——— ЭМБРИОГЕНЕЗ И КАНЦЕРОГЕНЕЗ ———

УДК 576.32/.36

РОЛЬ ФАКТОРА GAGA В МИГРАЦИИ ПРИМОРДИАЛЬНЫХ ЗАРОДЫШЕВЫХ КЛЕТОК И ФОРМИРОВАНИИ ГОНАД ДРОЗОФИЛЫ

© 2016 г. Н. В. Дорогова¹, А. С. Хрущева², Е. В. Федорова¹, А. А. Огиенко¹, Э. М. Баричева¹

¹Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук 630090, Новосибирск, пр. ак. Лаврентьева, 10

² Новосибирский государственный университет 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 2

E-mail: dorogova@bionet.nsc.ru
Поступила в редакцию 25.03.2015 г.
Окончательный вариант получен 24.04.2015 г.

Белок дрозофилы Gaga является фактором эпигенетической регуляции транскрипции большой группы генов, контролирующих процессы развития. В данной статье показана роль Gaga-фактора в миграции клеток зародышевой линии и его влияние на формирование гонад в эмбриогенезе дрозофилы. Мутации в гене *Trl*, кодирующем Gaga-фактор, приводят к преждевременному запуску программы активной миграции и перемещению примордиальных клеток вглубь эмбриона до начала гаструляции. Зародышевые клетки, рано отделившиеся от общей группы, мигрируют эктопически, дезориентируются и не участвуют в формировании гонад. Характер экспрессии гена *Trl* указывает на его активность в эпителиальных клетках эмбриональной бластодермы, часть из которых контактирует с примордиальными клетками. Таким образом, Gaga-фактор влияет на миграцию этих клеток опосредовано через их соматическое окружение.

Ключевые слова: дрозофила, ген *Trithorax-like*, клетки зародышевого пути, эмбриогенез, гонады, клеточная миграция.

DOI: 10.7868/S0475145016010031

ВВЕДЕНИЕ

Миграция примордиальных зародышевых клеток (ПЗК) является важным этапом гонадогенеза и нормального развития предшественников половых клеток. ПЗК, или первичные половые клетки, образуются на заднем полюсе эмбриона в области локализации материнской зародышевой плазмы. После спецификации и нескольких митотических делений эти клетки отделяются от эмбрионального синцития и начинают перемещаться во внутреннюю область зародыша (Dansereau, Lasko, 2008; Richardson, Lehmann, 2010). Миграцию ПЗК можно разделить на две фазы: пассивную и активную. Пассивная миграция является следствием морфогенетических событий во время гаструляции: зародышевые клетки переносятся в карман средней кишки за счет инвагинации клеточного слоя будущей эндодермы. Активная миграция происходит внутри эмбриона за счет способности самих ПЗК двигаться автономно. Они формируют структуры, подобные псевдоподиям, проходят через стенку первичной кишки, перемещаются между клетками эндодермы, разделяются на две группы и объединяются с мезодермальными клетками (соматическими предшественниками гонад). Таким образом, в результате благополучной миграции ПЗК формируются зачаточные гонады, располагающиеся по обе стороны от вентральной борозды в пятом брюшном сегменте эмбриона (Dansereau, Lasko, 2008; Richardson, Lehmann, 2010, Jemc, 2011).

Молекулярно-генетическая природа процессов миграции клеток зародышевого пути достаточно эволюционно консервативна и имеет высокую гомологию в разных клеточных типах, органах и тканях, а также во многих аспектах воспроизводит особенности движения клеток иммунной системы и метастазирующих опухолей. Данное обстоятельство объясняет интерес к этой теме исследования и подтверждает ее актуальность (Tarbashevich, Raz, 2010).

В представленной работе мы впервые показали связь миграции ПЗК с белком дрозофилы GAGA, который является фактором эпигенетической регуляции транскрипции большой группы генов. GAGA-фактор кодируется геном *Trithorax-like* (*Trl*), который относится к группе *trithorax*, поскольку участвует в активации экспрессии гомеозисных генов (Farkas et al., 1994). Помимо гомеозисных генов была показана роль GAGA-фактора в регуляции генов теплового шока, домашнего хозяйства и др. Реализация регуляторной активности белка осуществляется через его связывание с (GA)п богатыми последовательностями, расположенными в промоторных районах его геновмишеней (Granok et al., 1995; Wilkins, Lis, 1997).

Trl экспрессируется в различных органах и тканях на всех стадиях онтогенеза дрозофилы и, таким образом, вовлечен в широкий спектр процессов развития. Он необходим для эмбриогенеза, оогенеза, развития глаза и крыла, формирования дорзальных выростов эмбриона (Bhat et al., 1996; Ogienko et al., 2006, 2008; Dos-Santos et al., 2008; Омелина и др., 2011; Bayarmagnai et al., 2012).

В своей предыдущей работе мы показали, что GAGA-фактор принимает участие в развитии клеток зародышевого пути (КЗП) самцов дрозофилы, а снижение экспрессии гена у мутантов *Trl* приводит к нарушению миграции и частичной потере этих клеток в эмбриогенезе (Dorogova et al., 2014). Однако не были исследованы причины и характер нарушений миграции КЗП и, таким образом, осталось неизвестным, в каких процессах непосредственно участвует белок GAGA. В данной работе мы установили, что мутации в гене Trl приводят к ранней активизации программы миграции и преждевременному перемещению ПЗК внутрь эмбриона. Клетки, рано отделившиеся от общей группы, мигрируют эктопически, дезориентируются и не участвуют в формировании гонад. Мы также показали, что на этой стадии эмбриогенеза ген Trl экспрессируется не в КЗП, а в окружающих эмбрион эпителиальных клетках, которые в примордиальной области контактируют с зародышевыми клетками и способны оказывать влияние на их развитие.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе были использованы первичные антитела: rabbit anti-β-galactosidase (разведение 1:500, "Molecular probe"), mouse anti-Fasciclin3 (разведение 1:80, HDSB) и mouse anti-Vasa (разведение 1:30, HDSB); вторичные антитела: goat antimouse "Alexa 488" (разведение 1:400, "Molecular probe"), anti-rabbit "Alexa 568" (разведение 1:300, "Molecular probe").

Выделение, фиксация и окраска эмбрионов антителами производилась согласно методике, описанной ранее (Dorogova et al., 2014). После инкубации с антителами препараты окрашивали раствором DAPI (2 мг/мл в 1× PBS, pH 7.4) 5 мин и заключали в Mowiol, содержащий 10% DABCO.

Анализ и фотографирование препаратов производили с помощью микроскопа AxioImager Z1 с приставкой ApoTome (Zeiss, Germany) и фотокамеры AxioCam MR (Zeiss, Germany).

В экспериментах использовались следующие линии D. melanogaster. Мутация Trl^{R85} — нуль-аллель гена, любезно предоставлена Φ . Каршем (Женевский университет, Швейцария) (Farkas et al., 1994). Гипоморфные мутации Tr^{362} и $Trl^{(ex)15}$, нарушающие 5'-область гена, получены авторами в ИЦиГ СО РАН. Мутация Trl^{362} обусловлена встройкой $p\{lacW\}$ транспозона в 5'-область гена,

а $Trl^{(ex)15}$ представляет собой делецию 1.5 т.п.н. в 5'-области гена. Обе эти мутации являются сильными гипоморфными аллелями и значительно снижают экспрессию гена Trl (Огиенко и др., 2006; Dorogova et al., 2014). *Oregon R* — дикий тип, из фонда лаборатории ИЦиГ СО РАН. Все скрещивания проводили на стандартной среде при температуре 25°C.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В данном исследовании были проанализированы гетерозиготные эмбрионы $Trl^{R85}/Trl^{(ex)}$ и Trl^{R85}/Trl^{362} . Ранее было показано, что такие аллельные комбинации приводят к недостатку клеток зародышевого пути в семенниках имаго. Одной из причин этого феномена была потеря примордиальных клеток в процессе эмбриогенеза (Dorogova et al., 2014). Чтобы определить, какие клеточные события, связанные с ранними стадиями развития гонад, при этом нарушаются, мы проследили судьбу зародышевых клеток, начиная с их спецификации, формирования и миграции в область гонадной мезодермы.

Формирование и миграция клеток зародышевой линии

Эффект *Trl* мутаций не проявляется на этапе формирования ПЗК. У мутантов, как и в диком типе, на заднем полюсе эмбриона формируется пул зародышевых клеток. Эти клетки образуют консолидированную группу и имеют характерную сферическую морфологию (рис. 1а, 16, 2а).

Дальнейшие стадии эмбриогенеза связаны с началом гаструляции и инициацией миграции ПЗК. В диком типе зародышевые клетки отделяются от окружающих их соматических клеток и перемещаются в углубление, образованное инвагинацией задней части первичной кишки. При этом они сохраняют округлую форму и перемещаются синхронизованной группой. Морфология и взаимное расположение этих клеток сохраняются на протяжении всего их пассивного переноса вглубь эндодермы, в течение 5-8 стадий эмбриогенеза (рис. 1в-1д). Видимые преобразования в КЗП происходят перед началом их активной транс-эпителиальной миграции, когда они из области средней кишки перемещаются в направлении гонадной мезодермы. КЗП обособляются друг от друга, выпускают псевдоподии и становятся амебоидными (рис. 1е, 1ж). Такая морфология является типичной для активно мигрирующих клеток и характерна для различных органов и тканей.

У *Trl* мутантов ПЗК приобретают характерную морфологию мигрирующих клеток, еще находясь на заднем полюсе эмбриона, в конце стадии 4 и начале стадии 5. Они теряют округлую форму, поляризуются и образуют цитоплазматические выросты

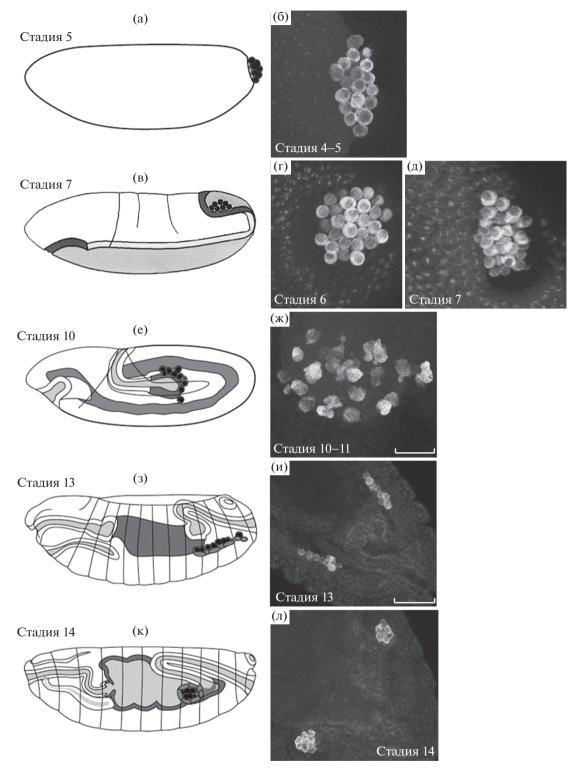


Рис. 1. Основные этапы миграции ПЗК в эмбрионах дрозофилы в норме. а, б − стадия 4−5 эмбрионального развития. Примордиальные клетки располагаются на заднем полюсе эмбриона и имеют характерную для этой стадии сферическую форму. г − начало стадии 6, вид с дорзальной стороны эмбриона. С началом гаструляции ПЗК пассивно погружаются в область заднего впячивания первичной кишки. в, д − стадия 7, латеральный вид эмбриона. ПЗК перемещаются вглубь эмбриона в карман первичной кишки. На всех этих стадиях клетки сохраняют округлую форму. е, ж − стадия 10, дорзальный вид. Начало активной миграции ПЗК. Клетки становятся амебоидными и перемещаются через эпителий первичной кишки. з−л − ПЗК достигают гонадной мезодермы и формируют зачаточные гонады. Ядра окрашены DAPI, ПЗК − VASA. Масштаб: б, г, д, ж − 25 мкм; и, л − 100 мкм. На схеме КЗП выделены черным цветом. Схема взята из статьи: Santos A.C., Lehmann R. Germ cell specification and migration in Drosophila and beyond. (Santos, Lehmann, 2008).

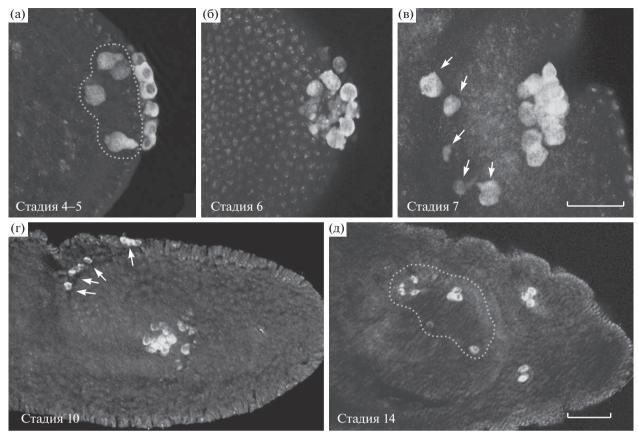


Рис. 2. Миграция ПЗК в эмбрионах *Trl* мутантов. а — стадия 4—5 эмбрионального развития. ПЗК имеют аномальную для этой стадии морфологию мигрирующих клеток. Часть из них покидают задний полюс и перемещаются вглубь эмбриона. б — стадия 6. Начало гаструляции и пассивного транспорта ПЗК. В отличие от нормы зародышевые клетки формируют выросты и становятся амебоидными. в — ПЗК локализуются в области заднего впячивания первичной кишки, однако часть из них уже начали активно перемещаться через слой будущего эпителия. г, д — эктопически расположенные ПЗК на 10 (г) и 14 (д) стадиях эмбриогенеза (стрелки и зона, выделенная пунктиром). Ядра окрашены DAPI, ПЗК — VASA. Масштаб: а—в 30 мкм; г, д — 100 мкм.

различной формы. Часть из них до начала гаструляции перемещаются через слой клеток, образующих поверхность эмбриона (рис. 2а, 2б). Оптические срезы дают возможность точно увидеть, что эти клетки проникают именно вглубь эмбриона, где на этой стадии располагаются ядра желточных клеток (рис. 2а). Эктопическая миграция наблюдается и на более поздних стадиях эмбриогенеза (стадии 6 и 7): часть зародышевых клеток покидает карман первичной кишки во время гаструляции (рис. 2в).

То есть, в отличие от дикого типа и других контрольных образцов, предшественники половых клеток Trl мутантов начинают мигрировать преждевременно, опережая этот процесс в норме на несколько стадий.

Влияние нарушений миграции КЗП на формирование гонад и ниши стволовых клеток

На более поздних стадиях, в диком типе, зародышевые клетки формируют две компактные группы в области эмбриональной мезодермы —

кластеры генеративных клеток будущих гонад (рис. $13-1\pi$). По литературным данным в среднем 12-14 КЗП участвуют в образовании каждой гонады (Poirié et al., 1995). Такое же число клеток было в проанализированных нами контрольных эмбрионах (рис. 3).

У мутантов часть зародышевых клеток не принимает участие в поздних стадиях гонадогенеза. Это связано с их ранним выделением из общей группы и преждевременной миграцией (рис. 2г). В зоне образования гонад у мутантов наблюдается значительно меньше КЗП, чем в диком типе. У сильной мутантной комбинации наиболее $Trl^{R85}/Trl^{(ex)15}$ формируются очень мелкие гонадные зачатки, содержащие 2-6 зародышевых клеток. Остальные клетки локализуются хаотично в разных областях эмбриона (рис. 2д). У Trl^{R85}/Trl^{362} меньшее число клеток вовлечено в эктопическую миграцию и формируются более полноценные эмбриональные гонады, но так же с недостаточным количеством КЗП (рис. 3).

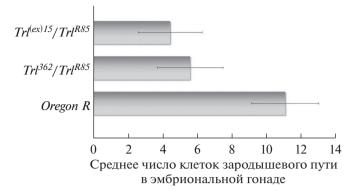


Рис. 3. Среднее число клеток зародышевого пути в одной гонаде у мутантов Trl (\pm SD или стандартное отклонение). Среднее число клеток зародышевого пути снижено в эмбрионах Trl^{15}/Trl^{R85} и Trl^{362}/Trl^{R85} по сравнению с контролем.

У личинок Trl мутантов так же, как у эмбрионов, формируются мелкие гонады: у $Trl^{R85}/Trl^{(ex)15}$ — в 2—4 раза меньше, чем в диком типе, у Trl^{R85}/Trl^{362} — в 2—3 раза (рис. 4). Несмотря на количественный недостаток клеток, личиночные гонады Trl мутантов имеют нормальную сферическую форму и

хорошо морфологически идентифицируемую зону, вокруг которой группируются стволовые зародышевые клетки. В личиночных яичниках эти клетки занимают экваториальную область органа, рядом с соматическими предшественниками кэпклеток и терминальных филаментов (рис. 5а). В личиночных семенниках они выявляются около области хаба (Наb), образованной соматическими клетками ниши (рис. 5в). В диком типе клетки ниши плотно упакованы и ассоциированы друг с другом. У мутантов выявляется дефицит стволовых клеток, и ниша, хотя и формируется, выглядит значительно разреженной (рис. 5б, 5г).

Анализ экспрессии гена Trl в эмбриогенезе

Согласно данным Modencode и Нозерн-блотгибридизации активность гена Trl значительно возрастает в период 2—4 часов эмбрионального развития, что соответствует стадии целлюляризации эмбриона (Karagodin et al., 2013). Чтобы определить, в какой области эмбриона эта активность сосредоточена, мы проанализировали паттерн экспрессии репортерного гена lacZв линии, несущей встройку P-элемента $p\{lacW\}$ в промоторную область гена Trl, что позволяет выявить активность гена в различных органах и тканях (Огиен-

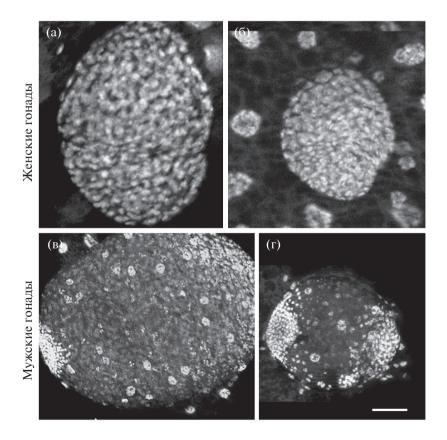


Рис. 4. Морфология и размеры гонад 3-го личиночного возраста у Trl мутантов в сравнении с диким типом (Oregon). а $-\Gamma$ – личиночные яичники (б) и семенники (г) у Trl^{85}/Trl^{15} имеют не измененную морфологию, но значительно меньше по размеру, чем в линии Oregon (а, в). Ядра окрашены DAPI (а, б). Масштаб: а, б - 20 мкм; в, г -50 мкм.

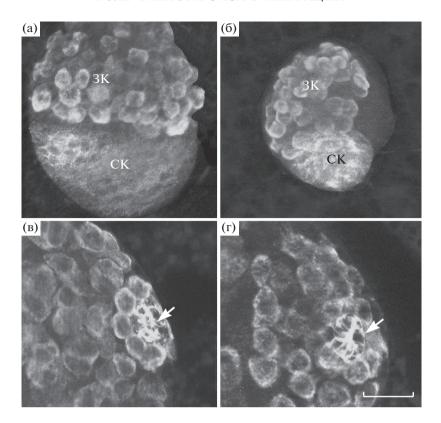


Рис. 5. Клеточная структура гонад и области расположения стволовых клеток у личинок 3-го возраста *Trl* мутантов и линии *Oregon.* а, 6- в яичниках у мутанта *Trl* (6) выявляется меньше стволовых зародышевых клеток (3K), которые расположены в области, примыкающей к соматическим клеткам (2K). В, 2C у мутанта (2C) меньше стволовых клеток вокруг зоны хаб (стрелка), чем в диком типе (2C). СК и Хаб — Fas-3, K32C — VASA. Масштаб: а, 2C — мкм; в, 2C — мкм.

ко и др., 2006; Wilson et al., 1989). С помощью антител к белку бета-галактозидазы было показано, что экспрессия *Trl* усиливается на стадии 4—5 эмбриогенеза, а рисунок локализации антител соответствует нижней границе формирующегося однослойного эпителия, окружающего желток (рис. 6). В области ПЗК связывание с антителами не наблюдалось, что свидетельствует об отсутствии экспрессии *lacZ*-репортера и активности *Trl* гена в этих клетах на данной стадии эмбриогенеза.

ОБСУЖДЕНИЕ

В наших предыдущих работах было показано, что мутантные межаллельные комбинации $Trl^{R85}/Trl^{(ex)15}$ и Trl^{R85}/Trl^{362} приводят к полной или частичной стерильности как самцов, так и самок дрозофилы (Ogienko et al., 2006, 2008; Dorogova et al., 2014). У мутантных самцов формировались мелкие семенники с редуцированным числом клеток зародышевого пути, часть из которых терялась в процессе их миграции в эмбриогенезе (Dorogova et al., 2014). В данном исследовании мы провели детальный цитологический скрининг ранних этапов развития зародышевых клеток и определили, что мутация вызывает их преждевременные морфологические преобразования в ак-

тивно мигрирующие клетки и, как следствие, эктопическое перемещение вглубь эмбриона.

Первые признаки активной миграции у мутантов наблюдаются уже на стадии клеточной бластодермы. Часть ПЗК становятся амебоидными и мигрируют через однослойный эпителий. Эта тенденция сохраняется и в процессе их пассивного переноса в кармане первичной кишки во время гаструляции. ПЗК, которые преждевременно отделились от общей группы, мигрируют дезориентировано и не достигают области образования гонад, что приводит к редукции числа зародышевых клеток у имаго.

Клеточная миграция является комплексным процессом, в котором задействованы множественные факторы, участвующие в ее активации, преобразованиях сигналов, адгезивных взаимодействиях, модуляциях мембран и цитоскелета (Dansereau, Lasko, 2008; Tarbashevich, Raz, 2010; Lesch, Page, 2012). Этот процесс зависит от экспрессии генов материнского эффекта (РНК зародышевой плазмы), транскрипционной активности самих КЗП и соматических предшественников гонад, а также от состояния внеклеточного матрикса и окружающих эпителиальных клеток (Richardson, Lehmann, 2010). Учитывая, что белок GAGA является фактором, регулирующим тран-

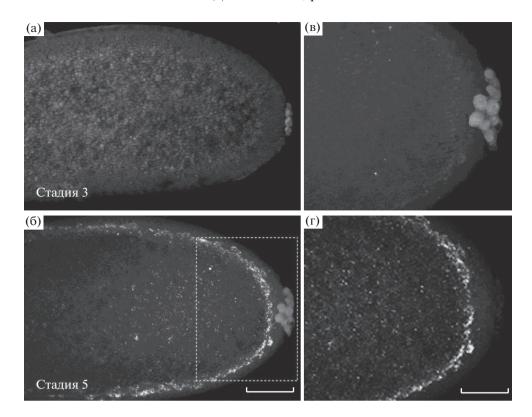


Рис. 6. Область активности гена Trl в раннем эмбриогенезе, выявленная с помощью экспрессии lacZ репортера. a- на стадии 3 патерн экспрессии не выявляется. b- на стадии 5 выявляется значительное увеличение экспрессии в области эпителиальных клеток. b- выделенный пунктиром фрагмент рисунка (b-0) в увеличенном виде. Транскрипционная активность гена b-1 не детектируется в b-2 мкм. b-3 мкм. b-4 окрашена антителами b-4 в b-5 мкм; b-6 мкм.

скрипцию, он может участвовать в активации работы некоторых генов, отвечающих за механизмы миграции.

Известно, что инициация миграции запускается факторами Jak-Stat (Janus kinase-signal transducer and activator of transcription) сигнального пути, что приводит к активации рецептора G-белка (GPCR), кодируемого геном trapped in endoderm 1 (tre1) (Kunwar et al., 2003, 2008; Sheng et al., 2009). Однако продукты этих генов запасаются в зародышевой плазме и становятся активными непосредственно в зародышевых клетках (Kunwar et al., 2003; Dansereau, Lasko, 2008; Sheng et al., 2009), тогда как проявление описанного мутантного фенотипа совпадает со стадией активной зиготической экспрессии гена Trl, а паттерн экспрессии локализуется в соматических, но не в зародышевых клетках. Поэтому очевидно, в данном контексте, мишенями GAGA-фактора не могут быть гены материнского эффекта, которые активны именно в ПЗК. Однако ген Trl активно экспрессируется в эпителиальном слое и в частности, в тех клетках, которые контактируют с примордиальными. Поэтому наиболее вероятно, что аномалии в миграции ПЗК связаны с мутантным эффектом в окружающих соматических клетках.

В ряде работ было показано, что соматическое окружение может влиять на пространственновременную регуляцию миграции КЗП. Так мутации в гене *hopscotch*, кодирующего JAK-киназу, приводят к чрезмерной активности белка STAT (STAT92E), что вызывает преждевременную миграцию примордиальных клеток (Li et al., 2003). При этом *hopscotch* экспрессируется только в соматических клетках эмбриона (Li et al., 2003).

Примордиальные клетки могут начать преждевременно активно перемещаться вглубь эмбриона и при нарушении целостности эпителиального слоя, с котором они контактируют. Дж. Сэйферт и Р. Леманн показали, что у мутантов по гену *crb*, характеризующимися нарушениями в ремодулировании эпителия, происходит преждевременная активация рецептора *tre 1* в КЗП, в результате чего запускается их собственная автономная программа миграции (Seifert, Lehmann, 2012).

Таким образом, соматическое окружение ПЗК может влиять на них как регуляторно, активируя миграцию с помощью сигнальных молекул, так и структурно, формируя субстрат для перемещения.

Учитывая эти данные, а также установленный нами характер экспрессии гена *Trl*, можно предположить, что GAGA-фактор влияет на мигра-

цию примордиальных клеток через контактирующие с ними соматические клетки. Известно, что мишенями белка являются не менее 250 генов. регулирующих широкий спектр клеточных процессов (van Steensel et al., 2003; Omelina et al., 2011). В частности, это гены, кодирующие факторы клеточной адгезии, межклеточных взаимодействий, цитоскелетные и цитоскелет-связывающие белки. Экспрессия некоторых из этих генов, вероятно, снижается на фоне мутаций $Trl^{R85}/Trl^{(ex)15}$ Trl^{R85}/Trl^{362} , у которых, по нашим данным, детектируется значительный недостаток продукта Trl. Изменения активности генов-мишеней GAGAфактора у *Trl* мутантов может приводить к дефектам формирования структуры эпителиального слоя, с которым взаимодействуют КЗП, и влиять на их программу миграции.

Работа поддержана Базовым бюджетным проектом VI.60.1.3. (№ гос. Регистрации 01201280327) и грантами РФФИ 13-04-01013 а, 14-0400929 а.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Омелина Е.С., Павлова Н.В., Огиенко А.А. и др. Для формирования дорзальных выростов хориона *Drosophila melanogaster* требуется белок GAGA // ДАН. 2011. Т. 436. № 5. С. 696—698.
- Огиенко А.А., Карагодин Д.А., Федорова С.А. и др. Влияние гипоморфной мутации гена *Trithorax-like* на оогенез *Drosophila melanogaster* // Онтогенез. 2006. Т. 37. № 3. С. 211—220.
- Огиенко А.А., Карагодин Д.А., Павлова Н.В. и др. Молекулярно-генетическая характеристика новой гипоморфной мутации гена *Trithorax—like* и анализ ее влияния на оогенез *Drosophila melanogaster* // Онтогенез, 2008. Т. 39. № 2. С. 134—142.
- Bayarmagnai B., Nicolay B.N., Islam A.B. et al. Drosophila GAGA factor is required for full activation of the dE2f1-Yki/Sd transcriptional program // Cell Cycle. 2012. V. 11. P. 4191–4202.
- Bhat K.M., Farkas G., Karch F. et al. The GAGA factor is required in the early *Drosophila* embryo not only for transcriptional regulation but also for nuclear division // Development. 1996. V. 122. P. 1113–1124.
- Dansereau D.A., Lasko P. The development of germline stem cells in *Drosophila* // Methods Mol. Biol. 2008. V. 450. P. 3–26.
- Dorogova N.V., Fedorova E.V., Bolobolova E.U. et al. GAGA protein is essential for male germ cell development in Drosophila // Genesis. 2014. V. 52. P. 738–751.
- Dos-Santos N., Rubin T., Chalvet F. et al. Drosophila retinal pigment cell death is regulated in a position-dependent manner by a cell memory gene // Int. J. Dev. Biol. 2008. V. 52. P. 21–31.
- Farkas G., Gausz J., Galloni M. et al. The Trithorax-like gene encodes the Drosophila GAGA factor // Nature. 1994. V. 371. P. 806–808.

- Granok H., Leibovitch B.A., Shaffer C.D. et al. Chromatin. Ga-ga over GAGA factor // Curr. Biol. 1995. V. 5. P. 238–241.
- *Jemc J.C.* Somatic gonadal cells: the supporting cast for the germline // Genesis. 2011. V. 49. P. 753–775.
- Karagodin D.A., Omelina E.S., Fedorova E.V. et al. Identification of functionally significant elements in the second intron of the *Drosophila melanogaster Trithorax-like* gene // Gene. 2013. V. 520. P. 178–184.
- Kunwar P.S., Starz-Gaiano M., Bainton R.J. et al. Tre1, a G protein-coupled receptor, directs transepithelial igration of *Drosophila* germ cells // PLoS Biol. 2003. V. 1. P. 372–384.
- Kunwar P.S., Sano H., Renault A.D. et al. Tre1 GPCR initiates germ cell transepithelial migration by regulating *Drosophila melanogaster* E-cadherin // J. Cell Biol. 2008. V. 183. P. 157–168.
- Lesch B.J., Page D.C. Genetics of germ cell development // Nat. Rev. Genet. 2012. V. 13. P. 781–794.
- *Li J., Xia F., Li W.X.* Coactivation of STAT and Ras is required for germ cell proliferation and invasive migration in *Drosophila* // Dev. Cell. 2003. V. 5. P. 787–798.
- Omelina E.S., Baricheva E.M., Oshchepkov D.Y. et al. Analysis and recognition of the GAGA transcription factor binding sites in *Drosophila* genes // Comput. Biol. Chem. 2011. V. 35. P. 363–370.
- *Poirié M., Niederer E, Steinmann-Zwicky M.* A sex-specific number of germ cells in embryonic gonads of *Drosophila //* Development. 1995. V. 121. P. 1867–1873.
- Richardson B.E., Lehmann R. Mechanisms guiding primordial germcell migration: strategies from different organisms // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2010. V. 11. P. 37–49.
- Santos A.C., Lehmann R. Germ cell specification and migration in *Drosophila* and beyond // Curr. Biol. 2004. V. 27. № 14. P. 578–589.
- Seifert J.R., Lehmann R. Drosophila primordial germ cell migration requires epithelial remodeling of the endoderm // Development. 2012. V. 139. P. 2101–2106.
- Sheng X.R., Posenau T., Gumulak-Smith J.J. et al. Jak-STAT regulation of male germline stem cell establishment during *Drosophila* embryogenesis // Dev. Biol. 2009. V. 334. P. 335–344.
- *Tarbashevich K.*, *Raz E.* The nuts and bolts of germ-cell migration // Curr. Opin. Cell Biol. 2010. V. 22. P. 715–721.
- van Steensel B., Delrow J., Bussemaker H.J. Genomewide analysis of *Drosophila* GAGA factor target genes reveals context-dependent DNA binding // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2003. V. 100. P. 2580–2585.
- Wilkins R.C., Lis J.T. DNA distortion and multimerization: novel functions of the glutamine-rich domain of GAGA factor // J. Mol. Biol. 1999. V. 285. P. 515–525.
- Wilson C., Pearson R.K., Bellen H.J. et al. P-element mediated enhancer detection: an efficient method for isolating and characterizing developmentally regulated genes in *Drosophila* // Genes and Development. 1989. V. 3. P. 1301–1313.

Role of GAGA Factor in Drosophila Primordial Germ Cell Migration and Gonad Development

N. V. Dorogova^a, A. S. Khrushcheva^b, E. V. Fedorova^a, A. A. Ogienko^a, and E. M. Baricheva^a

a Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, pr. Akad. Lavrent'eva 10, Novosibirsk, 630090 Russia
 b Novosibirsk State University, ul. Pirogova 2, Novosibirsk, 630090 Russia e-mail: dorogova@bionet.nsc.ru
 Received March 25, 2015; in final form, April 24, 2015

The GAGA protein of drosophila is a factor involved in epigenetic transcription regulation of a large gene group controlling developmental processes. In this paper, the role of GAGA factor in germ cell migration is demonstrated as well as its effect on the gonad development in drosophila embryogenesis. Mutations in the *Trl* gene, encoding GAGA factor, prematurely induces the active migration program and relocation of the primordial cells inward the embryo before the beginning of gastrulation. The germ cells that prematurely separated from the main group migrate ectopically, lose orientation, and stay out of gonad development. Expression pattern of the *Trl* gene suggests its activity in epithelial cells of the embryonic blastoderm, part of which contact primordial cells. Thus, GAGA factor influences migration of these cells in an indirect manner via their somatic environment.

Keywords: drosophila, Trithorax-like gene, germ cells, embryogenesis, gonads, cell migration