметричного цитоплазматического тока, обусловленного взаимодействием двух означенных актиновых систем, включающих комплекс *Agr2/3* (первая) и миозин-II (вторая).

Далее, иные токи цитоплазмы, индуцированные активностью актомиозина в результате оплодотворения, охарактеризованы у ооцитов мышцы (рис. 4d) [4]. Проникновение спермия в яйцеклетку существенно меняет динамику цитоплазмы, приводя к ритмическим (повторяющимся) цитоплазматическим токам. Показано, что эти токи вызваны сокращениями актомиозинового скелета (которые включают осцилляции Ca^{++} , запущенными проникновением спермия) [4]. За счет осцилляций уровня Ca^{++} актомиозиновый скелет зиготы ритмично сокращается как целое. Однако из-за асимметричного распределения актомиозина токи цитоплазмы становятся направленными. Эти движения происходят в ритме с осцилляциями Ca^{++} и характеризуются двумя фазами: сначала цитоплазма течет в направлении к кортикальной актомиозиновой шапочке, затем обратно (рис. 4d) [4].

Таким образом, токи цитоплазмы ярко выражены и хорошо изучены в ооците-зиготе мышцы. Токи в зиготе человека также привлекают все большее внимание исследователей [4, 33]. Ряд консервативных черт этих токов детально исследованы на модели ооцита дрозофилы. Парадигмальными здесь являются сильные (вихревые) токи в позднем ооците дрозофилы в сравнении с токами в синцитиальном эмбрионе [40]. Существенно, что только на дрозофиле хорошо исследована роль цитоплазматических токов в транспортировке и локализации молекул детерминант.

ПРОТЕИНОВЫЕ СЕТИ PAR И ПОЛЯРИЗАЦИЯ КЛЕТКИ

Среди важнейших эволюционно консервативных процессов в клетке особое место занимают процессы клеточной поляризации и процессы АКД, поскольку они критичны для эмбрионального развития, и именно они отвечают за нормальное функционирование стволовых клеток (см. рис. 5, 6). Консерватизм АКД неоднократно обсуждался [1, 15–16]. Актуальность исследований механизмов АКД на беспозвоночных обусловлена именно этой их чрезвычайной консервативностью, наблюдаемой вплоть до процессов нейрогенеза у человека [1].

Существенно, что механизмы становления полярности клетки (апикально-базальная полярность), как и механизмы становления передне-задней оси ооцита-зиготы, во многом аналогичны механизмам АКД [42, 93]. Это позволяет использовать ооциты и зиготы объектов биологии развития как модельные системы для изучения АКД и клеточной поляризации (рис. 5). Ооцит — ранний эмбрион дрозофилы (в сравнении с таковыми морских ежей и *C. elegans*) вместе с эмбриональными нейробластами дрозофилы являются признанными модельными объектами в этой области исследований [1].

Важнейшей интегрирующей составляющей АКД и клеточной поляризации являются протеиновые сети PAR (рис. 5). Полагают, что сети PAR прежде всего необходимы для установления полярности (кортикальной полярности) всех типов клеток у метазоа, для которых характерна регуляция ориентации веретена деления (см. обзор [94]). Существенно то, что сеть PAR во взаимодействии с уже описанными компонентами и процессами в ооците-зиготе участвует в перераспределении и локализации детерминант дифференцировки.

Поляризация протеиновой сети PAR. Первичными процессами, приводящими к сегрегации молекулярных детерминант, принято считать поляризацию сети PAR (рис. 5a–c). Эти консервативные процессы детально исследованы для раннего эмбриона *C. elegans* и для эмбриональных стволовых клеток нейробластов, а также эмбрионального эпителия дрозофилы (в сравнении с ооцитами дрозофилы) [17–19, 41, 95–96] (рис. 5).

У зиготы — раннего эмбриона *C. elegans* поляризация сети PAR запускает процессы, приводящие к сегрегации и базальной локализации базального комплекса детерминант дифференцировки *Mira/Pros/Brat/Stau* [97] (рис. 5a). Антагонистом базального комплекса считают апикальный PAR-комплекс (PAR-3/CDC42/PAR-6/aPKC, как на рис. 5) [17, 98–99].

В ооцитах дрозофилы комплементарные домены образуются и стабилизируются посредством взаимного антагонизма между anteriорными (Par-3, Cdc-42, Par-6 / aPKC) и posteriорными (Par-1 и Lgl) комплексами PAR белков (рис. 5b). Однако, в отличие от *C. elegans*, сократимость актомиозина и кортикальные токи, по-видимому, не участвуют ни в установлении, ни в поддержании полярности ооцитов дрозофилы [42].

При АКД стволовой клетки на примере нейробласта дрозофилы тотипотентная материнская клетка производит определенные детерминанты дифференциации [3, 17] (рис. 5b). В ходе АКД поляризация сети PAR обуславливает локализацию детерминант дифференцировки в вегетативном

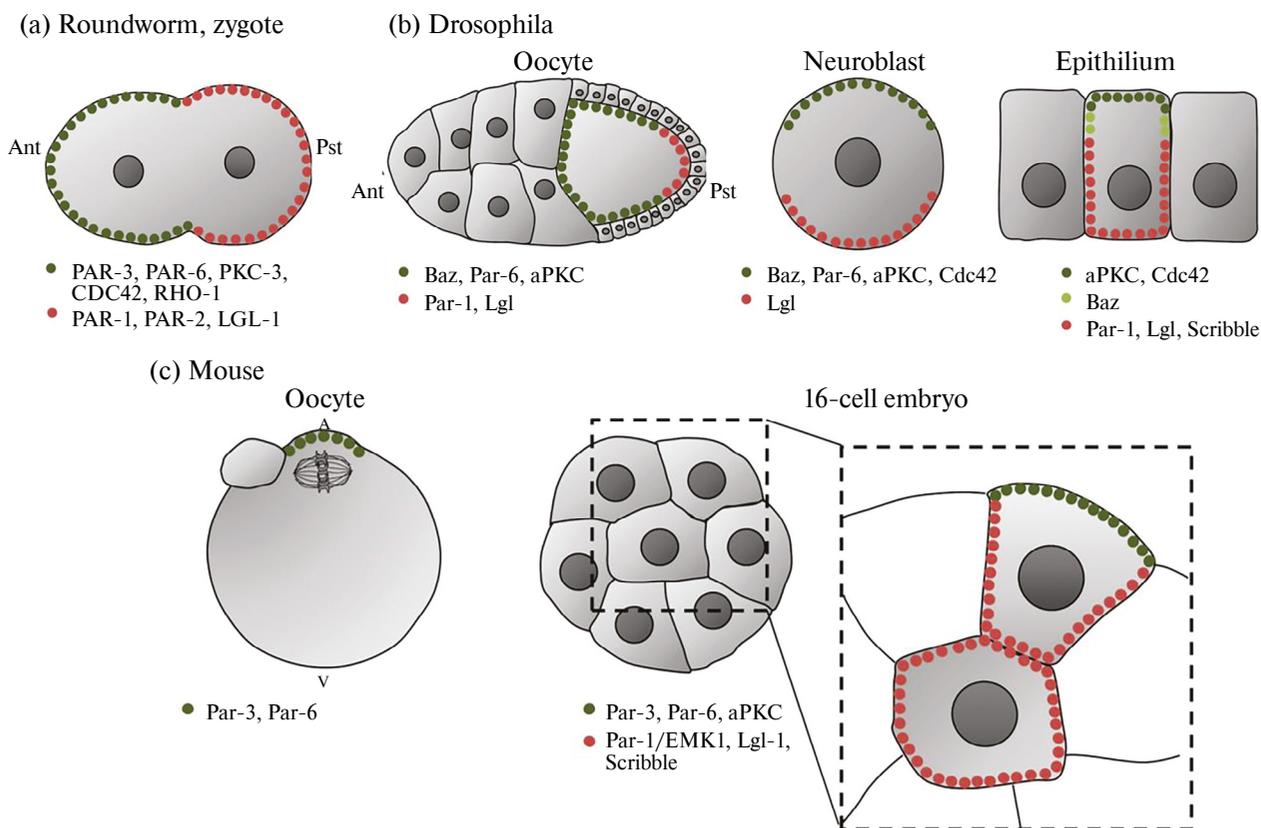


Рис. 5. Полярность у ооцитов и эмбрионов модельных объектов круглого червя *C. elegans*, дрозофилы и мыши, обусловленная активностью сетей PAR [3]. Поляризованное распределение белков PAR (и сопутствующих факторов) у зиготы круглого червя (а), в ооците, нейробласте и клетках эпителия дрозофилы (б) и в ооците и 16 клеточном эмбрионе мыши (с). Ant — anteriorный полюс; Pst — posteriorный полюс, А — animalный полюс; V — vegetative полюс. Под каждой схемой приведены названия факторов сети PAR, распределенных поляризовано.

кортексе, так что по завершении цитокинеза эти детерминанты остаются только в одной из дочерних клеток, именно эта клетка утрачивает тотипотентность и вступает на путь дифференциации.

У ранних эмбрионов млекопитающих (на примере мыши) роль сети PAR весьма сходна с модельными объектами беспозвоночных (рис. 5с). Это иллюстрирует важность дальнейших исследований эмбриогенеза дрозофилы как модели для млекопитающих.

К ключевым консервативным факторам АКД и клеточной поляризации относят впервые найденные и наиболее исследованные у дрозофилы факторы Prospero (Pros), Brain Tumor (Brat), Numb и Stau [17, 97–99].

Сегрегация детерминант дифференцировки. В случае нейрогенеза дрозофилы одним из самых исследованных процессов является сегрегация фактора Pros и его мРНК (см. обзор [97]). Здесь мы снова сталкиваемся с фактором Stau, который специфически связывается с элементами в 3'UTR мРНК pros. Более того, не так давно было показано, что в АКД при нейрогенезе у мыши фактор STAU2 обеспечи-

вает асимметричную локализацию мРНК *Prox1* (гомолог Pros) и мРНК *Trim32* (гомолог Brat), что демонстрирует консервативность этих механизмов вообще и функций фактора Stau, в частности (см. обзор [97]).

Еще один тип РНК — long non-coding (lnc) РНК *cherub* в процессе сегрегации также образует специфический комплекс со Stau при АКД нейробластов дрозофилы [100] (нарушения этих процессов у дрозофилы приводят к трансформации стволовых клеток в раковые). Представляет несомненный интерес то, что STAU2 млекопитающих (мыши) вовлечен в процессы асимметричной локализации мРНК (таких как *Trim32*, *Hes6*, *Cdk5*) при нейрогенезе [101–102].

Макромолекулярные комплексы PAR. Убедительно показано целыми сериями исследований, что эти протеиновые сети, включающие немало эволюционно-консервативных ключевых компонент (включая *Pumilio*, *Nanos*, *Brat*, *Stau*), не только функционально, но и физически образуют и поддерживают многокомпонентные макромолекулярные комплексы, выполняющие масштабные реор-

ганизации в пределах кортекса, субкортикального слоя цитоплазмы и в объеме цитоплазмы (см. обзоры [103–105]).

Таким образом, консервативные механизмы сегрегации детерминант при клеточной поляризации и АКД важны и типичны для оогенеза и раннего эмбриогенеза как беспозвоночных, так и позвоночных, включая млекопитающих. При этом дрозофила представляет собой модельный объект и на стадии оогенеза, и в период эмбриогенеза (нейробласты [106]).

АКТИНОВЫЕ ФИЛАМЕНТЫ И МИОЗИНЫ В РАННЕМ РАЗВИТИИ

Как отмечалось выше, в установлении полярности ооцита задействован транспорт по компонентам цитоскелета или захват и концентрация маркеров полярности актином кортекса [29]. У дрозофилы становление полярности ооцитов, особенно закрепление “детерминант” в кортексе, зависит от актиновых филаментов [10–11]. Более того, у дрозофилы, как обсуждалось выше, поляризация ооцита зависит не только от МФ, но и от МТ и от сети PAR [38, 107].

Разделение кортекса ооцита *Xenopus* на структурно и функционально различающиеся анимальный и вегетативный полюсы во время оогенеза основано на взаимодействиях между различными системами цитоскелетных филаментов [38]. В этом оогенез ксенопуса схож с таковым дрозофилы. МТ участвуют в транслокации детерминант в вегетативное полушарие, тогда как МФ нужны для закрепления и удержания этих детерминант в кортексе [38, 108].

Ооциты млекопитающих также имеют четкую анимально-вегетативную (A/V) полярность с мейотическим веретеном, локализованным в кортексе анимального полюса, и кластерами эндоплазматического ретикулума на вегетативном полюсе [109]. Актиновые сети вовлечены в процессы активного транспорта в ооците мыши, как обсуждалось выше [29, 38].

Многочисленные функции актиновых филаментов в раннем развитии, охарактеризованные у ксенопуса и у мышей, имеют свои аналогии в раннем развитии дрозофилы. Однако исследованы они на дрозофиле еще недостаточно глубоко.

Немышечный миозин (зачастую во взаимодействии с актиновыми филаментами) необходим для нормального течения оогенеза и раннего эмбриогенеза всех модельных объектов биологии развития (рис. 6).

Известно, что у дрозофилы немышечный миозин II необходим для процессов быстрого цитоплазматического транспорта во время оогенеза и для

осевой (аксиальной) миграции ядер (axial nuclear migration) у ранних синцитиальных эмбрионов [20].

На ранних стадиях развития в кортексе зиготы дрозофилы происходят процессы, приводящие в итоге к формированию в синцитиальном эмбрионе структуры, во многом гомологичной борозде цитокинеза, но у этой структуры несколько другие функции (рис. 6а). Royou с соавторами показали, что дробящиеся и все умножающиеся в числе эмбриональные ядра в центральной части сердцевинки эмбриона участвуют в регуляции рекрутирования миозина в кортексе [21]. Когда число и плотность ядер дробления в сердцевине достигают определенного уровня, накопление активного миозина в кортексе в итоге вызывает кортикальное сокращение, иницируя цитоплазматический ток, который переносит ядра вдоль длинной оси эмбриона к его полюсам (рис. 6а).

К сожалению, этот такой важный с эволюционно-биологических позиций процесс у дрозофилы изучен недостаточно. Гораздо более изучены процессы перераспределения кортикального миозина (токи миозина) вместе с некоторыми другими факторами в кортексе нейробластов дрозофилы при АКД (рис. 6б) [110]. Создается впечатление, что между этими процессами может быть немало общего, и эта тема требует дальнейшего изучения.

Во многом сходные и весьма подробно изучаемые процессы происходят в зиготе круглого червя *C. elegans* во время первого деления дробления (рис. 6с). Здесь поляризация сети PAR, реорганизация кортикального миозина во взаимодействии с МТ веретена первого деления дробления приводят к поляризации двух первых бластомеров. Процесс подразделяют на стадии (фазы) становления (establishment), поддержания (maintenance) и цитокинеза. На стадии становления происходит сегрегация комплексов PAR (антериорный и постериорный), синхронизированная с перераспределениями миозина. Граница между доменами антериорного и постериорного комплексов PAR стабилизируется и остается в середине зиготы во время фазы поддержания. Миозиновые фокальные скопления и филаменты организуют контрактильную сеть в начале поляризации, и во время фазы становления сеть сокращается асимметрично к антериорной части. К стадии цитокинеза этот миозин локально концентрируется в зоне будущей борозды дробления и участвует в цитокинезе (рис. 6с) [111].

Актиновые филаменты вместе с их моторами — немышечными миозинами вовлечены в очень многие клеточные процессы оогенеза и эмбриогенеза. Ряд этих процессов с ключевыми ролями актина и миозина оказываются весьма консервативными. Дрозофила в сравнении с *C. elegans* явно претендует на роль модели и в этой области, но на

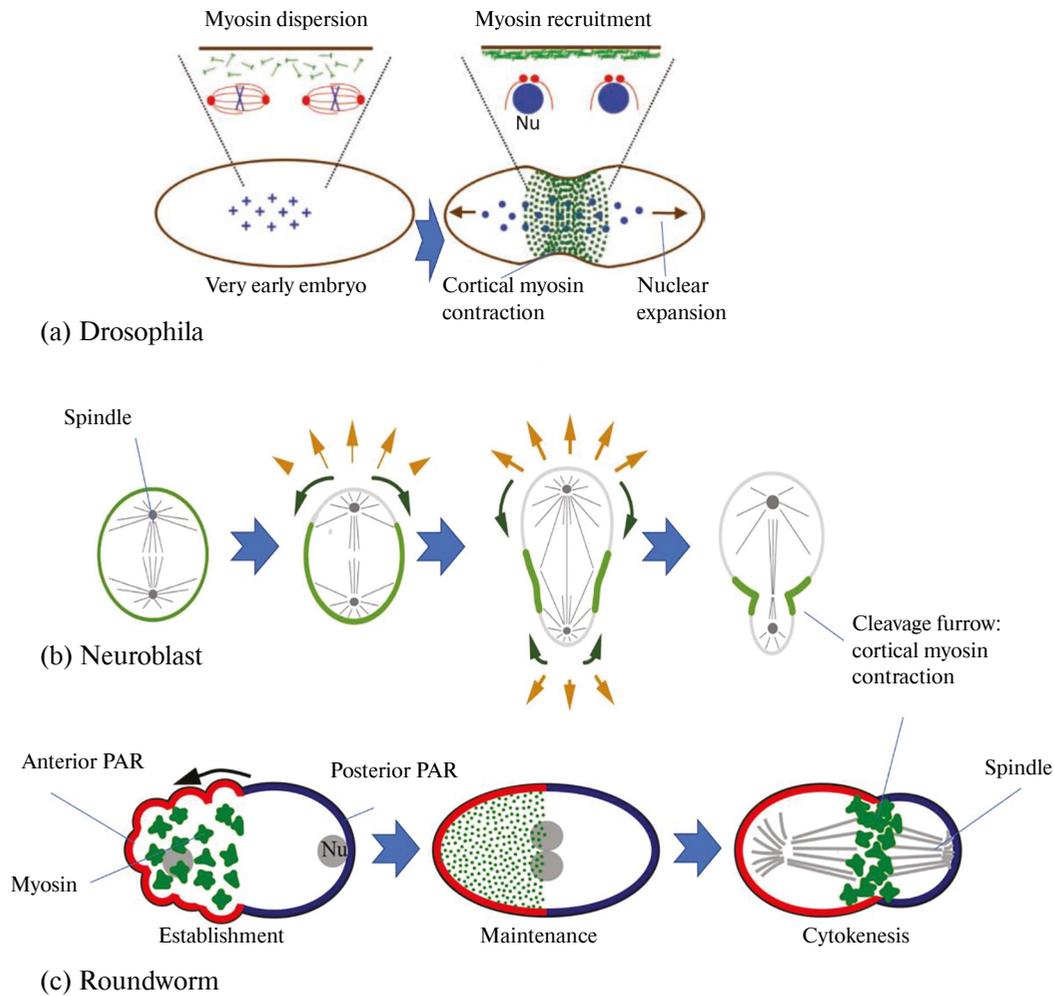


Рис. 6. Формирование и роль актомиозиновых структур в кортексе раннего эмбриона дрозофилы, круглоя червя *C. elegans* и делящейся стволовой клетки (нейробласта). (a) — формирование контрактильных структур на основе биполярного миозина II и актиновых филаментов в кортексе раннего эмбриона дрозофилы к 6-му ядерному циклу, так что актомиозиновая кортикальная сеть формирует контрактильную “муфту” примерно посредине эмбриона. Сокращения этой структуры, как полагают [21], генерирует токи цитоплазмы в сердцевинной части эмбриона, направленные к полюсам (показано стрелками). (b) — скоординированные процессы локальной экспансии цитоплазматической мембраны (головки стрелок) и смещения (токи) миозина (изогнутые стрелки) в процессах АКД нейробласта. В результате таких высококоординированных процессов миозин концентрируется в районе будущей борозды дробления (cleavage furrow), где его контрактильная активность обеспечивает цитокинез. (c) — сегрегация комплексов PAR (антериорный и постериорный), синхронизированная с перераспределениями миозина, и формирование актомиозинового контрактильного кольца в первом делении дробления зиготы круглоя червя. См. текст.

сегодня именно роль актомиозиновых структур в ооците—раннем эмбрионе дрозофилы изучена недостаточно.

САМООРГАНИЗАЦИЯ ПРОТЕИНОВЫХ СЕТЕЙ КЛЕТКИ

В клетке цитоскелет представляет собой неравновесную “композитную” сеть, которая самоорганизуется и реструктурируется, обеспечивая такие разнообразные процессы, как подвижность клеток, механосенсорика и внутриклеточный транспорт (обозрено в [112]). Работы последних десятилетий позволяют немало сказать о самоорганизации и

эмерджентном поведении генно-регуляторных и нейронных сетей (например, [113–114]). Протеиновые сети и ансамбли клетки устроены весьма сложно, как и сложно их поведение. Хотя вряд ли кто-нибудь будет отрицать эту сложность, нам гораздо меньше известно наверняка о деталях и специфике эмерджентности протеиновых сетей и ансамблей (способность к самоорганизации, бистабильность, сложное поведение). В этом подразделе мы остановимся на этой проблеме подробнее.

Так, феномен самоорганизации и спонтанной контрактильной активности показан для (искусственных) систем из актиновых сетей с миозином (актомиозиновые сети) [115–118], как и более слож-

ных сетей из актиновых филаментов, МТ и миозина [119].

МТ также могут подвергаться активной перестройке посредством взаимодействия с белками-моторами (такими как семейство кинезинов) [120–122]. Исследования сетей МТ, взаимодействующих с кинезином, показали, что взаимодействие кинезина и МТ обычно приводит к растягивающему, а не сократительному движению и часто приводит к токам [123–124], хотя также наблюдали контрактильность [125].

Далее, авторы недавних работ по исследованию и моделированию вихревого тока цитоплазмы в ооците дрозофилы (эти вихри описаны в разделе “Токи цитоплазмы и их функции”) трактуют его как результат самоорганизации протеиновых ансамблей. В публикации [87] представлен наглядный пример того, как с помощью очень небольшого количества составляющих крупномасштабная транспортная система (ток цитоплазмы) может возникнуть в клетке посредством взаимодействия МТ, моторов и цитоплазмы. С математических позиций впечатляет робастность этой системы, поскольку в большей части пространства параметров, контролирующей ее модель, система стремится сформировать вихревой ток [86]. Это прекрасный пример биологической самоорганизации для выполнения конкретной задачи транспортировки специфических макромолекул.

Поляризация клеток сетью PAR несет в себе признаки самоорганизующейся реакционно-диффузионной сети, состоящей из двух наборов белков, которые стабильно разделяются на взаимоисключающие домены, связанные с мембраной. Было предложено несколько сценариев нелинейного поведения, включая антагонистические обратные связи, олигомеризацию белков и реакции положительной обратной связи, которые способствуют поддержанию этого стабильного поляризованного состояния [126–129].

Отметим, что именно сеть PAR в силу многообразия ее составляющих и сложных взаимодействий ее компонентов различной природы (каркасные белки, адаптеры и ферменты) претендует на широкий набор сценариев самоорганизации в различных клетках и при различных обстоятельствах.

ЭВОЛЮЦИОННЫЙ КОНСЕРВАТИЗМ КЛЮЧЕВЫХ КЛЕТОЧНЫХ ПРОЦЕССОВ В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ

В этом кратком подразделе мы подведем некоторые итоги нашего рассмотрения с эволюционных позиций (таблица 1).

Прежде всего, складывается впечатление, что ооцит — развивающаяся зигота, модельных беспозвоночных демонстрируют весьма сложное поведение

их протеиновых сетей и ансамблей с участием протеинов. Исходя из опубликованных исследований, в целом аналогичные системы у модельных млекопитающих могут быть организованы проще и функционировать проще, что отражено в таблице 1. Это особенно наглядно для процессов транспорта и локализации молекул-детерминант. Возможно, это обусловлено существенными различиями в механизмах раннего развития модельных беспозвоночных и позвоночных. В любом случае ооциты-зиготы млекопитающих требуют в этой связи дальнейшего изучения.

Можно предположить, что сложность организации и функционирования ооцитов-зигот модельных беспозвоночных обусловлена спецификой их размножения, когда ранний эмбрион слабо защищен от воздействий среды, к тому же зачастую предпочтительно быстрое развитие эмбриона. Как результат, природа нашла уже на уровне беспозвоночных решения столь эффективные, что они использовались и в случае более высокоорганизованных организмов. Это, наверное, так для процессов и механизмов АКД в первую очередь.

Для тех модельных объектов и процессов, где накоплена значительная информация, мы наблюдаем интеграцию разных составляющих в конкретный рассматриваемый процесс. Впечатляющий пример — активный транспорт детерминант в ооците-зиготе дрозофилы, где показано участие в едином процессе почти всех рассмотренных здесь составляющих. Можно ожидать, что для менее изученных процессов эта тенденция так же может быть обнаружена.

В заключение приведем еще вот какие соображения. Сеть PAR, с одной стороны, по организации и функциям напоминает цитоскелет (МТ и МФ), а с другой стороны, взаимодействует с немышечным миозином (опять же напоминая структуры с участием актиновых филаментов). Поэтому возникает такой общебиологический вопрос: почему такие, кажущиеся структурно и функционально избыточными, системы оказываются весьма эволюционно консервативными.

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

На протяжении всего обзора мы подчеркивали важность исследований индивидуального развития дрозофилы как модельного объекта для млекопитающих. Этим определяется медико-биологическая значимость работ на дрозофиле, которую мы резюмируем в этом разделе.

Хорошо известно, что нарушения молекулярных механизмов АКД могут приводить к развитию ряда опухолей и их малигнизации у млекопитающих и человека [1, 15–16]. Дрозофила трактуется как мо-

Таблица 1. Эволюционный консерватизм ключевых клеточных процессов в эмбриогенезе

Процесс/механизм	Значение и компоненты	Беспозвоночные	Позвоночные	Млекопитающие
Транспорт/локализация молекул-детерминант раннего развития	Полярный транспорт по компонентам цитоскелета (1); концентрация детерминант актином кортекса (2); транспорт токами цитоплазмы (3).	* У дрозофилы эти процессы ярко выражены несколькими механизмами.	У модельных позвоночных охарактеризован полярный транспорт по компонентам цитоскелета.	У млекопитающих эти процессы незначительно выражены (в силу регулятивного развития?)
MT, актиновые филаменты и миозины в раннем развитии	MT участвуют в транслокации детерминант в вегетативное полушарие; МФ нужны для закрепления этих детерминант в кортексе.	У дрозофилы закрепление “детерминант” в кортексе зависит от актиновых филаментов (также от MT и от сети PAR).	У ксенопуса MT участвуют в транслокации детерминант в вегетативное полушарие, МФ нужны для удержания этих детерминант в кортексе.	В ооците мышцы актиновые сети вовлечены в процессы активного транспорта.
Кальциевая волна	Обязательный атрибут перехода от ооцита к зиготе у всех модельных организмов.	У дрозофилы к консервативным процессам активации яйца относятся: начальный подъем уровня Ca ⁺⁺ и перестройка актинового цитоскелета.	У рыбки-зебры активация/оплодотворение сопровождается одной волной Ca ⁺⁺ , в отличие от множественных волн у других модельных объектов.	* У млекопитающих проникновение спермия в ооцит вызывает критически важные и продолжительные серии колебаний уровня Ca ⁺⁺ .
Токи цитоплазмы	Активный транспорт макромолекул, процессы реорганизации цитоскелета и кальциевые волны зачастую сопряжены с активными токами цитоплазмы.	* У дрозофилы охарактеризовано четыре типа токов цитоплазмы; токи генерируются моторами, движущимися по ориентированным пучкам MT, как и актомиозиновыми структурами.	В оогенезе нематоды токи функционально аналогичны токам, наблюдаемым в питающих клетках дрозофилы, но здесь механизмы зависят от актина.	В ооците-зиготе мышцы такие токи хорошо исследованы: сначала вызываются полимеризацией актина, позднее — сокращениями актомиозиновых структур, сопряженными с осцилляциями Ca ⁺⁺ .
Протеиновые сети PAR в раннем развитии	Сети PAR необходимы для установления полярности всех типов клеток, для которых характерна регуляция ориентации веретена деления.	В ооцитах дрозофилы комплементарные домены образуются посредством взаимного антагонизма между anteriорными и posteriорными комплексами PAR белков.	* У нематоды эти процессы хорошо выражены и наиболее исследованы; у зиготы — раннего эмбриона поляризация сети PAR запускает процессы, приводящие к сегрегации и базальной локализации базального комплекса детерминант.	У ранних эмбрионов мышцы роль сети PAR весьма сходна с модельными объектами беспозвоночных.

* Отмечены ячейки с теми организмами, для которых данный процесс/механизм наиболее выражен и исследован.

дельный объект для исследования целого спектра опухолевых механизмов, связанных с АКД [130]. Так, фактор Brat из базального комплекса детерми-

нант дифференцировки у дрозофилы является широко исследуемой моделью супрессора опухолей у человека Trim3 (ортолога Brat) [131].

Более того, ключевые компоненты апикального комплекса детерминант дифференцировки при клеточной поляризации оказываются вовлеченными в процессы канцерогенеза. В частности, роль факторов апикального комплекса в развитии опухолей связывают с их ролью в определении и поддержании клеточной полярности, которая, в свою очередь, необходима для контроля пролиферации клеточных пластов [132–134]. Так что отсутствие такого контроля может приводить к опухолевому росту и малигнизации.

Комплекс белков PAR трактуют как важнейший сигнальный модуль, который интегрирует внешние и внутренние сигналы с различными процессами поляризации [132–134]. Результат такой активности направлен на поддержание гомеостаза нормальных клеток и предотвращение аберрантного, неорганизованного роста или миграций клеток. В соответствии с этим исследование, анализирующие поэтапный процесс онкогенеза, показали, что нарушение регуляции активности сети PAR является ключевым фактором для инициации трансформации.

Фактор aPKC ϵ млекопитающих (и человека) трактуют как онкопротеин для многих случаев опухолей [132–134]. Так, продемонстрирована проонкогенная роль aPKC и модуля Par6-aPKC, проявляющаяся в участии в передаче онкогенных сигналов. Фактор Par3 также охарактеризован в роли опухолевого супрессора при различных типах опухолей. Туморогенная роль фактора Par6 для млекопитающих также охарактеризована в ряде исследований. Так что все ключевые компоненты апикального комплекса крайне важны для онкологии [135].

Таким образом, факторы PAR вовлекаются в онкогенную трансформацию двумя противоположными способами: негативная регуляция их поляризационной активности (1) и их рекрутирование в качестве позитивного медиатора для онкогенных путей (2) (см. обзор [135]).

Так что систематический анализ АКД в раннем эмбриогенезе модельных объектов в сравнении с нейробластами позволяет выявить те консервативные молекулярные компоненты, мутации в которых приводят к опухолевому росту в процессах нейрогенеза млекопитающих и человека [1, 15–16].

Помимо этого, проанализированные в этом обзоре исследования важны для задач экстракорпорального оплодотворения в сельскохозяйственной биологии и медицине и для медико-биологических проблем репродукции человека (например, [5]).

Более того, наличие и частота цитоплазматических движений, являющихся критическим параметром при активации зигот человека, могут использоваться для оценки способности зиготы развиваться до бластоцисты при ВРТ [4]. Оценка

жизнеспособности раннего эмбриона после оплодотворения *in vitro* рутинно требует несколько дней наблюдений. Прижизненное микроскопирование может ускорить такие оценки. Мониторинг и количественный анализ осциллирующих цитоплазматических токов могли бы позволить неинвазивно и быстро (за первые два часа после оплодотворения) оценить жизнеспособность зиготы и ее шансы на успешное последующее развитие [4].

Наконец, имеются основания полагать, что становление трофоэктодермы преимплантационного эмбриона млекопитающих определяется механизмами симметричного/асимметричного клеточного деления и поэтому основано на взаимодействии МТ с кортикальными структурами [3, 136–137], так что нарушения этих процессов приводят к нарушению процессов имплантации.

Именно в эволюционном консерватизме, позволяющем переносить результаты, полученные на модели дрозофилы, на млекопитающих и человека, заключается принципиально важное прикладное медико-биологическое значение таких исследований [131].

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Соавторы внесли равный вклад в написание статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-14-50095). Подраздел 2.2.1 и разделы 7 и 8 выполнены в рамках задания РАН (Тема №: FMMM-2025-0014).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Homem CC, Knoblich JA* (2012) Drosophila neuroblasts: a model for stem cell biology. *Development* 139(23): 4297–4310. <https://doi.org/10.1242/dev.080515>
2. *Konstantinides N, Rossi AM, Desplan C* (2015) Common temporal identity factors regulate neuronal diversity in fly ventral nerve cord and mouse retina. *Neuron* 85(3): 447–449.
3. *Ajduk A, Zernicka-Goetz M* (2016) Polarity and cell division orientation in the cleavage embryo: from worm to human. *Mol Hum Reprod* 22(10): 691–703.
4. *Ajduk A, Ilozue T, Windsor S, Yu Y, Seres KB, Bomphrey RJ, Tom BD, Swann K, Thomas A, Graham C, Zernicka-Goetz M* (2011) Rhythmic actomyosin-driven contractions induced by sperm entry predict mammalian embryo viability. *Nat Commun* 2: 417. <https://doi.org/10.1038/ncomms1424>

5. *Aplin JD* (2006) Embryo implantation: the molecular mechanism remains elusive. *Reprod Biomed Online* 13(6): 833–839.
6. *Kloc M, Etkin LD* (2005) RNA localization mechanisms in oocytes. *J Cell Sci* 118: 269–282.
7. *Farley BM, Ryder SP* (2008) Regulation of maternal mRNAs in early development. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 43: 135–162.
8. *Medioni C, Mowry K, Besser F* (2012) Principles and roles of mRNA localization in animal development. *Development* 139(18): 3263–3276.
9. *Vazquez-Pianzola P, Suter B* (2012) Conservation of the RNA Transport Machineries and Their Coupling to Translation Control across Eukaryotes. *Comp Funct Genomics*, Article ID 287852.
10. *Baker J, Theurkauf WE, Schubiger G* (1993) Dynamic changes in microtubule configuration correlate with nuclear migration in the preblastoderm *Drosophila* embryo. *J Cell Biol* 122(1): 113–121.
11. *von Dassow G, Schubiger G* (1994) How an actin network might cause fountain streaming and nuclear migration in the syncytial *Drosophila* embryo. *J Cell Biol* 127: 1637–1653.
12. *Hecht I, Rappel WJ, Levine H* (2009) Determining the scale of the Bicoid morphogen gradient. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 1710–1715.
13. *Ganguly S, Williams LS, Palacios IM, Goldstein RE* (2012) Cytoplasmic streaming in *Drosophila* oocytes varies with kinesin activity and correlates with the microtubule cytoskeleton architecture. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109(38): 15109–15114.
14. *York-Andersen AH, Hu Q, Wood BW, Wolfner MF, Weil TT* (2020) A calcium-mediated actin redistribution at egg activation in *Drosophila*. *Mol Reprod Dev* 87(2): 293–304.
15. *Neumüller RA, Knoblich JA* (2009) Dividing cellular asymmetry: asymmetric cell division and its implications for stem cells and cancer. *Genes Dev* 23(23): 2675–2699. <https://doi.org/10.1101/gad.1850809>.
16. *Knoblich JA* (2010) Asymmetric cell division: recent developments and their implications for tumour biology. *Nat Rev Mol Cell Biol* 11(12): 849–860.
17. *Nance J, Zallen J* (2011) Elaborating polarity: PAR proteins and the cytoskeleton. *Development* 138: 799–809.
18. *Zhou Y* (2012) Cortical development and asymmetric cell divisions. *Front Biol* 7: 297–306.
19. *Noatynska A, Tavernier N, Gotta M, Pintard L* (2013) Coordinating cell polarity and cell cycle progression: what can we learn from flies and worms? *Open Biol* 3(8): 130083.
20. *Wheatley S, Kulkarni S, Karess R* (1995) *Drosophila* nonmuscle myosin II is required for rapid cytoplasmic transport during oogenesis and for axial nuclear migration in early embryos. *Development* 121: 1937–1946.
21. *Royou A, Sullivan W, Karess R* (2002) Cortical recruitment of nonmuscle myosin II in early syncytial *Drosophila* embryos: its role in nuclear axial expansion and its regulation by Cdc2 activity. *J Cell Biol* 158(1): 127–137.
22. *Kaneuchi T, Sartain CV, Takeo S, Horner VL, Buehner NA, Aigaki T, Wolfner MF* (2015) Calcium waves occur as *Drosophila* oocytes activate. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112(3): 791–796.
23. *Sardet C, Prodon F, Pruliere G, Chenevert J* (2004) Polarization of eggs and embryos: some common principles. *Med Sci (Paris)* 20: 414–423.
24. *Gregor T, Garcia HG, Little SC* (2014) The embryo as a laboratory: quantifying transcription in *Drosophila*. *Trends Genet* 30(8): 364–375.
25. *Спиров АВ, Мясникова ЕМ* (2019) Эволюционный консерватизм генных регуляторных сетей временной спецификации нейробластов. *Молекулярная биология* 53(2): 225–239. [*Spirov AV, Myasnikova EM* (2019) Evolutionary conservatism of temporal identity of neuroblasts. *Mol Biol* 53(2): 225–239. (In Russ)] <https://doi.org/10.1134/S0026898419020150>
26. *Heraud-Farlow JE, Kiebler MA* (2014) The multifunctional Staufens proteins: conserved roles from neurogenesis to synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 37(9): 470–479.
27. *Peredo J, Villace P, Ortin J, de Lucas S* (2014) Human Staufens1 associates to miRNAs involved in neuronal cell differentiation and is required for correct dendritic formation. *PLoS One* 9: e113704.
28. *Rongo C, Lehmann R* (1996) Regulated synthesis, transport and assembly of the *Drosophila* germ plasm. *Trends Genet* 12: 102–109.
29. *Baum B* (2002) *Drosophila* oogenesis: generating an axis of polarity. *Curr Biol* 12: R835–R837.
30. *Susor A, Kubelka M* (2017) Translational regulation in the mammalian oocyte. *Results Probl Cell Differ* 63: 257–295.
31. *Jansova D, Tetkova A, Koncicka M, Kubelka M, Susor A* (2018) Localization of RNA and translation in the mammalian oocyte and embryo. *PLoS One* 13(3): e0192544.
32. *Yi K, Unruh JR, Deng M, Slaughter BD, Rubinstein B, Li R* (2011) Dynamic maintenance of asymmetric meiotic spindle position through Arp2/3-complex driven cytoplasmic streaming in mouse oocytes. *Nat Cell Biol* 13: 1252–1258.
33. *Li R, Albertini DF* (2013) The road to maturation: somatic cell interaction and self-organization of the mammalian oocyte. *Nat Rev Mol Cell Biol* 14(3): 141–152.
34. *Kugler JM, Lasko P* (2009) Localization, anchoring and translational control of oskar, gurken, bicoid and nanos mRNA during *Drosophila* oogenesis. *Fly* 3(1): 15–28.
35. *Fahmy K, Akber M, Cai X, Koul A, Hayder A, Baumgartner S* (2014) α Tubulin 67C and Ncd are essential for establishing a cortical microtubular network and formation of the Bicoid mRNA gradient in *Drosophila*. *PLoS One* 9(11): e112053.
36. *Cai X, Akber M, Spirov A, Baumgartner S* (2017) Cortical movement of Bicoid in early *Drosophila* embryos is actin- and microtubule-dependent and disagrees with the SDD diffusion model. *PLoS One* 12(10): e0185443.
37. *Sabirov MA, Myasnikova EM, Spirov AV* (2023) mRNA active transport in oocyte-early embryo: 3D agent-based modeling. *arXiv preprint arXiv:2301.05006*.
38. *Sun QY, Schatten H* (2006) Regulation of dynamic events by microfilaments during oocyte maturation and fertilization. *Reproduction* 131(2): 193–205.

39. Krauss J, Lopez de Quinto S, Nusslein-Volhard C, Ephrussi A (2009) Myosin-V regulates oskar mRNA localization in the *Drosophila* oocyte. *Curr Biol* 19(12): 1058–1063.
40. Quinlan ME (2016) Cytoplasmic streaming in the *Drosophila* oocyte. *Annu Rev Cell Dev Biol* 32: 173–195.
41. Riechmann V, Ephrussi A (2004) Par-1 regulates bicoid mRNA localisation by phosphorylating Exuperantia. *Development* 131(23): 5897–5907.
42. Doerflinger H, Vogt N, Torres IL, Mirouse V, Koch I, Nusslein-Volhard C, St Johnston D (2010) Bazooka is required for polarisation of the *Drosophila* anterior-posterior axis. *Development* 137(10): 1765–1773.
43. Holloway DM, Harrison LG, Spirov AV (2003) Noise in the segmentation gene network of *Drosophila*, with implications for mechanisms of body axis specification. *Proc SPIE* 5110: 180–191.
44. Spirov AV, Holloway DM (2003) Making the body plan: precision in the genetic hierarchy of *Drosophila* embryo segmentation. *In Silico Biol* 3: 89–100.
45. Gregor T, Bialek W, de Ruyter van Steveninck RR, Tank DW, Wieschaus EF (2005) Diffusion and scaling during early embryonic pattern formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(51): 18403–18407.
46. Gregor T, Alistair RR, McGregor P, Wieschaus EF (2008) Shape and function of the Bicoid morphogen gradient in dipteran species with different sized embryos. *Dev Biol* 316(2): 350–358.
47. Holloway DM, Harrison LG, Kosman D, Vanario-Alonso CE, Spirov AV (2006) Analysis of pattern precision shows that *Drosophila* segmentation develops substantial independence from gradients of maternal gene products. *Dev Dyn* 235: 2949–2960.
48. Weil TT, Forrest KM, Gavis ER (2006) Localization of bicoid mRNA in late oocytes is maintained by continual active transport. *Dev Cell* 11(2): 251–262.
49. Weil TT, Parton RM, Davis I, Gavis ER (2008) Changes in bicoid mRNA anchoring highlight conserved mechanisms during the oocyte-to-embryo transition. *Curr Biol* 18: 1055–1061.
50. Spirov A, Fahmy K, Schneider M, Noll M, Baumgartner S (2009) Formation of the bicoid morphogen gradient: an mRNA gradient dictates the protein gradient. *Development* 136: 605–614.
51. Weil TT, Xanthakis D, Parton R, Dobbie I, Rabouille C, Gavis ER, Davis I (2010) Distinguishing direct from indirect roles for bicoid mRNA localization factors. *Development* 137: 169–176.
52. Grimm O, Coppéy M, Wieschaus E (2010) Modelling the Bicoid gradient. *Development* 137(14): 2253–2264. <https://doi.org/10.1242/dev.032409>
53. Trovisco V, Belaya K, Nashchekin D, Irion U, Sirinakis G, Butler R, Lee JJ, Gavis ER, St Johnston D (2016) bicoid mRNA localises to the *Drosophila* oocyte anterior by random Dynein-mediated transport and anchoring. *eLife* 5: e17537. <https://doi.org/10.7554/eLife.17537>
54. Myasnikova EM, Sabirov MA, Spirov AV (2021) Quantitative Analysis of the Dynamics of Maternal Gradients in the Early *Drosophila* Embryo. *J Comput Biol* 28(8): 747–757. <https://doi.org/10.1089/cmb.2020.0571>
55. Little SC, Tkačik G, Kneeland TB, Wieschaus EF, Gregor T (2011) The Formation of the Bicoid Morphogen Gradient Requires Protein Movement from Anteriorly Localized mRNA. *PLoS Biol* 9(3): e1000596. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000596>
56. Ali-Murthy Z, Kornberg TB (2017) Bicoid gradient formation and function in the *Drosophila* pre-syncytial blastoderm. *eLife* 5: e13222. <https://doi.org/10.7554/eLife.13222>
57. Driever W, Nüsslein-Volhard C (1988) A gradient of bicoid protein in *Drosophila* embryos. *Cell* 54(1): 83–93.
58. Grimm O, Wieschaus E (2010) The Bicoid gradient is shaped independently of nuclei. *Development* 137(17): 2857–2862.
59. Fradin C (2017) On the importance of protein diffusion in biological systems: The example of the Bicoid morphogen gradient. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteomics*. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2017.09.002>
60. Lipshitz HD (2009) Follow the mRNA: a new model for Bicoid gradient formation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 10: 509–512.
61. Baumgartner S (2018) Seeing is believing: the Bicoid protein reveals its path. *Hereditas* 155: 28.
62. Mogilner A, Odde D (2011) Modeling cellular processes in 3D. *Trends Cell Biol* 21: 692–700. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2011.09.007>
63. Athilingam T, Nelanuthala AVS, Breen C, Karedla N, Fritzsche M, Wohland T, Saunders TE (2024) Long-range formation of the Bicoid gradient requires multiple dynamic modes that spatially vary across the embryo. *Development* 151(3): dev202128. <https://doi.org/10.1242/dev.202128>
64. Shlemov A, Alexandrov T, Golyandina N, Holloway D, Baumgartner S, Spirov AV (2021) Quantification reveals early dynamics in *Drosophila* maternal gradients. *PLoS ONE* 16(8): e0244701. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244701>
65. Baumgartner S (2024) Revisiting bicoid function: complete inactivation reveals an additional fundamental role in *Drosophila* egg geometry specification. *Hereditas* 161(1): 1. <https://doi.org/10.1186/s41065-023-00305-9>
66. Ripoché J, Link B, Yucel JK, Tokuyasu K, Malhotra V (1994) Location of Golgi membranes with reference to dividing nuclei in syncytial *Drosophila* embryos. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91(5): 1878–1882. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.5.1878>
67. Frescas D, Mavrakis M, Lorenz H, Delotto R, Lippincott-Schwartz J (2006) The secretory membrane system in the *Drosophila* syncytial blastoderm embryo exists as functionally compartmentalized units around individual nuclei. *J Cell Biol* 173(2): 219–230. <https://doi.org/10.1083/jcb.200601156>
68. Cai X, Rondeel I, Baumgartner S (2021) Modulating the bicoid gradient in space and time. *Hereditas* 158(1): 29. <https://doi.org/10.1186/s41065-021-00192-y>
69. Simsek MF, Özbudak EM (2022) Patterning principles of morphogen gradients. *Open Biol* 12(10): 220224. <https://doi.org/10.1098/rsob.220224>
70. Gagnon JA, Kreiling JA, Powrie EA, Wood TR, Mowry KL (2013) Directional Transport Is Mediated by a Dynein-

- Dependent Step in an RNA Localization Pathway. *PLoS Biol* 11(4): e1001551.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001551>
71. *Takahashi K, Ishii K, Yamashita M* (2018) Staufen1, Kinesin1 and microtubule function in cyclin B1 mRNA transport to the animal polar cytoplasm of zebrafish oocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 503(4): 2778–2783.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.08.039>
 72. *Winata CL, Korzh V* (2018) The translational regulation of maternal mRNAs in time and space. *FEBS Lett* 592: 3007–3023.
 73. *Pilaz LJ, Silver DL* (2017) Moving messages in the developing brain—emerging roles for mRNA transport and local translation in neural stem cells. *FEBS Lett* 591(11): 1526–1539.
<https://doi.org/10.1002/1873-3468.12626>
 74. *Avilés-Pagán EE, Orr-Weaver TL* (2018) Activating embryonic development in *Drosophila*. *Semin Cell Dev Biol* 84: 100–110.
 75. *Ducibella T, Fissore R* (2008) The roles of Ca⁺⁺, downstream protein kinases signaling in regulating fertilization and the activation of development. *Dev Biol* 315: 257–279.
 76. *Soundarrajan DK, Huizar FJ, Paravitorghabeh R, Robi-nett T, Zartman JJ* (2021) From spikes to intercellular waves: Tuning intercellular calcium signaling dynamics modulates organ size control. *PLoS Comput Biol* 17(11): e1009543.
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009543>
 77. *Stein P, Savy V, Williams AM, Williams CJ* (2020) Modulators of calcium signalling at fertilization. *Open Biol* 10(7): 200118.
<https://doi.org/10.1098/rsob.200118>
 78. *Hu Q, Wolfner MF* (2019) *Drosophila* Trpm mediates calcium influx during egg activation. *bioRxiv* 663682.
<https://doi.org/10.1101/663682>
 79. *Webb SE, Miller AL* (2013) Ca(2+) signaling during activation and fertilization in the eggs of teleost fish. *Cell Calcium* 53(1): 24–31.
<https://doi.org/10.1016/j.ceca.2012.11.002>
 80. *Kline D, Kline JT* (1992) Repetitive calcium transients and the role of calcium in exocytosis and cell cycle activation in the mouse egg. *Dev Biol* 149: 80–89.
 81. *Swann K, Windsor S, Campbell K, Elgmami K, Nomikos M, Zernicka-Goetz M, Amso N, Lai FA, Thomas A, Graham C* (2012) Phospholipase C- ζ -induced Ca²⁺ oscillations cause coincident cytoplasmic movements in human oocytes that failed to fertilize after intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 97 (3): 742–747.
 82. *Ducibella T, Schultz RM, Ozil JP* (2006) Role of calcium signals in early development. *Semin Cell Dev Biol* 17: 324–332.
 83. *Wolke U, Jezuit EA, Priess JR* (2007) Actin-dependent cytoplasmic streaming in *C. elegans* oogenesis. *Development* 134: 2227–2236.
 84. *Palacios IM, St Johnston D* (2002) Kinesin light chain— independent function of the kinesin heavy chain in cytoplasmic streaming and posterior localisation in the *Drosophila* oocyte. *Development* 129 (23): 5473–5485.
 85. *Gutzeit H* (1986) The role of microtubules in the differentiation of ovarian follicles during vitellogenesis in *Drosophila*. *Roux Arch Dev Biol* 195 (3): 173–181.
 86. *Dutta S, Farhadifar R, Lu W, Kabacaoglu G, Blackwell R, Stein DB, Lakonishok M, Gelfand VI, Shvartsman SY, Shelley MJ* (2024) Self-organized intracellular twist-ers. *Nat Phys* 20: 666–674.
<https://doi.org/10.1038/s41567-023-02372-1>
 87. *Trong PK, Doerflinger H, Dunkel J, Johnston DS, Goldstein R* (2015) Cortical microtubule nucleation can organise the cytoskeleton of *Drosophila* oocytes to define the anteroposterior axis. *eLife* 4: e06088.
 88. *Sinsimer KS, Jain RA, Chatterjee S, Gavis ER* (2011) A late phase of germ plasm accumulation during *Drosophila* oogenesis requires Lost and Rumpelstiltskin. *Development* 138 (16): 3431–3440.
 89. *Forrest KM, Gavis ER* (2003) Live imaging of endogenous RNA reveals a diffusion and entrapment mechanism for nanos mRNA localization in *Drosophila*. *Curr Biol* 13 (14): 1159–1168.
 90. *Weil TT, Forrest KM, Gavis ER* (2006) Localization of bicoid mRNA in late oocytes is maintained by continual active transport. *Dev Cell* 11 (2): 251–262.
 91. *Bor B, Bois JS, Quinlan ME* (2015) Regulation of the formin Cappuccino is critical for polarity of *Drosophila* oocytes. *Cytoskeleton* 72 (1): 1–15.
 92. *Wang H, Li Y, Yang J, Duan X, Kalab P, Sun SX, Li R* (2020) Symmetry breaking in hydrodynamic forces drives meiotic spindle rotation in mammalian oocytes. *Sci Adv* 6 (14): eaaz5004.
 93. *Morais-de-Sa E, Mukherjee A, Lowe N, St Johnston D* (2014) Slmb antagonises the aPKC/Par-6 complex to control oocyte and epithelial polarity. *Development* 141 (15): 2984–2992.
 94. *Siller KH, Doe CQ* (2009) Spindle orientation during asymmetric cell division. *Nat Cell Biol* 11 (4): 365–374.
 95. *Gubieda AG, Packer JR, Squires I, Martin J, Rodriguez J* (2020) Going with the flow: insights from *Caenorhabditis elegans* zygote polarization. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 375 (1809): 20190555.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0555>
 96. *Guan G, Zhao Z, Tang C* (2022) Delineating the mechanisms and design principles of *Caenorhabditis elegans* embryogenesis using in toto high-resolution imaging data and computational modeling. *Comput Struct Biotechnol J* 20: 5500–5515.
<https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.08.024>
 97. *Jia M, Shan Z, Yang Y, Liu C, Li J, Luo Z-G, Zhang M, Cai Y, Wen W, Wang W* (2015) The structural basis of Miranda-mediated Stauf- en localization during *Drosophila* neuroblast asymmetric division. *Nat Commun* 6: 8381.
<https://doi.org/10.1038/ncomms9381>
 98. *Dickinson DJ, Schwager F, Pintard L, Gotta M, Goldstein B* (2017) A single-cell biochemistry approach reveals PAR complex dynamics during cell polarization. *Dev Cell* 42: 416–434.
<https://doi.org/10.1016/j.devcel.2017.07.012>
 99. *Hong Y* (2018) aPKC: the kinase that phosphorylates cell polarity. *F1000Res* 7:F1000 Faculty Rev-903.
<https://doi.org/10.12688/f1000research.14476.1>

100. *Landskron L, Steinmann V, Bonnay F, Burkard TR* (2018) The asymmetrically segregating lncRNA cherub is required for transforming stem cells into malignant cells. *eLife* 7: e31347. <https://doi.org/10.7554/eLife.31347>
101. *Kusek G, Campbell M, Doyle F, Tenenbaum SA, Kiebler M, Temple S* (2012) Asymmetric segregation of the double-stranded RNA binding protein Stauf2 during mammalian neural stem cell divisions promotes lineage progression. *Cell Stem Cell* 11: 505–516. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.07.001>
102. *Vessey JP, Amadei G, Burns SE, Kiebler MA, Kaplan DR, Miller FD* (2012) An asymmetrically localized Stauf2-dependent RNA complex regulates maintenance of mammalian neural stem cells. *Cell Stem Cell* 11: 517–528. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.07.002>
103. *Wen W, Zhang M* (2017) Protein complex assemblies in epithelial cell polarity and asymmetric cell division. *J Mol Biol* 430(19): 3504–3520. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2017.06.019>
104. *Munro E* (2017) Protein clustering shapes polarity protein gradients. *Dev Cell* 42(4): 309–311. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2017.08.005>
105. *Harris TJC* (2017) Protein clustering for cell polarity: Par-3 as a paradigm. *F1000Research* 6(F1000 Faculty Rev): 1620. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12166.1>
106. *Myasnikova E, Spirov A* (2020) Gene regulatory networks in *Drosophila* early embryonic development as a model for the study of the temporal identity of neuroblasts. *BioSystems* 197: 104192. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2020.104192>
107. *Ly Z, de-Carvalho J, Telley IA, Großhans J* (2021) Cytoskeletal mechanics and dynamics in the *Drosophila* syncytial embryo. *J Cell Sci* 134(4): jcs246496. <https://doi.org/10.1242/jcs.246496>
108. *Alarcon VB, Elinson RP* (2001) RNA anchoring in the vegetal cortex of the *Xenopus* oocyte. *J Cell Sci* 114: 1731–1741.
109. *Carroll J, FitzHarris G, Marangos P, Halet G* (2004) Ca⁺⁺ signalling and cortical re-organisation during the transition from meiosis to mitosis in mammalian oocytes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 115(Suppl 1): S61–S67. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.01.021>
110. *Pham TT, Monnard A, Helenius J, Lund E, Lee N, Müller DJ, Cabernard C* (2019) Spatiotemporally controlled myosin relocalization and internal pressure generate sibling cell size asymmetry. *iScience* 13: 9–19. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.02.010>
111. *Small LE, Dawes AT* (2017) PAR proteins regulate maintenance-phase myosin dynamics during *Caenorhabditis elegans* zygote polarization. *Mol Biol Cell* 28(16): 2220–2231. <https://doi.org/10.1091/mbc.e16-11-0763>
112. *Koenderink GH, Paluch EK* (2018) Architecture shapes contractility in actomyosin networks. *Curr Opin Cell Biol* 50: 79–85. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2017.12.006>
113. *Fernández P, Solé RV* (2006) The role of computation in complex regulatory networks. In: *Power Laws, Scale-Free Networks and Genome Biology*. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/0-387-33916-7_12
114. *Goh G, Cammarata N, Voss C, Carter S, Petrov M, Schubert L, Radford A* (2021) Multimodal neurons in artificial neural networks. *Distill* 6(3): e30. <https://doi.org/10.23915/distill.00030>
115. *Saczko-Brack D, Warchol E, Rogez B, Kröss M, Heissler SM, Sellers JR, Batters C, Veigel C* (2016) Self-organization of actin networks by a monomeric myosin. *Proc Natl Acad Sci USA* 113(52): E8387–E8395. <https://doi.org/10.1073/pnas.1612719113>
116. *Ennomani H, Letort G, Guérin C, Martiel J-L, Cao W, Nédélec F, De La Cruz EM, Théry M, Blanchoin L* (2016) Architecture and connectivity govern actin network contractility. *Curr Biol* 26: 616–626. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.12.069>
117. *Koenderink GH, Paluch EK* (2018) Architecture shapes contractility in actomyosin networks. *Curr Opin Cell Biol* 50: 79–85. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2017.12.006>
118. *Alvarado J, Cipelletti L, Koenderink GH* (2019) Uncovering the dynamic precursors to motor-driven contraction of active gels. *Soft Matter* 15: 8552–8565. <https://doi.org/10.1039/C9SM01142D>
119. *Lee G, Leech G, Rust MJ, Das M, McGorty RJ, Ross JL, Robertson-Anderson RM* (2021) Myosin-driven actin-microtubule networks exhibit self-organized contractile dynamics. *Sci Adv* 7(6): eabe4334. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abe4334>
120. *Nédélec FJ, Surrey T, Maggs AC, Leibler S* (1997) Self-organization of microtubules and motors. *Nature* 389: 305–308. <https://doi.org/10.1038/38532>
121. *Wu K-T, Hishamunda JB, Chen DTN, DeCamp SJ, Chang Y-W, Fernández-Nieves A, Fraden S, Dogic Z* (2017) Transition from turbulent to coherent flows in confined three-dimensional active fluids. *Science* 355: eaal1979. <https://doi.org/10.1126/science.aal1979>
122. *Ross TD, Lee HJ, Qu Z, Banks RA, Phillips R, Thomson M* (2019) Controlling organization and forces in active matter through optically defined boundaries. *Nature* 572: 224–229. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1447-1>
123. *Sanchez T, Chen DTN, DeCamp SJ, Heymann M, Dogic Z* (2012) Spontaneous motion in hierarchically assembled active matter. *Nature* 491: 431–434. <https://doi.org/10.1038/nature11591>
124. *Farhadi L, Fermino Do Rosario C, Debold EP, Baskaran A, Ross JL* (2018) Active self-organization of actin-microtubule composite self-propelled rods. *Front Phys* 6: 75. <https://doi.org/10.3389/fphy.2018.00075>
125. *Stanhope KT, Yadav V, Santangelo CD, Ross JL* (2017) Contractility in an extensible system. *Soft Matter* 13: 4268–4277. <https://doi.org/10.1039/C7SM00456A>
126. *Gross P, Kumar KV, Goehring NW, Bois JS, Hoeghe C, Jülicher F, Grill SW* (2019) Guiding self-organized pattern formation in cell polarity establishment. *Nat Phys* 15: 293–300. <https://doi.org/10.1038/s41567-018-0358-7>
127. *Illukkumbura R, Bland T, Goehring NW* (2020) Patterning and polarization of cells by intracellular flows. *Curr Opin Cell Biol* 62: 123–134. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2019.10.005>

128. *Bhatnagar A, Nestler M, Gross P, Kramar M, Leaver M, Voigt A, Grill SW* (2023) Axis convergence in *C. elegans* embryos. *Curr Biol* 33(23): 5096–5108.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2023.10.050>
129. *Bland T, Hirani N, Briggs DC, Rossetto R, Ng K, Taylor IA, McDonald NQ, Zwicker D, Goehring NW* (2024) Optimized PAR-2 RING dimerization mediates cooperative and selective membrane binding for robust cell polarity. *EMBO J* 43(15): 3214–3239. <https://doi.org/10.1038/s44318-024-00123-3>
130. *Mirzoyan Z, Sollazzo M, Allocca M, Valenza AM, Grifoni D, Bellosta P* (2019) *Drosophila melanogaster*: a model organism to study cancer. *Front Genet* 10: 51. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00051>
131. *Chen G, Kong J, Tucker-Burden C, Anand M, Rong Y, Rahman F, Moreno CS, Van Meir EG, Hadjipanayis CG, Brat DJ* (2014) Human Brat ortholog TRIM3 is a tumor suppressor that regulates asymmetric cell division in glioblastoma. *Cancer Res* 74: 4536–4548. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0027>
132. *Lin WH, Asmann YW, Anastasiadis PZ* (2015) Expression of polarity genes in human cancer. *Cancer Inform* 14(Suppl 3): 15–28. <https://doi.org/10.4137/CIN.S17211>
133. *Skinner B, Song JCW* (2019) Polarity is a matter of perspective. *Nat Mater* 18: 532–533. <https://doi.org/10.1038/s41563-019-0381-2>
134. *Fomicheva M, Tross EM, Macara IG* (2019) Polarity proteins in oncogenesis. *Curr Opin Cell Biol* 62: 26–30. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2019.07.001>
135. *Aranda V, Nolan ME, Muthuswamy SK* (2008) Par complex in cancer: a regulator of normal cell polarity joins the dark side. *Oncogene* 27(55): 6878–6887. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.342>
136. *Plusa B, Frankenberg S, Chalmers A, Hadjantonakis AK, Moore CA, Papalopulu N, Papaioannou VE, Glover DM, Zernicka-Goetz M* (2005) Downregulation of Par3 and aPKC function directs cells towards the ICM in the preimplantation mouse embryo. *J Cell Sci* 118: 505–515. <https://doi.org/10.1242/jcs.01663>
137. *Jedrusik A, Parfitt DE, Guo G, Skamagki M, Grabarek JB, Johnson MH, Robson P, Zernicka-Goetz M* (2008) Role of Cdx2 and cell polarity in cell allocation and specification of trophectoderm and inner cell mass in the mouse embryo. *Genes Dev* 22: 2692–2706. <https://doi.org/10.1101/gad.486308>

THE OOCYTE/ZYGOTE OF DROSOPHILA AND NEMATODE AS A MODEL OF EVOLUTIONARY CONSERVATIVE PROCESSES IN THE EARLY DEVELOPMENT OF MAMMALS AND HUMANS

A. V. Spirov[#], and E. M. Myasnikova

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

[#]*e-mail: alexander.spirov@gmail.com*

Understanding the molecular mechanisms of oocyte maturation, as well as early embryonic development, is of fundamental importance not only for embryology, but also for medical biology. However, the difficulties of experimental studies of this kind of problems in mammals, and especially in humans, are obvious. It is also well known that many key processes and mechanisms of oogenesis — early embryogenesis are highly evolutionarily conserved. They can be traced from the level of the most studied model invertebrates, such as *Drosophila D. melanogaster* and roundworm *C. elegans*, to mammals and humans. In this review, using these model invertebrates as an example, in comparison with model vertebrates, we will discuss the conservatism of such key processes and mechanisms as: (1) Transport/localization of mRNA by molecular motors; (2) Calcium wave; (3) Transport/localization of molecules by cytoplasmic streaming; (4) Segregation of determinant molecules by PAR protein networks; (5) Segregation of determinant molecules by actin filaments and myosins. The most general problem in this area is how cytoskeletal structures and protein networks are organized and reorganized, and how they interact with calcium waves, cytoplasmic streaming, and active transport by molecular motors. It is important that these conserved processes interact with each other, and the modes and mechanisms of their interaction also tend to be conservative. Thus, the transport of developmental determinants by motors along the cytoskeleton is interconnected with virtually all other processes. It is also significant that these processes and mechanisms also tend to form conservative scenarios. Thus, the prototypical scenario *calcium wave* → *reorganization of actin-myosin cytoskeleton* → *generation of cytoplasmic flows* can be traced back to mammals and humans, and is easier to study in detail in models. Finally, many of the conserved components under consideration turn out to be involved in pathological processes, including oncology. Thus, genes and the factors of the PAR network encoded by them, key to the mechanisms of cellular polarization, are characterized as oncogenes/oncofactors for a number of model objects. Analysis of large-scale studies of the processes and mechanisms of early development of model organisms raises a number of general evolutionary questions, discussed in the conclusion of this review.

Keywords: oocyte, zygote, early embryo, active transport by motors, transport by cytoplasmic flows, calcium waves, PAR protein networks