**The origin of embryonic and fetal myoblasts: a role of Pax3 and Pax7**

**/ Genes & Development. – 23. – p. 902-905.**

Graziella Messina and Giulio Cossu, 1 Division of Regenerative Medicine, San Raffaele Scientific Institute, Milan 20132, Italy; Department of Biology, University of Milan

**Происхождение эмбриональных и фетальных миобластов: роль Pax3 и Pax7**

**/ Гены и развитие. – 23. – с. 902-905**

Грациелла Мессина и Джулио Коссу, 1 Отдел регенеративной медицины, Научно-исследовательский институт Сан Раффаэле, Милан 20132 Италия, Кафедра биологии, Миланский Университет

|  |  |
| --- | --- |
| **Оригинальный текст** | **Перевод** |
| Skeletal muscle is a heterogeneous tissue composed of individual muscle fibers, diversified in size, shape, and contractile protein content, to fulfill the different functional needs of the vertebrate body. This heterogeneity derives from and depends at least in part on distinct classes of myogenic progenitors; i.e., embryonic and fetal myoblasts and satellite cells whose origin and lineage relationship have been elusive so far. Skeletal muscle fibers are formed throughout the vertebrate life span, during either development or regeneration; however, morphogenesis occurs during prenatal development in successive, distinct though overlapping steps involving different types of myoblasts: embryonic myoblasts, fetal myoblasts, and satellite cells. While the primary myotome—composed of differentiated, mononucleated myocytes—forms in a Pax3/7- independent way (Gros et al. 2005; Relaix et al. 2005), fusion into multinucleate muscle fibers begins at around embryonic day 11 (E11) in the mouse and characterizes ‘‘embryonic’’ or primary myogenesis necessary to establish the basic muscle pattern. It is still unknown whether myotomal cells are later incorporated into primary fibers. Fetal myogenesis is characterized by growth and maturation of each muscle anlagen and by the onset of innervation. This second wave of myogenesis (also called secondary myogenesis) takes place between E14.5 and E17.5 (in the mouse) and involves the fusion of fetal myoblasts either with each other to form secondary fibers (initially smaller and surrounding primary fibers) or with primary fibers. At the end of this phase, newly formed basal lamina surrounds each individual fiber, and now satellite cells can be morphologically identified as mononucleated cells lying between the basal lamina and the myofiber plasma membrane. These adult myoblasts are responsible for postnatal growth and regeneration of the muscle fiber. Myoblasts were initially identified and classified based on their morphology, response to extrinsic signaling molecules, and drug sensitivity, and the expression of different isoforms of myosin heavy chains (MyHC) and muscle enzymes. More recently, a genome-wide expression analysis carried out on purified embryonic and fetal myoblasts (Biressi et al. 2007) identified many differentially expressed genes, clearly revealing that embryonic and fetal myoblasts are intrinsically different populations of myoblasts with distinct genetic programs. **The role of Pax3 and Pax7 in myogenesis** In the last 10 years, research on muscle progenitors has focused on the two closely related paired domain homeobox transcription factors: Pax3 and Pax7. Their role in different aspects of myogenesis has been widely studied: Pax3 is required for myogenic specification upstream of MyoD (Tajbakhsh et al. 1997), somite segmentation, dermomyotome formation (Tajbakhsh and Buckingham 2000; Schubert et al. 2001; Relaix et al. 2004), limb musculature development (Franz 1993; Bober et al. 1994; Goulding et al. 1994; Relaix et al. 2004), and MyoD and Myf5 expression (Maroto et al. 1997; Bajard et al. 2006), whereas Pax7 is necessary for the maintenance of adult satellite cells (Seale et al. 2000; Oustanina et al. 2004; Relaix et al. 2006). Moreover, the continued growth of muscles that occurs during prenatal and postnatal life has been attributed recently to a population of muscle progenitors already present at the embryonic stage (Gros et al. 2005; Kassar-Duchossoy et al. 2005; Relaix et al. 2005; Schienda et al. 2006). These skeletal muscle progenitor cells arise in the central part of the dermomyotome, coexpress Pax3 and Pax7, can differentiate into skeletal muscle fibers during embryogenesis, and are present as a reserve cell population within the growing muscle mass during prenatal and postnatal life. In the Pax3/Pax7 double knockout mice, only the primary myotome forms, while all the subsequent phases of myogenesis are compromised; it has therefore been proposed that all the cells of the myogenic lineage may derive from this Pax3/Pax7-positive population of myogenic progenitors. The fate of the Pax3+ cells was followed by using Pax3GFPmice in which the GFP is initially expressed in Pax3-expressing cells; however, because of its stability, GFP expression continues beyond the transient expression of the Pax3 gene product (Relaix et al. 2005). In conclusion, it appears that Pax3 and Pax7 have partially overlapping and partially unique functions in myogenic progenitors; they are both down-regulated during myogenic differentiation, following myogenic regulatory factor (MRF) expression. Despite this abundant information, the specific role that Pax3 and Pax7 play in the specification of embryonic, fetal, and adult myoblasts remained to be investigated.  | Скелетная мышца - это гетерогенная ткань, состоящая из отдельных мышечных волокон, различных по размеру, форме и содержанию сократительного белка для удовлетворения различных функциональных потребностей тела позвоночных. Эта гетерогенность вытекает из и по крайней мере частично зависит от отдельных классов миогенных клеток-предшественников; например, эмбриональных и фетальных миобластов и сателлитных клеток, происхождение которых и родственные связи были до последнего времени не выяснены. Волокна скелетной мышцы формируются на протяжении всей жизни позвоночного, в процессе развития или восстановления; однако, морфогенез происходит в процессе антенатального развития в ходе последовательных, отчетливо выраженных, пусть даже и перекры-вающихся стадий, включающих различные типы миобластов: эмбриональные миобласты, фетальные миобласты и сателлитные клетки. Хотя первичный миотом----состоящий из дифференцированных, мононуклеарных миоцитов---формируется независимым от Pax3/Pax7 способом (Грос и др. 2005; Рэле и др. 2005), слияние в многоядерные мышечные волокна начинается около 11-го дня развития эмбриона (Е11) у мыши и характеризует «эмбриональный» или первичный миогенез, необходимый для установления основного мышечного паттерна. Все еще неизвестно, встраиваются ли позже клетки миотома в первичные волокна. Фетальный миогенез характеризуется ростом и созреванием бластемы каждой мышцы и началом иннервации. Эта вторая волна миогенеза (также называемая вторичный миогенез) происходит между E14.5 и E17.5 (у мыши) и включает слияние фетальных миобластов либо друг с другом для формирования вторичных волокон (изначально меньшего размера и окружающих первичных волокон), либо с первичными волокнами. В конце этой фазы только что образованная базальная пластинка окружает каждое отдельное волокно и теперь сателлитные клетки могут быть морфологически идентифицированы как мононуклеарные клетки, находящиеся между базальной пластинкой и цитоплазматической мембраной мышечного волокна. Эти взрослые миобласты отвечают за постнатальный рост и регенерацию мышечного волокна. Миобласты бы первоначально идентифицированы и классифицированы на основании их морфологии, реакции на внешние сигнальные молекулы, чувствительности к лекарственным препаратам и экспрессии различных изоформ тяжелых цепей миозина ((MyHC) и мышечных ферментов. Совсем недавно в ходе полногеномного анализа экспрессии генов, проведенного на очищенных эмбриональных и фетальных миобластах (Биресси и др. 2007), были идентифицированы многие дифференциально экспрессированные гены, четко показав, что эмбриональные и фетальные миобласты являются разными по своей природе популяциями миобластов с различными генетическими программами. **Роль генов Pax3 и Pax7 в миогенезе** За последние 10 лет исследования мышечных клеток-предшественников были сосредоточены на двух близкородственных транскрипционных факторах доменов гомеобокса и парного бокса: Pax3 и Pax7. Их роль в различных аспектах формировании скелетной мышечной ткани широко изучалась: Pax3 требуется для миогенной спецификации MyoD выше по ходу транскрипции (Тайбахш и др., 1997), сегрегации сомита, формировании дермамиотома (Тайбахш и Бэкингем 2000; Шуберт и др. 2001; Рэле и др. 2004), развития мускулатуры конечностей (Франц 1993; Бобер и др. 1994; Гоулдинг и др. 1994; Релэ и др. 2004) и экспрессии MyoD и Myf5 (Марото и др. 1997; Баяр и др. 2006). В то время, как Pax7 является необходимым для поддержки сателлитных клеток взрослого организма (Сэйле и др. 2000; Устанина и др. 2004; Рэле и др. 2006). К тому же, продолжающийся рост мышц, который происходит в антенатальном и постнатальном периодах жизни, недавно был объяснен наличием популяции мышечных клеток-предшественников, уже присутствующих на эмбриональной стадии (Грос и др. 2005; Кассар-Дучоссой и др. 2005; Рэле и др. 2005; Шиенда и др. 2006). Эти клетки-предшественники скелетной мышцы появляются в центральной части дермамиотома, совместно экспрессируют Pax3 и Pax7, могут видоизменяться в волокна скелетной мышцы в ходе эмбриогенеза и присутствуют в качестве популяции резервных клеток в растущей мышечной массе в антенатальном и постнатальном периодах жизни. При двойном нокауте генов Pax3/Pax7 у мышей, образуются только первичные формы миомера, наряду с тем, что все последующие фазы миогенеза нарушаются; таким образом было высказано предположение, что все клетки миогенной линии могут возникать из этой позитивной популяции Pax3/Pax7 миогенных клеток-предшественников. Направление развития клеток Pax3+ отслеживалось с помощью мышей с Pax3GFP, у которых GFP (зеленый флуоресцентный белок) первоначально экспрессируется в клетках, экспрессирующих Pax3; однако, из-за его стабильности, экспрессия GFP продолжается за пределами временной экспрессии продукта гена Pax3 (Рэле и др. 2005). В заключение, по-видимому Pax3 и Pax7 частично перекрываются и частично имеют уникальные функции в миогенных прогениторных клетках; экспрессия обоих генов снижается в процессе миогенной дифференцировки после экспрессии миогенных регуляторных факторов (MRF). Несмотря на эти многочисленные представленные сведения специфическую роль, которую Pax3 и Pax7 играют в спецификации эмбриональных, фетальных и взрослых миобластов, предстоит изучить. ,  |