

УДК 575

ОСНОВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ГЕННОЙ СЕТИ, КОНТРОЛИРУЮЩЕЙ РАЗВИТИЕ ДОРЗАЛЬНЫХ ВЫРОСТОВ ХОРИОНА ЯИЦ *Drosophila melanogaster*

© 2012 г. Е. С. Омелина, Э. М. Баричева

Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, 630090

E-mail: omelina@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 28.03.11 г.
Окончательный вариант получен 09.06.11 г.

Формирование дорзальных выростов хориона — специализированных структур яйца *D. melanogaster*, имеющих вид эластичных трубок и обеспечивающих дыхание развивающегося эмбриона, представляет собой привлекательную модель для изучения генетических механизмов развития органов и тканей, в основе формирования которых лежит преобразование эпителиальной ткани в трубчатые структуры. В данном обзоре представлена информация о генах и белках, контролирующих развитие дорзальных выростов хориона. Показано, что в формировании дорзальных выростов хориона главную роль играют три сигнальных пути EGFR, DPP и NOTCH, которые через ряд компонентов объединяются между собой в единую генную сеть.

Образованная фолликулярными клетками оболочка яйца *D. melanogaster* представляет собой многослойную белковую структуру, обеспечивающую защиту и взаимодействие эмбриона с внешней средой (Hinton, 1969; Margaritis et al., 1980; Spradling, 1993; Dobens and Raftery, 2000). На переднем крае яйца (рис. 1) располагаются специализированные структуры — микропиле, оперкулум и дорзальные выросты хориона (ДВХ). Микропиле служит для проникновения сперматозоида внутрь яйца, оперкулум обеспечивает выход личинки из яйца. ДВХ, называемые также респираторными филаментами, представляют собой длинные пористые трубки, которые, удерживая яйцо на поверхности корма, обеспечивают дыхание развивающегося эмбриона (Spradling, 1993). Развитие передних дорзальных структур яйцевой оболочки контролируется продуктами многих генов, большинство из которых являются эволюционно-консервативными.

В данной работе рассматриваются гены и сигнальные пути, контролирующие формирование ДВХ. В норме ДВХ состоят из двух частей — ножки (stalk) и расширенной части, называемой лопастью (paddle) (рис. 1). ДВХ формируются из фолликулярных клеток, расположенных на переднем конце ооцита. Процесс формирования ДВХ делится на два этапа: структурирование фолликулярных клеток и морфогенез (Berg, 2005). В течение первого этапа, т.е. до стадии 10В (стадии развития яйцевой камеры даны в соответствии с (King, 1970) идет образование различных клеточных типов, покрывающих яйцевую камеру и формирующих буду-

щую оболочку яйца. Со стадии 10В начинается морфогенез ДВХ, во время которого две группы из 65–70 фолликулярных клеток отделяются от ооцита и начинают направленную миграцию, синтезируя дорзальные выросты хориона. В дальнейшем (стадия 13) дорзальные фолликулярные клетки прекращают миграцию, но продолжают секретировать белки хориона, что приводит к утолщению ДВХ (Berg, 2005).

Формирование ДВХ осуществляется при согласованном действии трех сигнальных путей EGFR, DPP и NOTCH (Dobens and Raftery, 2000).

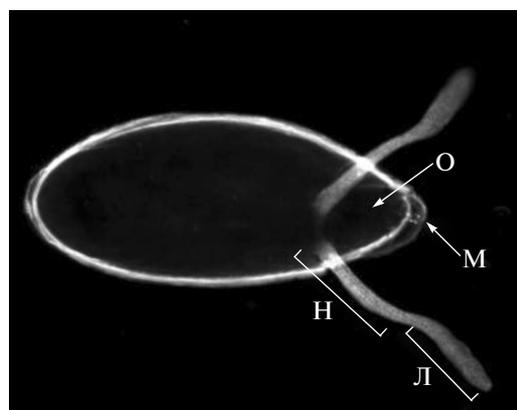


Рис. 1. Передние дорзальные структуры оболочки яйца, отложенного самкой *D. melanogaster* дикого типа. О — оперкулум, М — микропиле, Н — ножка (stalk) ДВХ, Л — лопасть (paddle) ДВХ.

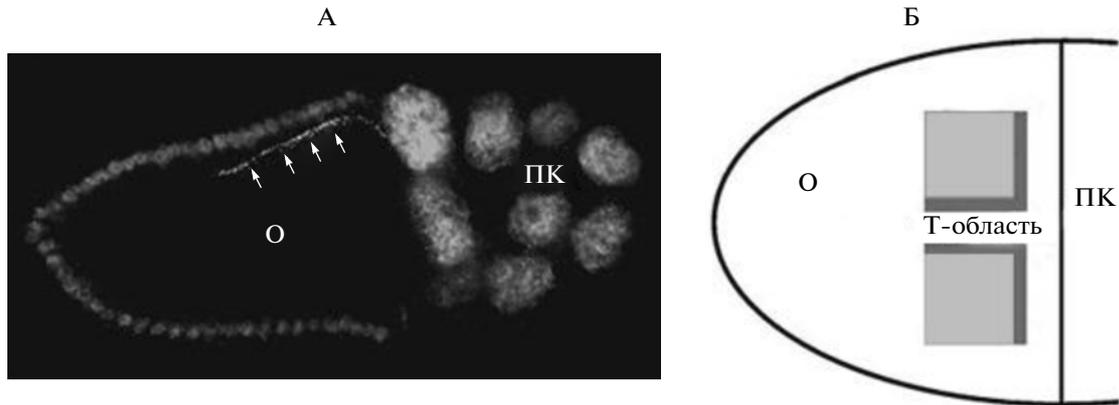


Рис. 2. А. Распределение белка GRK в переднем дорзальном углу ооцита яйцевой камеры дикого типа на стадии 10В, выявленное с помощью моноклональных антител anti-GRK (1D12 из Hybridoma Bank). Локализация белка GRK отмечена стрелками. Б. Схематическое изображение клеток, дающих начало ДВХ, в передней дорзальной части ооцита на поздней стадии 10В. Темно-серым показаны выступающие (RHO) клетки, светло-серым – покровные (BR) клетки. Впереди и между двумя областями данных клеток находится Т-область (из (Ward et al., 2006) с модификациями). О – область ооцита, ПК – область питающих клеток.

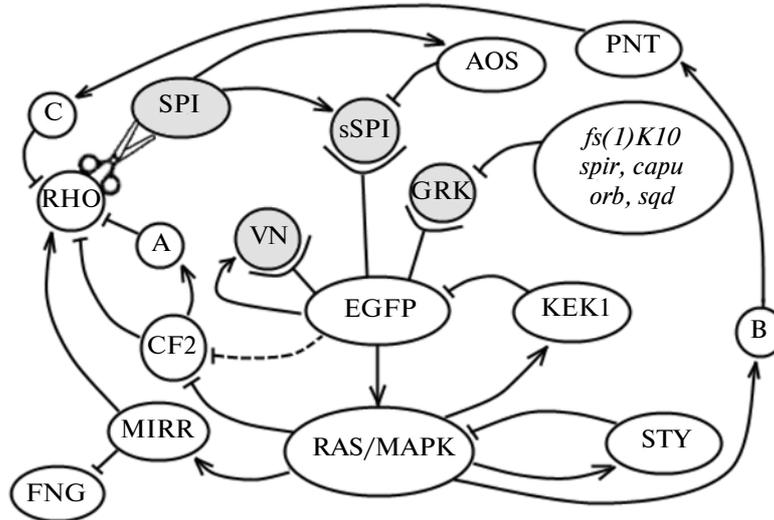


Рис. 3. Схема сигнального пути EGFR. Серым цветом показаны лиганды EGFR. Объяснения в тексте. Стрелками с острыми концами показаны процессы активации, стрелками с тупыми концами – процессы репрессии (из (Yakoby et al., 2005) с модификациями).

СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ EGFR ОБУСЛОВЛИВАЕТ НАЧАЛО ФОРМИРОВАНИЯ ДОРЗАЛЬНЫХ ВЫРОСТОВ ХОРИОНА

Начало формирования ДВХ определяется секрецией в передней части ооцита белка GURKEN (GRK), относящегося к TGF- α классу трансформирующих фактора роста (Neuman-Silberg and Schupbach, 1993) и являющегося лигандом рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR). мРНК гена *grk* впервые выявляется на самых ранних этапах развития яйцевой камеры в районе 2В гермария (Neuman-

Silberg and Schupbach, 1993, 1996). На стадиях 8–10 транскрипты гена *grk* выявляются в переднем дорзальном углу ооцита вблизи ядра, где их распределение совпадает с локализацией белка GRK. На стадиях 10–12 распределение белка GRK отличается от расположения транскриптов, и белок занимает протяженную полосу, затрагивающую более половины длины дорзальной срединной линии ооцита (рис. 2А), тогда как транскрипты *grk* располагаются в менее протяженной области, локализуясь непосредственно возле ядра ооцита (Neuman-Silberg and Schupbach, 1996). Локализация РНК гена *grk* чрезвычайно важна для правильного формирования ДВХ (Hsu et al., 1996). Строго определен-

ная картина распределения мРНК *grk* ограничивается (рис. 3) действием продукта гена *female sterile (1) K10 (fs(1)K10)* (Prost et al., 1988; Forlani et al., 1993), активность генов *spire (spir)*, *cappuccino (capu)*, *oo18 RNA-binding protein (orb)* и *squid (sqd)* предотвращает распространение мРНК *grk* на вентральную сторону ооцита (Manseau and Schupbach, 1989; Neuman-Silberg and Schupbach, 1993; Christerson and McKearin, 1994; Roth and Schupbach, 1994).

Передача сигнала GRK соседним фолликулярным клеткам через EGFR активирует EGFR сигнальный путь (рис. 3), что обуславливает начало формирования ДВХ (Price et al., 1989; Schejter and Shilo, 1989; Neuman-Silberg and Schupbach, 1993, 1994; Queenan et al., 1997). Активность EGFR сигнального пути контролирует ряд транскрипционных факторов, сигнальных молекул и генов, необходимых для морфогенеза яйцевой оболочки (Dobens and Raftery, 2000; Cavaliere et al., 2008; Wu et al., 2008; Yakoby et al., 2008). В процессе формирования ДВХ GRK запускает две петли положительных и три петли отрицательных обратных связей, которые регулируют активность EGFR пути в клетках фолликулярного эпителия (Yakoby et al., 2005). Первая петля положительной обратной связи обусловлена связыванием лиганда GRK с EGFR и передачей данного сигнала через RAS/RAF/MEK/MAPK каскад (Brand and Perrimon, 1994; Ray and Schupbach, 1996), что приводит к экспрессии в передних дорзальных фолликулярных клетках гена *mirror (mirr)*, кодирующего одноименный транскрипционный фактор (Nilson and Schupbach, 1999; Zhao et al., 2000). В свою очередь MIRR активирует транскрипцию гена *rhomboid (rho)*, продукт которого расщепляет второй лиганд EGFR – SPITZ (SPI), запуская таким образом другой раунд передачи EGFR сигнала внутри фолликулярных клеток (Schweitzer et al., 1995; Golembo et al., 1996; Sapir et al., 1998; Jordan et al., 2000). Транскрипционный фактор MIRR также действует как репрессор транскрипции гена *fringe (fng)*, активность которого в фолликулярных клетках важна для правильного формирования ДВХ, поскольку самки *fng*-мутантов откладывают яйца с ДВХ в разной степени слитыми между собой (Zhao et al., 2000a, b).

С компонентами первой петли положительной обратной связи взаимодействуют продукты генов *Chorion factor 2 (Cf2)* и *pointed (pnt)* (рис. 3). В отсутствие экспрессии *Cf2* происходит избыточное накопление материала ДВХ, приводящее к формированию ДВХ неправильной формы (Hsu et al., 1996). Супрессия *Cf2*, вероятно, происходит с участием MAPK, однако не исключено, что EGFR напрямую ингибирует *Cf2* (пунктирная линия от EGFR на рис. 3). CF2 напрямую или опосредованно (через некоторый фактор А) репрессирует ген *rho* (Ruohola-Baker et al., 1993; Hsu et al., 1996).

Ген *pnt*, который кодирует содержащий ETS-домен одноименный транскрипционный фактор, также необходим для правильной миграции фолликулярных клеток в процессе формирования ДВХ (Zartman et al., 2009). Экспрессия *pnt* в дорзальных фолликулярных клетках зависит от активности генов *grk*, *egfr* и *fs(1)K10* (Wieschaus et al., 1978; Morimoto et al., 1996). Возможно, действие этих генов на экспрессию *pnt* осуществляется не напрямую, а опосредованно через предполагаемый транскрипционный фактор (фактор В на рис. 3). Было показано, что PNT в свою очередь регулирует экспрессию компонентов EGFR сигнального пути, т.к. получены предварительные результаты, свидетельствующие о прямом или опосредованном влиянии PNT на экспрессию *rho*. Поскольку многие белки, содержащие ETS-домен, нуждаются в наличии партнера для выполнения своих функций (Wasyluk et al., 1993), предполагается существование некоторого дополнительного фактора С и для функционирования PNT. Возможно, PNT образует еще одну ингибиторную ветвь EGFR пути. Однако не исключено, что PNT обеспечивает перенос информации из другого сигнального пути (Morimoto et al., 1996).

Вторая (короткая) петля положительной обратной связи EGFR сигнального пути (рис. 3) зависит от транскрипционной активности гена *vein (vn)*, кодирующего третий лиганд EGFR, который, вероятно, является более слабым лигандом, чем GRK и SPI (Wasserman and Freeman, 1998). Активность *vn* зависит от EGFR сигнала – *vn* эктопически экспрессируется в яйцах *fs(1)K10*-мутантов и отсутствует у *grk*-мутантов. При этом транскрипция *vn* напрямую контролируется EGFR сигналом. Последовательная передача сигнала от VN к EGFR и обратно является необходимой для правильного развития структур яйцевой оболочки, в частности для формирования ДВХ (Wasserman and Freeman, 1998; Peri et al., 1999; Yakoby et al., 2005).

Запускаемая белком GRK первая петля отрицательной обратной связи (рис. 3) зависит от белка ARGOS (AOS). Экспрессия гена *aos*, кодирующего данный белок, контролируется белком SPI. В отсутствие последнего экспрессия *aos* снижается в два раза (Wasserman and Freeman, 1998). Ингибирование EGFR сигнала осуществляется без прямого взаимодействия AOS с рецептором, а через блокирование активности лиганда SPI (Freeman et al., 1992; Klein et al., 2004). AOS связывается со специфическим мотивом белка SPI, формируя комплекс SPI-AOS, который уже не способен связываться с EGFR (Klein et al., 2004; Yakoby et al., 2005). Таким образом, AOS нарушает ход EGFR сигнального пути и, по-видимому, играет роль в процессе морфогенеза ДВХ, не влияя, однако, на количество формирующихся ДВХ (Zartman et al., 2009).

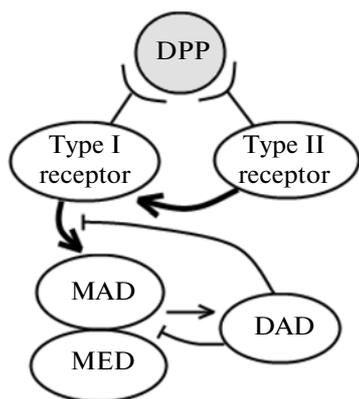


Рис. 4. Схема сигнального пути DPP. Серым цветом показан лиганд DPP. Жирными стрелками обозначен процесс фосфорилирования.

Вторая петля отрицательной обратной связи (рис. 3) предполагает участие трансмембранного белка КЕККОН-1 (КЕК1) (Ghigliione et al., 1999). Транскрипция гена *kek1* регулируется GRK/EGFR/RAF путем, поскольку известно, что избыток активной формы RAF приводит к повсеместной экспрессии *kek1*. В то же время эндогенный КЕК1 действует как репрессор EGFR: потеря активности гена *kek1* приводит к повышению уровня сигнала EGFR, а оверэкспрессия *kek1* блокирует активность EGFR. Физическое взаимодействие внеклеточного и трансмембранного доменов КЕК1 с EGFR ингибирует действие последнего, нарушая тем самым ход EGFR пути. Это дает право называть КЕК1 истинным ингибитором EGFR сигнального пути, который действует в отрицательной обратной связи для регуляции активности данного пути. Кроме того, было выдвинуто предположение о том, что существует и другой механизм действия КЕК1 на EGFR сигнальный путь. Возможно, КЕК1 мешает белку RHO положительно влиять на активность передачи EGFR сигнала (Ghigliione et al., 1999).

Третья петля отрицательной обратной связи (рис. 3) зависит от цитоплазматического белка SPROUTY (STY) (Reich et al., 1999). Экспрессия *sty*, который требуется для правильного формирования ДВХ, индуцируется в фолликулярных клетках яичника EGFR сигнальным путем. Белок GRK активирует экспрессию *sty*, поскольку она значительно снижена в яйцевых камерах *grk*-мутантов. Таким образом, *sty* является геном-мишенью пути передачи сигнала EGFR в фолликулярных клетках. Полагают, что STY ингибирует EGFR сигнальный путь, действуя на первые компоненты этого пути до MAPK. Вероятно, STY действует на RAF (Brand and Perrimon, 1994; Sapir et al., 1998; Reich et al., 1999).

Таким образом, все три ингибитора EGFR сигнального пути (AOS, КЕК1, STY) индуцируются

посредством EGFR и характеризуются сходной пространственно-временной картиной экспрессии. Понимание роли данных перекрывающихся петель обратных связей в функционировании фолликулярных клеток является одной из главных целей в развитии системно-уровневых моделей оогенеза (Yakoby et al., 2005).

Несмотря на то, что в формирование ДВХ вовлечены несколько сигнальных путей, только в отсутствие сигнала GRK дорзальные структуры яйцевой оболочки исчезают полностью (Schupbach, 1987), что свидетельствует о важности EGFR сигнального пути в развитии ДВХ.

СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ DECAPENTAPLEGIC КОНТРОЛИРУЕТ РАЗВИТИЕ ДОРЗАЛЬНЫХ ВЫРОСТОВ ХОРИОНА

В формировании ДВХ важную роль играет также сигнальный путь DECAPENTAPLEGIC (DPP) (Twombly et al., 1996). Белок DPP, являющийся членом семейства трансформирующих факторов роста β (TGF- β), необходим для правильного функционирования соматических клеток яичников дрозофилы, и изменение экспрессии гена *dpp* приводит к нарушению длины яйца и неправильному формированию передних дорзальных структур яйцевой оболочки, включая ДВХ и оперкулум у *dpp*-мутантов (Padgett et al., 1987; Twombly et al., 1996).

Экспрессия *dpp* впервые выявляется в конце стадии 8 в 20–30 соматических фолликулярных клетках, расположенных на переднем конце яйцевой камеры. На стадии 10А количество клеток, в которых экспрессируется *dpp*, возрастает приблизительно в два раза. На стадиях 10–11 экспрессия *dpp* наблюдается в фолликулярных клетках, покрывающих питающие клетки, а также в лидирующей группе центрипетальных клеток, расположенных на границе ооцита и питающих клеток. На стадиях 13–14 область экспрессии *dpp* ограничена фолликулярными клетками, лежащими поверх питающих, и клетками, окружающими микропиле (Twombly et al., 1996). Таким образом, экспрессия гена *dpp* наблюдается в районах, удаленных от клеток, дающих начало ДВХ. Однако известно, что DPP может оказывать свое действие на расстоянии (Nellen et al., 1996; Singer et al., 1997; Dobens and Raftery, 1998). Полагают, что DPP диффундирует из передних фолликулярных клеток для организации морфогенеза ДВХ и дифференцировки оперкулума (Dobens and Raftery, 1998).

DPP действует через серин/треонин киназные рецепторы I и II типов (рис. 4), различающиеся своими последовательностями и лиганд-связывающими характеристиками (Derynck, 1994). DPP рецепторы I типа (SAX, TKV) кодируются генами *saxophone* (*sax*) и *thick veins* (*tkv*) (Brummel et al., 1994; Nellen et al., 1994; Xie et al., 1994), а DPP ре-

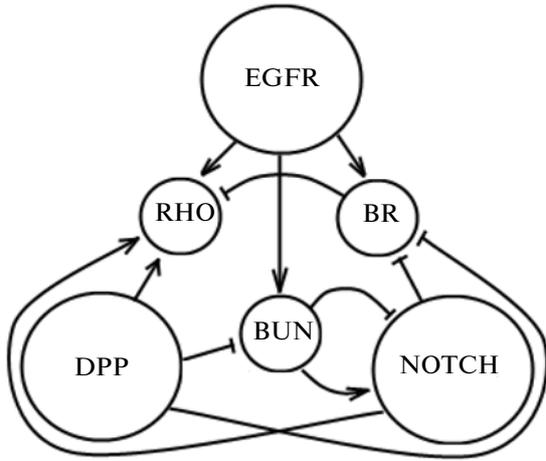


Рис. 6. Генная сеть развития дорзальных выростов хориона. Схематично представлены сигнальные пути EGFR, DPP и NOTCH, соединенные между собой посредством взаимодействия с тремя компонентами BR, RHO и BUN.

rho, что приводит к формированию слоя клеток (RHO клеток), окружающих с двух сторон кластеры BR клеток (рис. 2Б). RHO клетки, получившие название выстилающие (floor), формируют ventральную сторону каждого ДВХ (Ward et al., 2006).

В установлении границы между BR и RHO клетками N действует через стандартный сигнальный путь (рис. 5), начало которого определяется взаимодействием рецептора N с лигандами *SERRATE* (SER) и *DELTA* (DL) (Artavanis-Tsakonas et al., 1995, 1999; Dobens et al., 2005; Ward et al., 2006). Связывание лиганда с рецептором N запускает серию специфических протеолитических расщеплений с освобождением внутриклеточного домена NICD (Notch Intracellular Domain), который является активной формой белка N (Pan and Rubin, 1997; Lieber et al., 2002; Dobens et al., 2005). NICD относится к классу белков коактиваторов, не способных связываться с ДНК. NICD проникает в ядро и взаимодействует с транскрипционным фактором SUPPRESSOR OF HAIRLESS (SU(H)). Такое взаимодействие изменяет корепрессорный комплекс, в состав которого входит SU(H), в транскрипционный коактиваторный комплекс, участвующий в регуляции экспрессии генов-мишеней сигнального пути N, специфичных для разных видов клеток и тканей (Eastman et al., 1997; Wech et al., 1999; Mumm and Kopan, 2000; Cave and Caudy, 2008). Обычно белки SER, DL, NICD и SU(H) относят к компонентам стандартного (“core”) N сигнального пути. Однако известны случаи и SU(H)-независимого хода пути N (Mumm and Kopan, 2000). Следует отметить, что экспрессия *Dl* связана с активностью N сигнала петлей положительной обратной связи (Dobens et al., 2005).

В процессе формирования ДВХ взаимодействии NICD с транскрипционным фактором SU(H) (Schweisguth, 2004; Ward et al., 2006) приводит к супрессии *br* и активации *rho* (рис. 5), что способствует установлению строго определенного уровня белков в BR и RHO клетках. Однако не исключается и другой путь, при котором экспрессия *br* подавляется опосредованно через ингибирование транскрипции гена *pangolin* (*pan*), являющегося компонентом сигнального пути WINGLESS и кодирующего одноименный транскрипционный фактор, который, как известно, необходим для экспрессии *br* и нормального формирования ДВХ (Jordan et al., 2005). Кроме того, экспрессия *pan* приводит к подавлению экспрессии *rho*. Следует отметить, что в передних дорзальных фолликулярных клетках BR способен непосредственно подавлять экспрессию *rho* (Ward et al., 2006).

Установлено, что в ходе развития ДВХ с N сигнальным путем взаимодействуют гены *extra macrochaetae* (*emc*) и *tramtrack* (*ttk*) (рис. 5). *emc*-мутанты откладывают вентрализованные яйца с ДВХ различной морфологии – от расположенных близко друг к другу и слитых в основании до полностью слившихся между собой. Экспрессия *emc* в фолликулярных клетках яйцевой камеры дрозофилы обеспечивается сигнальным путем N (Adam and Montell, 2004). Экспрессия гена *ttk* необходима для удлинения трубок формирующихся ДВХ, и *ttk*-мутанты откладывают яйца с укороченными ДВХ вследствие нарушения формы фолликулярных клеток, образующих ДВХ (French et al., 2003; Boyle and Berg, 2009). Следует отметить, что во время морфогенеза дорзальных выростов хориона N и TTK являются взаиморепрессорами. Кроме того, N и *ttk* взаимодействуют с *Ecdysone receptor* (*EcR*), в результате чего N может выступать и в роли активатора *ttk*, поскольку на стадии 10 экспрессия N способствует нормальной активности *EcR*, продукт которого в свою очередь активирует транскрипцию *ttk* (Sun et al., 2008; Boyle and Berg, 2009). В то же время отсутствие экспрессии *EcR* приводит к активации N и, соответственно, отсутствию сигнала TTK. Следовательно, *EcR* подавляет экспрессию N (Boyle and Berg, 2009).

Таким образом, формирование дорзальных выростов хориона представляет собой сложный многоступенчатый процесс, ход которого регулируется сразу несколькими сигнальными путями. При этом через ряд компонентов отдельные сигнальные пути объединяются в единую генную сеть, контролирующую развитие ДВХ.

ГЕННАЯ СЕТЬ РАЗВИТИЯ ДОРЗАЛЬНЫХ ВЫРОСТОВ ХОРИОНА

К числу генов, объединяющих отдельные сигнальные пути в единую генную сеть, относится ген *br* (рис. 6), кодирующий одноименный транскрип-

ционный фактор, который контролирует активность ряда генов, необходимых для формирования ДВХ (Deng and Bownes, 1997; Ward et al., 2006; Zartman et al., 2008). Ген *br* взаимодействует не только с сигнальным путем N, как было описано выше, но также с EGFR и DPP сигналами (Deng and Bownes, 1997). Динамику экспрессии *br* можно разделить на несколько этапов (Yakoby et al., 2008). Впервые экспрессия *br* наблюдается на стадии 6 во всех фолликулярных клетках, покрывающих яйцевую камеру. До стадии 9 количество BR не зависит ни от EGFR, ни от DPP сигналов (этап 1). В середине оогенеза экспрессия *br* наблюдается в фолликулярных клетках, связанных с ооцитом (этап 2). На ранней стадии 10B вслед за формированием градиента EGFR наблюдается подавление экспрессии *br* в районе дорзальной срединной линии ооцита и в передних дорзальных клетках, покрывающих ооцит (этап 3). Репрессия *br* в срединной линии обусловлена активностью транскрипционного фактора PNT, индуцируемого EGFR сигналом (Morimoto et al., 1996; Deng and Bownes, 1997; Yamada et al., 2003; Yakoby et al., 2008; Zartman et al., 2009), а репрессия *br* в передних дорзальных клетках связана с началом активности DPP сигнального пути (Peri and Roth, 2000; Yakoby et al., 2008). Следующий этап характеризуется увеличением экспрессии *br* в покровных клетках, обусловленной активностью RAS/MAPK пути, который стимулируется EGFR сигналом (Deng and Bownes, 1997; Atkey et al., 2006; Yakoby et al., 2008). При этом уровень MAPK сигнала в покровных клетках постепенно снижается, поскольку в этих клетках BR репрессирует *rho*, являющийся важнейшим компонентом первой положительной петли EGFR сигнала (Peri et al., 1999; Ward et al., 2006). Высокий уровень BR в покровных клетках приводит к повышению уровня TKV, который будучи DPP рецептором I типа, обеспечивает поступление DPP в покровные клетки, где DPP выступает в роли репрессора *br*, ограничивая продолжительность экспрессии *br* в этих клетках. Таким образом, экспрессия *br* во время развития ДВХ устанавливается в результате согласованного действия сигналов EGFR, DPP и N (Deng and Bownes, 1997; James and Berg, 2003; Ward et al., 2006).

Следует отметить, что экспрессия гена *br* контролируется также продуктами генов *ttk* и *emc*, взаимодействующих с сигнальным путем N, как было описано выше. У *ttk*-мутантов наблюдается нарушение картины экспрессии гена *br* — снижение уровня экспрессии *br* в покровных клетках и усиление экспрессии в остальных фолликулярных клетках (Boyle and Berg, 2009), тогда как в норме экспрессия *br* увеличена в покровных клетках, снижена в основной массе фолликулярных клеток и отсутствует в T-области (Ward et al., 2006). Локализация экспрессии *br* также нарушена у *emc*-мутантов, характеризующихся эктопической экс-

прессией *emc*. Однако известно, что экспрессия *br* во время ранних и средних стадий оогенеза не зависит от нарушения экспрессии *emc* (Paradia et al., 2005), поэтому предполагается не прямое влияние EMC на экспрессию *br* с помощью белков-посредников. Возможно, *br* объединяет в единую генную сеть не только сигнальные пути EGFR, DPP и N, но также и другие пути. Так, с помощью микроципового анализа было показано, что транскрипция *br* может контролироваться ECDYSONE RECEPTOR (ECR) и WINGLESS (WG) сигнальными путями, которые в свою очередь зависят от активности EGFR пути, однако выяснение точных механизмов данной регуляции требует проведения дальнейших исследований (Jordan et al., 2005).

Как было упомянуто ранее, экспрессия гена *rho* контролируется сигнальными путями EGFR и N. Однако было показано, что в фолликулярных клетках экспрессия *rho* не может быть индуцирована одним EGFR сигналом, а требует согласованного действия EGFR и DPP сигнальных путей (Peri and Roth, 2000). Таким образом, экспрессия гена *rho* регулируется сигнальными путями EGFR, DPP и N (рис. 6).

С тремя сигнальными путями (рис. 6) взаимодействует также ген *bunched* (*bun*), продукт которого необходим для разделения клеток, формирующих ДВХ и оперкулум, а также участвует в регуляции миграции центрипетальных клеток. Определенный уровень экспрессии *bun* в фолликулярных клетках яйцевой камеры обеспечивается взаимодействием DPP и EGFR сигналов (Dobens et al., 1997, 2000, 2005). DPP сигнал действует как репрессор экспрессии *bun* в передних фолликулярных клетках, а EGFR сигнал активирует его экспрессию. Кроме того, белок BUN контролирует активность сигнального пути N, поскольку у *bun*-мутантов в передних фолликулярных клетках, покрывающих ооцит, наблюдается активация N сигнала. Показано, что высокий уровень BUN в цилиндрических фолликулярных клетках, окружающих ооцит, блокирует накопление SER (лиганда рецептора N) в этих клетках, в то время как в соседних центрипетальных клетках BUN, действуя опосредованно, повышает уровень SER (Dobens et al., 2005). Предполагается, что существует какой-то дополнительный механизм (фактор D), вовлеченный в регуляцию активности N в передних фолликулярных клетках (рис. 5). Было высказано предположение, что в качестве фактора D может выступать белок FNG, обладающий гликозилтрансферазной активностью. FNG способен модифицировать N рецептор, что приводит к усилению взаимодействия рецептора N с лигандами (Bruckner et al., 2000; Moloney et al., 2000; Grammont and Irvine, 2001). Однако, к сожалению, данная гипотеза не получила подтверждения, поскольку было установлено, что в оогенезе FNG не

регулирует активность *Ser* (Zhao et al., 2000b). Тем не менее, активность *fng* в фолликулярных клетках необходима для регуляции активности сигнального пути N через DL (рис. 5), что важно для нормального морфогенеза ДВХ (Zhao et al., 2000a). Таким образом, ген *fng* взаимодействует с двумя сигнальными путями EGFR и N.

К числу генов, контролирующих формирование ДВХ и регулируемых двумя сигнальными путями, относятся также гены *brinker* (*brk*), *Cad74A* и *mirr*. Оптимальное количество BRK в покровных клетках определяется взаимодействием EGFR и DPP сигналов. Активность EGFR сигнального пути в покровных клетках индуцирует экспрессию гена *brk*. Постепенное поступление лиганда DPP из передних дорзальных фолликулярных клеток в покровные приводит к репрессии активности гена *brk*. Следует отметить, что BRK и DPP являются взаиморепрессорами (Chen and Schupbach, 2006; Shrivage et al., 2007). В срединной дорзальной линии ооцита экспрессия гена *Cad74A* активируется EGFR сигнальным путем через PNT, действующим напрямую или опосредованно посредством репрессии *br*, продукт которого является репрессором *Cad74A* (Twombly et al., 1996; Yakoby et al., 2008; Zartman et al., 2008). В передних дорзальных клетках наблюдается подавление экспрессии *Cad74A* под действием DPP сигнального пути с использованием рецептора TKV, увеличение уровня активной формы которого приводит к репрессии *Cad74A* в этом районе. Позже в этих клетках вследствие снижения экспрессии *br* на стадии 10B наблюдается сильная экспрессия *Cad74A*, однако остается небольшая полоса репрессии *Cad74A* между оперкулумом и основной частью яйца, соответствующая высокому уровню BR (Zartman et al., 2008). В передних дорзальных фолликулярных клетках взаимодействие между EGFR и DPP сигнальными путями осуществляется посредством генов *mirr* и *capicua* (*cic*). В этих клетках сигнал EGFR подавляет активность *cic*, который является репрессором транскрипции генов дрозофилы, в частности гена *dpp*. Репрессия *cic* посредством EGFR позволяет DPP индуцировать транскрипцию *mirr* (Atkey et al., 2006).

К настоящему времени описан ряд генов, участие которых в развитии ДВХ несомненно, однако выяснение точных механизмов взаимодействия с вышеописанными сигнальными путями требует проведения дополнительных исследований. К числу таких генов относятся *kayak* (*kay*), *toucan* (*toc*), *brainiac* (*brn*), *bullwinkle* (*bwk*) и *emc*.

Ген *kayak* (*kay*) принимает участие в морфогенезе ДВХ со стадии 11, и для транскрипции *kay* в фолликулярных клетках, дающих начало ДВХ, необходимы активность EGFR сигнального пути и определенный уровень DPP сигнала (Dequier et al., 2001). Однако способ взаимодействия *kay* с данны-

ми сигнальными путями во время формирования ДВХ остаются неизвестными. Сходным образом обстоит дело с геном *toc*, о котором известно, что он не напрямую взаимодействует с компонентами N пути (Grammont et al., 1997), и геном *brn*, который действует параллельно с компонентами EGFR пути (Goode et al., 1996). Особый интерес представляет ген *bwk*, регулирующий морфогенез ДВХ, поскольку у *bwk*-мутантов наблюдается нарушение согласованного передвижения групп BR и RHO клеток. Однако было показано, что *bwk* действует через сигнальный путь, независимый от EGFR пути. Поэтому исследование участия *bwk* в развитии ДВХ представляет большой интерес для понимания процессов регуляции морфогенеза (Dorman et al., 2004). *emc* был описан ранее, как ген, взаимодействующий с сигнальным путем N. Но также есть данные о том, что локализация экспрессии *emc* контролируется EGFR путем, поскольку у мутантов по генам *grk*, *fs(1)K10* и *egfr* наблюдается нарушение картины экспрессии *emc* (Campuzano, 2001; Papadia et al., 2005). Однако сделать однозначные выводы об активаторном или супрессорном характере данного взаимодействия на данный момент невозможно, и требуется выявление дополнительных компонентов, участвующих в данном взаимодействии.

К настоящему времени получены интересные, однако, требующие дальнейшего изучения, данные о взаимном влиянии активности сигнальных путей EGFR, DPP и N. Так, например, данные микрочипового анализа показали, что сигнальный путь EGFR может активировать транскрипцию компонентов DPP пути (Jordan et al., 2005), в то время как в передних фолликулярных клетках постоянная активность EGFR сигнального пути подавляет экспрессию *dpp* (Larkin et al., 1999). Кроме того, о взаимодействии этих путей свидетельствуют данные о том, что *dpp* перестает экспрессироваться в яйцевой камере у дигетерозигот *N*; *grk* (Larkin et al., 1999), а у *grk*-мутантов наблюдается эктопическая экспрессия *dpp* на заднем полюсе яйцевой камеры на стадиях 9–14 (Twombly et al., 1996).

Таким образом, процесс развития ДВХ включает образование различных клеточных типов, согласованную миграцию и изменение формы клеток, дающих начало ДВХ. Формирование ДВХ контролируется обширной генной сетью, в основе которой лежит согласованная работа трех сигнальных путей EGFR, DPP и NOTCH, устанавливающих через последовательное действие петель прямых и обратных связей. Следует отметить, что в данном обзоре представлена информация далеко не обо всех генах и сигнальных путях, участвующих в этом процессе, но собраны данные о наиболее выдающихся компонентах генной сети развития ДВХ. Понимание клеточных и генетических механизмов, контролирующих преобразование

ДВХ из эпителиальной ткани, может быть полезным для развития представлений о формировании органов, в основе развития которых лежит образование трубчатых структур из эпителиальной ткани (Berg, 2008). Также данная работа может быть полезна для выявления таких ключевых компонентов, присутствие или отсутствие которых определяет формирование того или иного органа.

Авторы выражают искреннюю благодарность и признательность профессору И.И. Кикнадзе и Н.В. Баттулиной (ИЦиГ СО РАН) за помощь и ценные советы в процессе составления обзора.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Adam J.C., Montell D.J. A role for extra macrochaetae downstream of Notch in follicle cell differentiation // *Development*. 2004. V. 131. № 23. P. 5971–5980.
- Artavanis-Tsakonas S., Matsuno K., Fortini M.E. Notch signaling // *Science*. 1995. V. 268. № 5208. P. 225–232.
- Artavanis-Tsakonas S., Rand M.D., Lake R.J. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development // *Science*. 1999. V. 284. P. 770–776.
- Artavanis-Tsakonas S., Simpson P. Choosing a cell fate: a view from the Notch locus // *Trends Genet.* 1991. V. 7. № 11/12. P. 403–408.
- Atkey M.R., Lachance J.F., Walczak M. et al. Capicua regulates follicle cell fate in the *Drosophila* ovary through repression of *mirror* // *Development*. 2006. V. 133. № 11. P. 2115–2123.
- Berg C.A. The *Drosophila* shell game: patterning genes and morphological change // *Trends Genet.* 2005. V. 21. № 6. P. 346–355.
- Berg C.A. Tube formation in *Drosophila* egg chambers // *Tissue Eng. Part A*. 2008. V. 14. № 9. P. 1479–1488.
- Brand A.H., Perrimon N. Raf acts downstream of the EGF receptor to determine dorsoventral polarity during *Drosophila* oogenesis // *Genes Dev*. 1994. V. 8. № 5. P. 629–639.
- Bruckner K., Perez L., Clausen H., Cohen S. Glycosyltransferase activity of Fringe modulates Notch-Delta interactions // *Nature*. 2000. V. 406. № 6794. P. 411–415.
- Brummel T., Twombly V., Marques G. et al. Characterization and relationship of *dpp* receptors encoded by the *saxophone* and *thick veins* genes in *Drosophila* // *Cell*. 1994. V. 78. № 2. P. 251–261.
- Boyle M.J., Berg C.A. Control in time and space: Tramtrack69 cooperates with Notch and Ecdysone to repress ectopic fate and shape changes during *Drosophila* egg chamber maturation // *Development*. 2009. V. 136. № 24. P. 4187–4197.
- Campuzano S. Emc, a negative HLH regulator with multiple functions in *Drosophila* development // *Oncogene*. 2001. V. 20. № 58. P. 8299–8307.
- Cavaliere V., Bernardi F., Romani P. et al. Building up the *Drosophila* eggshell: First of all the eggshell genes must be transcribed // *Dev. Dyn.* 2008. V. 237. № 8. P. 2061–2072.
- Cave J.W., Caudy M.A. Promoter-specific co-activation by *Drosophila* Mastermind // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008. V. 377. № 2. P. 658–661.
- Chen Y., Schupbach T. The role of *brinker* in eggshell patterning // *Mech. Dev.* 2006. V. 123. № 5. P. 395–406.
- Christerson L.B., McKearin D. *orb* is required for anteroposterior and dorsoventral patterning during *Drosophila* oogenesis // *Genes Dev*. 1994. V. 8. № 5. P. 614–628.
- Deng W.M., Bownes M. Two signalling pathways specify localised expression of the Broad-Complex in *Drosophila* eggshell patterning and morphogenesis // *Development*. 1997. V. 124. № 22. P. 4639–4647.
- Dequier E., Souid S., Pal M. et al. Top-DER- and Dpp-dependent requirements for the *Drosophila* *fos/kayak* gene in follicular epithelium morphogenesis // *Mech. Dev.* 2001. V. 106. № 1–2. P. 47–60.
- Derynck R. TGF-beta-receptor-mediated signaling // *Trends Biochem. Sci.* 1994. V. 19. № 12. P. 548–553.
- Dobens L.L., Hsu T., Twombly V. et al. The *Drosophila* *bunched* gene is a homologue of the growth factor stimulated mammalian TSC-22 sequence and is required during oogenesis // *Mech. Dev.* 1997. V. 65. № 1–2. P. 197–208.
- Dobens L., Jaeger A., Peterson J.S., Raftery L.A. Bunched sets a boundary for Notch signaling to pattern anterior eggshell structures during *Drosophila* oogenesis // *Dev. Biol.* 2005. V. 287. № 2. P. 425–437.
- Dobens L.L., Peterson J.S., Treisman J., Raftery L.A. *Drosophila* *bunched* integrates opposing DPP and EGF signals to set the operculum boundary // *Development*. 2000. V. 127. № 4. P. 745–754.
- Dobens L.L., Raftery L.A. *Drosophila* oogenesis: a model system to understand TGF-/Dpp directed cell morphogenesis. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1998. P. 245–247.
- Dobens L.L., Raftery L.A. Integration of epithelial patterning and morphogenesis in *Drosophila* ovarian follicle cells // *Dev. Dyn.* 2000. V. 218. № 1. P. 80–93.
- Dorman J.B., James K.E., Fraser S.E. et al. *bullwinkle* is required for epithelial morphogenesis during *Drosophila* oogenesis // *Dev. Biol.* 2004. V. 267. № 2. P. 320–341.
- Eastman D.S., Slee R., Skoufos E. et al. Synergy between suppressor of Hairless and Notch in regulation of Enhancer of split m gamma and m delta expression // *Mol. Cell. Biol.* 1997. V. 17. № 9. P. 5620–5628.
- Freeman M., Klambt C., Goodman C.S., Rubin G.M. The *argos* gene encodes a diffusible factor that regulates cell fate decisions in the *Drosophila* eye // *Cell*. 1992. V. 69. № 6. P. 963–975.
- French R.L., Cosand K.A., Berg C.A. The *Drosophila* female sterile mutation twin peaks is a novel allele of tramtrack and reveals a requirement for Ttk69 in epithelial morphogenesis // *Dev. Biol.* 2003. V. 253. № 1. P. 18–35.
- Forlani S., Ferrandon D., Saget O., Mohier E. A regulatory function for K10 in the establishment of dorsoventral polarity in the *Drosophila* egg and embryo // *Mech. Dev.* 1993. V. 41. № 2–3. P. 109–120.
- Grammont M., Dastugue B., Couderc J.L. The *Drosophila* *toucan* (*toc*) gene is required in germline cells for the somatic cell patterning during oogenesis // *Development*. 1997. V. 124. № 24. P. 4917–4926.
- Grammont M., Irvine K.D. Fringe and Notch specify polar cell fate during *Drosophila* oogenesis // *Development*. 2001. V. 128. № 12. P. 2243–2253.

- Ghiglione C., Carraway K.L., Amundadottir L.T. et al. The transmembrane molecule kerkon 1 acts in a feedback loop to negatively regulate the activity of the *Drosophila* EGF receptor during oogenesis // *Cell*. 1999. V. 96. № 6. P. 847–856.
- Golembo M., Raz E., Shilo B.Z. The *Drosophila* embryonic midline is the site of Spitz processing, and induces activation of the EGF receptor in the ventral ectoderm // *Development*. 1996. V. 122. № 11. P. 3363–3370.
- Goode S., Morgan M., Liang Y.P., Mahowald A.P. *brainiac* encodes a novel, putative secreted protein that cooperates with Grk TGF in the genesis of the follicular epithelium // *Dev. Biol.* 1996. V. 178. № 1. P. 35–50.
- Hinton H.E. Respiratory systems of insect egg shells // *A. Rev. Ent.* 1969. V. 14. P. 343–368.
- Hsu T., Bagni C., Sutherland J.D., Kafatos F.C. The transcription factor CF2 is a mediator of EGFR-activated dorsoventral patterning in *Drosophila* oogenesis // *Genes Dev.* 1996. V. 10. № 11. P. 1411–1421.
- Inoue H., Imamura T., Ishidou Y. et al. Interplay of signal mediators of decapentaplegic (Dpp): molecular characterization of mothers against dpp, Medea, and daughters against dpp // *Mol. Biol. Cell*. 1998. V. 9. № 8. P. 2145–2156.
- James K.E., Berg C.A. Temporal comparison of Broad-Complex expression during eggshell-appendage patterning and morphogenesis in two *Drosophila* species with different eggshell-appendage numbers // *Gene Expr. Patterns*. 2003. V. 3. № 5. P. 629–634.
- Jordan K.C., Clegg N.J., Blasi J.A. et al. The homeobox gene *mirror* links EGF signalling to embryonic dorso-ventral axis formation through Notch activation // *Nat. Genet.* 2000. V. 24. № 4. P. 429–433.
- Jordan K.C., Hatfield S.D., Tworoger M. et al. Genome wide analysis of transcript levels after perturbation of the EGFR pathway in the *Drosophila* ovary // *Dev. Dyn.* 2005. V. 232. № 3. P. 709–724.
- King R.C. Ovarian Development in *Drosophila melanogaster*. New York: Academic, 1970. 227 p.
- Klein D.E., Nappi V.M., Reeves G.T. et al. Argos inhibits epidermal growth factor receptor signalling by ligand sequestration // *Nature*. 2004. V. 430. № 7003. P. 1040–1044.
- Kretzschmar M., Massagué J. SMADs: mediators and regulators of TGF-beta signaling // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 1998. V. 8. № 1. P. 103–111.
- Larkin M.K., Deng W.M., Holder K. et al. Role of Notch pathway in terminal follicle cell differentiation during *Drosophila* oogenesis // *Dev. Genes Evol.* 1999. V. 209. № 5. P. 301–311.
- Letsou A., Arora K., Wrana J.L. *Drosophila* Dpp signaling is mediated by the *punt* gene product: a dual ligand-binding type II receptor of the TGF beta receptor family // *Cell*. 1995. V. 80. № 6. P. 899–908.
- Lieber T., Kidd S., Young M.W. Kuzbanian-mediated cleavage of *Drosophila* Notch // *Genes Dev.* 2002. V. 16. № 2. P. 209–221.
- Manseau L.J., Schupbach T. *cappuccino* and *spire*: two unique maternal-effect loci required for both the anteroposterior and dorsoventral patterns of the *Drosophila* embryo // *Genes Dev.* 1989. V. 3. № 9. P. 1437–1452.
- Mantrova E.Y., Schulz R.A., Hsu T. Oogenic function of the myogenic factor D-MEF2: negative regulation of the decapentaplegic receptor gene thick veins // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999. V. 96. № 21. P. 11889–11894.
- Margaritis L., Kafatos F., Petri W. The eggshell of *Drosophila melanogaster*. I. Fine structure of the layers and regions of the wild-type eggshell // *J. Cell Sci.* 1980. V. 43. P. 1–35.
- Massagué J. TGF-beta signal transduction // *Annu. Rev. Biochem.* 1998. V. 67. P. 753–791.
- Moloney D.J., Panin V.M., Johnston S.H. et al. Fringe is a glycosyltransferase that modifies Notch // *Nature*. 2000. V. 406. № 6794. P. 369–375.
- Morimoto A.M., Jordan K.C., Tietze K. et al. Pointed, an ETS domain transcription factor, negatively regulates the EGF receptor pathway in *Drosophila* oogenesis // *Development*. 1996. V. 122. № 12. P. 3745–3754.
- Mumm J.S., Kopan R. Notch signaling: from the outside in // *Dev. Biol.* 2000. V. 228. № 2. P. 151–165.
- Muzzopappa M., Wappner P. Multiple roles of the F-box protein Slimb in *Drosophila* egg chamber development // *Development*. 2005. V. 132. № 11. P. 2561–2571.
- Nellen D., Affolter M., Basler K. Receptor serine/threonine kinases implicated in the control of *Drosophila* body pattern by *decapentaplegic* // *Cell*. 1994. V. 78. № 2. P. 225–237.
- Nellen D., Burke R., Struhl G., Basler K. Direct and long-range action of a DPP morphogen gradient // *Cell*. 1996. V. 85. № 3. P. 357–368.
- Neuman-Silberberg F.S., Schupbach T. The *Drosophila* dorsoventral patterning gene *gurken* produces a dorsally localized RNA and encodes a TGF-like protein // *Cell*. 1993. V. 75. № 1. P. 165–174.
- Neuman-Silberberg F.S., Schupbach T. The *Drosophila* TGF-like protein Gurken: expression and cellular localization during *Drosophila* oogenesis // *Mech. Dev.* 1996. V. 59. № 2. P. 105–113.
- Neuman-Silberberg F.S., Schupbach T. Dorsoventral axis formation in *Drosophila* depends on the correct dosage of the gene *gurken* // *Development*. 1994. V. 120. № 9. P. 2457–2463.
- Nilson L.A., Schupbach T. EGF receptor signaling in *Drosophila* oogenesis // *Curr. Topics Dev. Biol.* 1999. V. 44. P. 203–243.
- Padgett R.W., St. Johnston R.D., Gelbart W.M. A transcript from a *Drosophila* pattern gene predicts a protein homologous to the transforming growth factor- family // *Nature*. 1987. V. 325. № 6099. P. 81–84.
- Pan D., Rubin G.M. Kuzbanian controls proteolytic processing of Notch and mediates lateral inhibition during *Drosophila* and vertebrate neurogenesis // *Cell*. 1997. V. 90. № 2. P. 271–280.
- Papadia S., Tzolovsky G., Zhao D. et al. *emc* has a role in dorsal appendage fate formation in *Drosophila* oogenesis // *Mech. Dev.* 2005. V. 122. № 9. P. 961–974.
- Peri F., Bokel C., Roth S. Local Gurken signaling and dynamic MAPK activation during *Drosophila* oogenesis // *Mech. Dev.* 1999. V. 81. № 1–2. P. 75–88.

- Peri F., Roth S.* Combined activities of Gurken and Decapentaplegic specify dorsal chorion structures of the *Drosophila* egg // *Development*. 2000. V. 127. № 4. P. 841–850.
- Price J.V., Clifford R.J., Schupbach T.* The maternal ventralizing locus torpedo is allelic to faint little ball, an embryonic lethal, and encodes the *Drosophila* EGF receptor homolog // *Cell*. 1989. V. 56. № 6. P. 1085–1092.
- Prost E., Deryckere F., Roos C. et al.* Role of the oocyte nucleus in determination of the dorsoventral polarity of *Drosophila* as revealed by molecular analysis of the K10 gene // *Genes Dev*. 1988. V. 2. № 7. P. 891–900.
- Queenan A.M., Ghabrial A., Schupbach T.* Ectopic activation of torpedo/Egfr, a *Drosophila* receptor tyrosine kinase, dorsalizes both the eggshell and the embryo // *Development*. 1997. V. 124. № 19. P. 3871–3880.
- Ray R.P., Schupbach T.* Intercellular signaling and the polarization of body axes during *Drosophila* oogenesis // *Genes Dev*. 1996. V. 10. № 14. P. 1711–1723.
- Reich A., Sapir A., Shilo B.* Sprouty is a general inhibitor of receptor tyrosine kinase signaling // *Development*. 1999. V. 126. № 18. P. 4139–4147.
- Roth S., Schupbach T.* The relationship between ovarian and embryonic dorsoventral patterning in *Drosophila* // *Development*. 1994. V. 120. № 8. P. 2245–2257.
- Ruberte E., Marty T., Nellen D. et al.* An absolute requirement for both the Type II and Type I receptors, punt and thick veins, for Dpp signaling *in vivo* // *Cell*. 1995. V. 80. № 6. P. 889–897.
- Ruohola-Baker H., Greil E., Chou T.B. et al.* Spatially localized *rhomboid* is required for establishment of the dorsal-ventral axis in *Drosophila* oogenesis // *Cell*. 1993. V. 73. № 5. P. 953–965.
- Sapir A., Schweitzer R., Shilo B.Z.* Sequential activation of the EGF receptor pathway during *Drosophila* oogenesis establishes the dorsoventral axis // *Development*. 1998. V. 125. № 2. P. 191–200.
- Schejter E.D., Shilo B.Z.* The *Drosophila* EGF receptor homolog (DER) gene is allelic to faint little ball, a locus essential for embryonic development // *Cell*. 1989. V. 56. № 6. P. 1093–1104.
- Schupbach T.* Germ line and soma cooperate during oogenesis to establish the dorsoventral pattern of egg shell and embryo in *Drosophila melanogaster* // *Cell*. 1987. V. 49. № 5. P. 699–707.
- Schweisguth F.* Regulation of Notch signaling activity // *Curr. Biol*. 2004. V. 14. № 3. P. 129–138.
- Schweitzer R., Shaharabany M., Seger R., Shilo B.Z.* Secreted Spitz triggers the DER signaling pathway and is a limiting component in embryonic ventral ectoderm determination // *Genes Dev*. 1995. V. 9. № 12. P. 1518–1529.
- Singer M.A., Penton A., Twombly V. et al.* Signaling through both type I DPP receptors is required for anterior-posterior patterning of the entire *Drosophila* wing // *Development*. 1997. V. 124. № 1. P. 79–89.
- Shi Y., Massagué J.* Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus // *Cell*. 2003. V. 113. № 6. P. 685–700.
- Shrivage B.V., Altmann G., Technau M., Roth S.* The role of Dpp and its inhibitors during eggshell patterning in *Drosophila* // *Development*. 2007. V. 134. № 12. P. 2261–2271.
- Spradling A.* *Developmental genetics of oogenesis*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1993. 70 p.
- Sun J., Smith L., Armento A., Deng W.M.* Regulation of the endocycle/gene amplification switch by Notch and ecdysone signaling // *J. Cell Biol*. 2008. V. 182. № 5. P. 885–896.
- Twombly V., Blackman R.K., Jin H.* The TGF-beta signaling pathway is essential for *Drosophila* oogenesis // *Development*. 1996. V. 122. № 5. P. 1555–1565.
- Ward E.J., Berg C.A.* Juxtaposition between two cell types is necessary for dorsal appendage tube formation // *Mech. Dev*. 2005. V. 122. № 2. P. 241–255.
- Ward E.J., Zhou X., Berg C.A., Ruohola-Baker H.* Border of Notch activity establishes a boundary between the two dorsal appendage tube cell types // *Dev. Biol*. 2006. V. 297. № 2. P. 461–470.
- Wasserman J.D., Freeman M.* An autoregulatory cascade of EGF receptor signaling patterns the *Drosophila* egg // *Cell*. 1998. V. 95. № 3. P. 355–364.
- Wasylyk B., Hahn S.L., Giovane A.* The ETS family of transcription factors // *Europ. J. Biochem*. 1993. V. 211. № 1–2. P. 7–18.
- Wech I., Bray S., Delidakis C., Preiss A.* Distinct expression patterns of different enhancer of split bHLH genes during embryogenesis of *Drosophila melanogaster* // *Dev. Genes Evol*. 1999. V. 209. № 6. P. 370–375.
- Wieschaus E., Marsh J.L., Gehring W.J.* fs(1)K10, a germline-dependent female sterile mutation causing abnormal chorion morphology in *Drosophila melanogaster* // *Roux Arch. Dev. Biol*. 1978. V. 184. P. 75–82.
- Wu X., Tanwar P.S., Raftery L.A.* *Drosophila* follicle cells: morphogenesis in an eggshell // *Semin. Cell Dev. Biol*. 2008. V. 19. № 3. P. 271–282.
- Xie T., Finelli A., Padgett R.W.* The *Drosophila saxophone* gene: a serine-threonine kinase receptor of the TGF-superfamily // *Science*. 1994. V. 263. № 5154. P. 1756–1759.
- Xu T., Caron L.A., Fehon R.G., Artavanis-Tsakonas S.* The involvement of the Notch locus in *Drosophila* oogenesis // *Development*. 1992. V. 115. P. 913–922.
- Yakoby N., Bristow C.A., Gouzman I. et al.* Systems-level questions in *Drosophila* oogenesis // *IEE Proc. Systems Biol*. 2005. V. 152. № 4. P. 276–284.
- Yakoby N., Lembong J., Schüpbach T., Shvartsman S.Y.* *Drosophila* eggshell is patterned by sequential action of feedforward and feedback loops // *Development*. 2008. V. 135. № 2. P. 343–351.
- Yamada T., Okabe M., Hiromi Y.* EDL/MAE regulates EGF-mediated induction by antagonizing ETS transcription factor Pointed // *Development*. 2003. V. 130. № 17. P. 4085–4096.
- Zartman J.J., Kanodia J.S., Cheung L.S., Shvartsman S.Y.* Feedback control of the EGFR signaling gradient: superposition of domain-splitting events in *Drosophila* oogenesis // *Development*. 2009. V. 136. № 17. P. 2903–2911.
- Zartman J.J., Yakoby N., Bristow C.A. et al.* Cad74A is regulated by BR and is required for robust dorsal append-

age formation in *Drosophila* oogenesis // Dev. Biol. 2008. V. 322. № 2. P. 289–301.

Zhao D., Clyde D., Bownes M. Expression of *fringe* is down regulated by Gurken/Epidermal growth factor receptor signalling and is required for the morphogenesis of ova-

rian follicle cells // J. Cell Sci. 2000. V. 113. № 21. P. 3781–3794.

Zhao D., Woolner S., Bownes M. The Mirror transcription factor links signalling pathways in *Drosophila* oogenesis // Dev. Genes Evol. 2000. V. 210. № 8–9. P. 449–457.

Main Components of Gene Network Controlling Development of Dorsal Appendages of Egg Chorion in *Drosophila melanogaster*

E. S. Omelina and E. M. Baricheva

Institute of Cytology and Genetics, Russian Academy of Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk, 630090
e-mail: omelina@bionet.nsc.ru

Abstract—The development of dorsal appendages of the chorion (specialized structures in the *D. melanogaster* egg which look like elastic tubes and ensure the breathing of the developing embryo) is an attractive model for the study of genetic mechanisms of the development of organs and tissues, whose generation is based on transformation of the epithelial tissue in the tubular structures. In the present review, we present information on genes and proteins that control the development of dorsal appendages of the chorion. We demonstrated that three signal pathways (EGFR, DPP, and NOTCH), which are combined together in a single gene network through a number of components, play a major role in the development of dorsal appendages of the chorion.