**Постепенная утрата функции специфического для развития конечностей энхансера гена *Shh* в процессе эволюции змей**

Аннотация

Эволюция формы тела тесно связана с изменениями в регуляторных последовательностях, однако основные молекулярные события, которые играют роль в формировании конечностей у позвоночных остаются неясными. Одну из главных ролей в процессе развития конечностей играет регуляторная последовательность зоны поляризационной активности (Zone of polarizing activity regulatory sequence - ZRS), которая является специфическим для конечностей энхансером гена *Shh*. В процессе эмбрионального развития данный энхансер активен в мезенхиме зачатка задних конечностей. Поскольку даже однонуклеотидные мутации негативно сказываются на развитии конечностей, приводя к образованию различных аномалий, таких как преаксиальная полидактилия, неудивительно, что среди большого числа позвоночных наблюдается экстремально высокий консерватизм последовательности ZRS.

В представленной работе авторы продемонстрировали потерю функциональности змеиного ZRS. Используя систему CRISPR/Cas9, они заменили последовательность ZRS у мышей на аналог человека, рыбы и змеи. Замена мышиной последовательности ZRS в первых двух случаях приводила к появлению мышей с нормально развитыми конечностями, что лишний раз показывало высокий консерватизм последовательности, сохраняющийся даже у филогенетически далеких видов. Однако замена на змеиный ZRS вызывала тяжелую редукцию конечностей у мышей. Дальнейшие эксперименты выявили, что искусственное восстановление единственного сайта связывания транскрипционного фактора обеспечивает восстановление функции регулятора и приводит к появлению мышей с нормально развитыми конечностями.

Данная работа проливает свет на процесс постепенной потери функции ZRS в течение эволюции змей. Кроме того, авторы продемонстрировали элегантный путь применения современных технологий редактирования генома для изучения различных фенотипических особенностей организмов и эволюционных изменений с ними связанных.

**По статье:**

Kvon E.Z., Kamneva O.K., Melo U.S., Barozzi I., Osterwalder M., Mannion B.J., Tissieres V., Pickle C.S., Plajzer-Frick I., Lee E.A., Kato M., Garvin T.H., Akiyama J.A., Afzal V., Lopez-Rios J., Rubin E.M., Dickel D.E., Pennacchio L.A., Visel A. Progressive loss of function in a limb enhancer during snake evolution // Cell. 2016. doi.org/10.1016/j.cell.2016.09.028