

---

**КЛАССИЧЕСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТСКИЙ УЧЕБНИК**

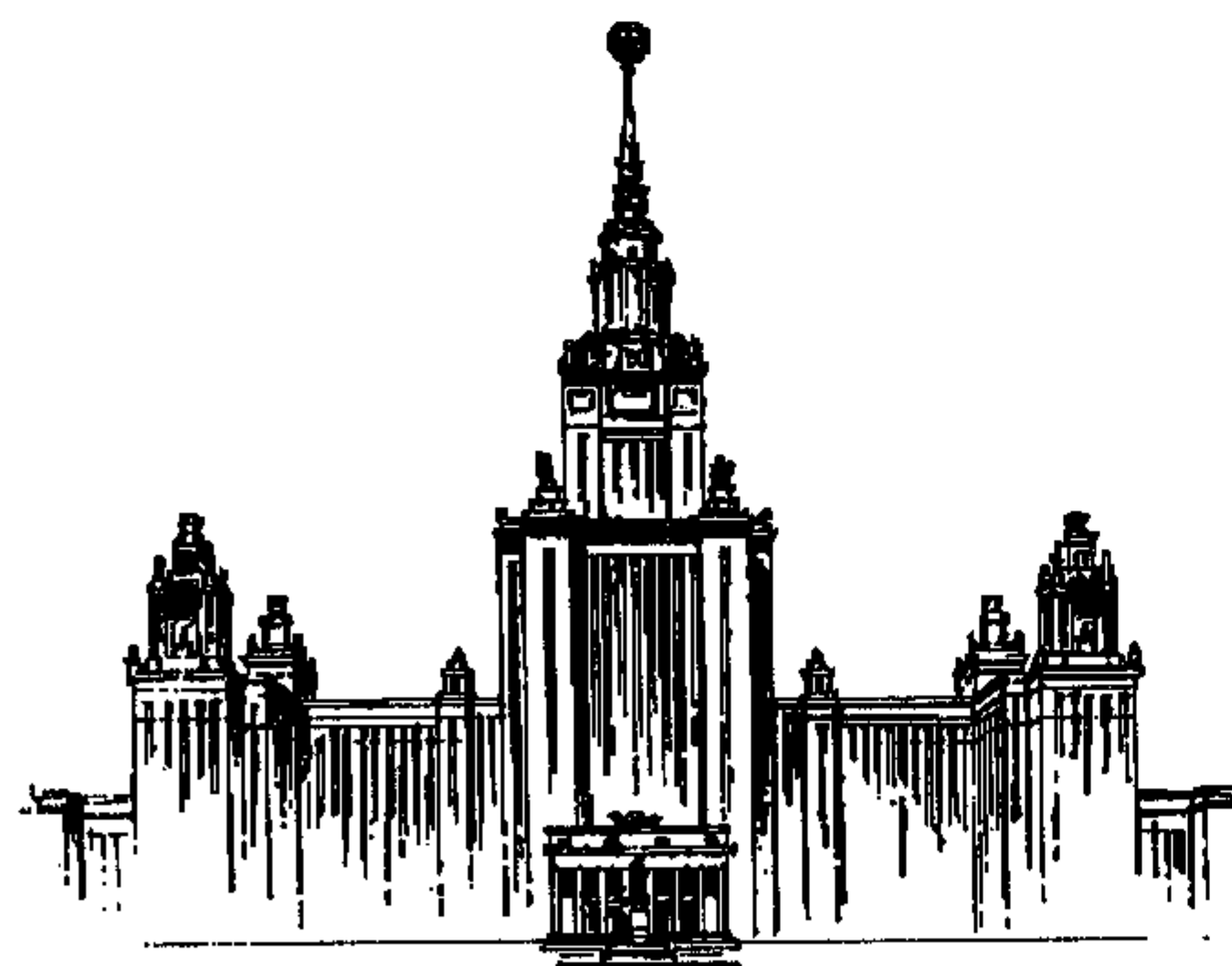
---

**Редакционный совет серии**

Председатель совета  
ректор Московского университета  
В.А. Садовничий

**Члены совета:**

Виханский О.С., Голиченков А.К., Гусев М.В.,  
Добренев В.И., Донцов А.И., Засурский Я.Н.,  
Зинченко Ю.П. (ответственный секретарь),  
Камзолов А.И. (ответственный секретарь),  
Карпов С.П., Касимов Н.С., Колесов В.П.,  
Лободанов А.П., Лунин В.В., Лупанов О.Б.,  
Мейер М.С., Миронов В.В. (заместитель председателя),  
Михалев А.В., Моисеев Е.И., Пушаровский Д.Ю.,  
Раевская О.В., Ремнева М.А., Розов Н.Х.,  
Салецкий А.М. (заместитель председателя), Сурин А.В.,  
Тер-Минасова С.Г., Ткачук В.А., Третьяков Ю.Д., Трухин В.И.,  
Трофимов В.Т. (заместитель председателя), Шоба С.А.



Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

---

А.В. Белоусов

**ОСНОВЫ  
ОБЩЕЙ  
ЭМБРИОЛОГИИ**

3-е издание, переработанное и дополненное

---

*Рекомендовано Министерством образования Российской Федерации  
в качестве учебника для студентов высших учебных заведений,  
обучающихся по направлению и специальности  
«Биология»*

---



ИЗДАТЕЛЬСТВО  
МОСКОВСКОГО  
УНИВЕРСИТЕТА

МОСКВА  
2005

ИЗДАТЕЛЬСТВО  
"НАУКА"

УДК 591.3  
ББК 28.03  
Б43

34  
E-425

*Печатается  
по решению Ученого совета  
Московского университета*

Рецензенты:  
академик РАН *В.Н. Ярыгин*,  
доктор биологических наук, профессор *Н.Д. Озернюк*

Научная библиотека МГУ



**34003062**

**Белоусов Л.В.**

Основы общей эмбриологии : учебник / Л.В. Белоусов. – 3-е изд., переработ. и доп. – М. : Изд-во Моск. ун-та : Наука, 2005. – 368 с. : ил. – (Классический университетский учебник). – ISBN 5-211-04965-9. – ISBN 5-02-035314-0.

В учебнике излагаются с учетом новейших данных основные разделы эмбриологии (биологии развития): развитие половых клеток, оплодотворение, дробление, процессы гаструляции и нейруляции, развитие различных классов позвоночных животных, основные закономерности органогенезов, дифференцировка клеток и процессы роста. Описание процессов клеточного и надклеточного уровня сочетается с подробным рассмотрением молекулярно-генетических механизмов развития, особенно применительно к эмбриональным индукциям и клеточной дифференцировке. Отдельные главы посвящены краткому изложению основ теории самоорганизации и сравнительно-эволюционной эмбриологии. В качестве дополнения для желающих более глубоко вникнуть в проблемы современной эмбриологии дается сборник задач.

Для студентов биологических специальностей вузов, аспирантов и научных работников в области биологии развития и биологии клетки.

ISBN 5-211-04965-9 © Белоусов Л.В., 2005  
ISBN 5-02-035314-0 © Издательство Московского университета, 2005  
© МГУ им. М.В. Ломоносова, художественное оформление, 2005

34.003.062

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Уважаемый читатель!

Вы открыли одну из замечательных книг, изданных в серии «Классический университетский учебник», посвященной 250-летию Московского университета. Серия включает свыше 150 учебников и учебных пособий, рекомендованных к изданию Учеными советами факультетов, редакционным советом серии и издаваемых к юбилею по решению Ученого совета МГУ.

Московский университет всегда славился своими профессорами и преподавателями, воспитавшими не одно поколение студентов, впоследствии внесших заметный вклад в развитие нашей страны, составивших гордость отечественной и мировой науки, культуры и образования.

Высокий уровень образования, которое дает Московский университет, в первую очередь обеспечивается высоким уровнем написанных выдающимися учеными и педагогами учебников и учебных пособий, в которых сочетаются как глубина, так и доступность излагаемого материала. В этих книгах аккумулируется бесценный опыт методики и методологии преподавания, который становится достоянием не только Московского университета, но и других университетов России и всего мира.

Издание серии «Классический университетский учебник» наглядно демонстрирует тот вклад, который вносит Московский университет в классическое университетское образование в нашей стране и, несомненно, служит его развитию.

Решение этой благородной задачи было бы невозможным без активной помощи со стороны издательств, принявших участие в издании книг серии «Классический университетский учебник». Мы расцениваем это как поддержку ими позиции, которую занимает Московский университет в вопросах науки и образования. Это служит также свидетельством того, что 250-летний юбилей Московского университета — выдающееся событие в жизни всей нашей страны, мирового образовательного сообщества.

Ректор Московского университета  
академик РАН, профессор

*В.А. Садовничий*

*В. Садовничий*

Данный учебник является переизданием книги «Основы общей эмбриологии» (вышла в 1993 г. в изд-ве МГУ). За более чем десятилетний срок, прошедший со времени ее написания, в эмбриологии и смежных с ней биологических дисциплинах было накоплено много важных фактов, которые нельзя было не отразить в учебном пособии университетского уровня. Большинство из них относится к молекулярно-генетическим аспектам развития, но и в более «классических» разделах эмбриологии (морфогенетические движения, «карты» зачатков и т.п.) произошли сдвиги, которые невозможно игнорировать. Можно даже сказать, что изменился весь облик нашей науки, насчитывающей более чем тысячелетнюю историю. В связи с этим перед автором встал ряд трудностей, о которых он хотел бы сообщить тем, кто будет пользоваться данным учебником.

Главная трудность связана с тем, что в мировой учебной литературе возник глубокий разрыв между учебниками по классической эмбриологии и более современной ее версии, обычно называемой «биологией развития» (*developmental biology*). Первые (адресованные по крайней мере в университетах США преимущественно студентам-медикам), приближаются к классическим российским стандартам. В них весьма подробно описывается морфология нормального развития, но по экспериментальной эмбриологии даются лишь отдельные сведения и почти полностью отсутствуют молекулярно-генетические разделы. Примером такого учебника является книга Б.М. Карлсона (Carlson, 1988, см. список литературы на с. 9), к сожалению, уже устаревшая.

Учебники по биологии развития, напротив, делают молекулярно-генетический аспект центральным, а морфологию развития — скорее его придатком. Такой

подход также, разумеется, правомочен, и образцом его является многократно переиздаваемая книга С.Ф. Гилберта (Gilbert, 2003), русский перевод которой сделан с уже устаревшего издания.

Я не имел возможности да и не стремился следовать ни одному из этих образцов: не имел возможности, поскольку, согласно учебным планам российских университетов, эмбриология и биология развития рассматриваются как синонимы, относящиеся к одному и тому же предмету преподавания; не стремился — поскольку в душе поддерживаю именно такой подход.

Расщепление единой науки о развитии на почти не связанные между собой морфологическое и молекулярно-генетическое направления есть, надо надеяться, временное явление. Весь смысл биологии развития (эмбриологии) в том и состоит, чтобы выявлять и описывать взаимосвязи между разными уровнями организации — молекулярным, клеточным, надклеточным, уровнем целого организма. Хотя такие связи лишь только начинают изучаться, их первостепенная важность очевидна. С одной стороны, движущие силы процессов клеточного и надклеточного уровней связаны с молекулярными и надмолекулярными процессами. С другой стороны, процессы верхних уровней организации оказывают мощное регулирующее влияние на нижние уровни. Это и заставляет стремиться к тому, чтобы и молекулярно-генетические, и морфологические разделы эмбриологии были сведены в единый учебник.

Автор далеко не уверен в том, что это ему в должной мере удалось. Одно из главных объективных препятствий к такому синтезу — недостаточная разработанность представлений о регуляционных взаимодействиях между разными уровнями организации. Как и раньше, главные свои надежды в этой области автор возлагает на *теорию самоорганизации*. Хотя формально она относится к физико-математическим наукам, без знания ее элементарных основ настоящее понимание процессов развития организмов невозможно. Именно такие элементарные и биологически ориентированные основы этой теории излагаются в главе 11. Вместе с тем по отношению к минимальной учебной программе по эмбриологии-биологии развития эту главу следует считать факультативной. То же самое относится к сборнику задач, который в качестве дополнения включен в учебник. Задачи адресуются лишь тем, кто хотел бы более глубоко вникнуть в некоторые проблемы современной эмбриологии; они должны показать, что наша наука — не застывший набор сведений, а живой, развивающийся организм.



Следующая трудность, с которой автору пришлось столкнуться, — это почти полное отсутствие в русской учебной литературе современных пособий по молекулярной биологии как таковой и по молекулярной биологии клетки. Поскольку без хотя бы элементарных познаний в этих областях эмбриологию на современном уровне излагать невозможно, автору пришлось выполнять совершенно несвойственную эмбриологу задачу краткого изложения соответствующих сведений. Вряд ли надо говорить, что сведения о молекулярных процессах, приводимые в этой книге, никоим образом не могут заменить специальных учебных пособий.

Общая структура учебника (название и тематика глав) не изменилась по сравнению с предыдущим изданием, но все без исключения главы (особенно главы 1, 5, 6, 7 и 9) существенно переработаны и дополнены.

Согласно установившейся традиции в списках литературы, приводимых в конце каждой из глав, указываются только монографии на русском языке. Большинство из них, к сожалению, устарели (хотя приводимые в них данные сохраняют научную значимость и достоверность). В поисках наиболее новых сведений следует обращаться к более новым учебным изданиям, приведенным в конце предисловия.

За время, прошедшее после предыдущего издания этого учебника, я получил целый ряд замечаний от преподавателей эмбриологии и других специалистов, которые по возможности постарался учесть. Особо благодарю профессора В.А. Гвоздева за критическое прочтение раздела, посвященного генетической регуляции развития, и сделанные им ценные замечания; профессора А.К. Харриса (США, Университет Северной Каролины) — за любезное разрешение воспользоваться некоторыми из его учебно-методических разработок; доктора биологических наук В.Г. Черданцева — за полезные обсуждения. Большинство задач, предложенных в конце книги, были решены (и соответственно проверены их условия) студентом биологического факультета МГУ И. Володяевым.

Вся моя научная и учебная работа, связанная с кафедрой эмбриологии МГУ, была бы невозможна без прекрасной творческой атмосферы и конструктивного дружелюбия, вот уже многие годы царящего в этом небольшом коллективе. Я хотел бы выразить за это признательность заведующему кафедрой профессору В.А. Голиченкову и всем моим коллегам.

## НОВЕЙШАЯ УЧЕБНАЯ ЛИТЕРАТУРА НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ ПО ЭМБРИОЛОГИИ И СМЕЖНЫМ ДИСЦИПЛИНАМ:

*Голиченков В.А., Иванов Е.А., Никерясова К.Н.* Эмбриология. — М.: Изд-во «Academia», 2004.

*Голиченков, В. А., Семенова М.Л.* (ред.) Практикум по эмбриологии. — М.: Изд-во «Academia», 2004.

*Дондуа А.К.* Биология развития. Т. 1, 2. — СПб.: Изд-во СПбГУ, 2004, 2005.

*Корочкин Л.И.* Биология индивидуального развития (генетический аспект). — М.: Изд-во МГУ, 2002.

*Ченцов Ю.С.* Введение в клеточную биологию. — М.: ИКЦ «Академкнига», 2004.

## УЧЕБНАЯ ЛИТЕРАТУРА НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

*Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff V., Roberts K., Walter P.* Molecular Biology of the Cell. Garland Science, Taylor and Francis Group, 2002.

*Carlson B.M.* Patterns Foundations of Embryology. 5<sup>th</sup> ed. / McGraw-Hill Publ. Co: N. Y. etc. 1988.

*Gilbert S.F.* Developmental Biology. 7<sup>th</sup> ed. Sinauer Associates, Inc. Sunderland, 2003.



## ПРЕДМЕТ И ИСТОРИЯ ЭМБРИОЛОГИИ

**Предмет эмбриологии. — Методологические основы эмбриологии: редукционизм и целостные подходы. — Связь эмбриологии с другими биологическими дисциплинами. Что из них надо знать для полноценного усвоения данного курса? — История эмбриологии: Античная эмбриология; Эмбриология Нового времени; От Вольфа до Бэра; Эволюционная эмбриология; Механика развития. — Современная эмбриология. — Прикладное значение эмбриологии**

### Предмет эмбриологии

Слово «эмбриология» произошло от греческих слов *em bryo* — в оболочках. Этим хотели сказать, что эмбриология исследует те стадии развития организма, которые проходят до вылупления организма из яйцевых оболочек. Иными словами, эмбриология первоначально рассматривалась как наука о зародышах.

Но сегодня такое определение уже не охватывает полностью предмет эмбриологии. Ее интересуют все процессы, слагающие развитие особи, когда бы они ни происходили — до вылупления зародыша или позже, в постэмбриональный период. К постэмбриональным процессам развития относятся рост, метаморфоз, явления бесполого размножения и регенерации. Даже стационарное, неизменное состояние взрослого организма — это тоже в известном смысле процесс развития, так как оно обеспечивается благодаря непрерывному обновлению клеток и тканей. Поэтому можно сказать, что в предмет эмбриологии входит весь *онтогенез*, т.е. индивидуальное развитие особи.

Однако определение предмета эмбриологии еще недостаточно выявляет ее специфические отличия от других биологических дисциплин. Понятно, например, что в ходе эмбрионального и постэмбрионального развития протекают разнообразные биохимические превращения, физиологические процессы, гистологические перестройки. Все они служат предметом рассмотрения соответствующих дисциплин.

Чем же отличается от них эмбриология и оправдано ли ее существование в качестве самостоятельной науки? Главное отличие эмбриологии от физиологии, биохимии, цитологии и других биологических дисциплин состоит в том, что последние изучают

либо статические, относительно неизменные структуры, либо обратимые, циклические процессы; основное же свойство эмбриональных процессов — их необратимость. Поэтому из биологических дисциплин ближе всего к эмбриологии стоит теория эволюции.

Различие между обратимыми и необратимыми процессами очень глубоко: оно относится не только к биологии, но и к естествознанию в целом. Подходы к изучению обратимых процессов основаны на принципах физической механики, заложенных Галилеем и Ньютоном. Обратимые процессы характеризуются прежде всего внутренней неизменностью, сохранением некоторых инвариантных величин (энергии, импульса и т.п.). Для них характерна однозначная зависимость между причиной и следствием. Ничего поистине нового, что не было вложено в начальные условия, по ходу идеального обратимого процесса возникнуть не может.

Совершенно иной характер носят необратимые процессы, которые впервые начали изучаться классической термодинамикой в XIX в. Здесь ход процесса не выводим полностью из начальных условий, и по его ходу может возникать нечто совершенно новое. В необратимых процессах детерминированность (необходимость) тесно переплетена со случайностью, непредсказуемостью. Будущее при необратимом процессе не определяется полностью настоящим и прошлым.

До недавнего времени господствовало убеждение, что необратимые процессы могут быть только деструктивными, что они непременно переводят более организованные и гетерогенные состояния в более хаотичные и однородные. С этой точки зрения биологические необратимые процессы казались непонятными и могли рассматриваться лишь как странные исключения на общем фоне природных явлений.

В последнее время, однако, научные воззрения в этой области коренным образом изменились. Благодаря объединению ряда разделов математики, теоретической физики и некоторых других научных направлений возникла особая синтетическая область знания — теория самоорганизации, или синергетика. Одно из основных исходных положений синергетики состоит в том, что при достаточном удалении от состояния термодинамического равновесия с окружающей средой в ходе необратимых процессов организация системы может самоусложняться, сохраняя или даже увеличивая макроскопический порядок. При этом могут возникать новые, ранее ни в какой форме не существовавшие структуры.

В свете синергетики такие конструктивные необратимые биологические процессы, как эмбриональное развитие и эволюция организмов, должны рассматриваться не как исключения, а как естественные следствия общих природных законов.

Из всего сказанного следует, что эмбриология имеет не только общебиологическое, но и более широкое, общенаучное значение. Действительно, эмбриогенез (наряду с эволюцией, которая собственно на его изменениях и основана) — наиболее конструктивный из всех природных необратимых процессов, он ведет к образованию самых сложных и совершенных природных систем. Причем столь сложная организация возникает исключительно или почти исключительно за счет внутренних факторов, почти не требуя внешних источников информации или управления. Как это возможно? Почему в ходе развития одна стадия закономерно сменяется другой, один сложный набор структур — другим, еще более сложным? Примерно так можно сформулировать основной вопрос эмбриологии. До сих пор мы не имеем на него полного ответа. Соответственно отсутствует общее объяснение, общая теория развития организмов. Но наши фактические знания о процессах развития очень велики, и они умножаются с каждым годом. Именно фактам, относящимся к явлениям развития, и посвящен в основном этот учебник. Вместе с тем мы будем рассматривать и теоретические концепции, имеющие отношение к объяснению развития, а в конце книги (гл. 11) рассмотрим возможности приложения к явлениям развития организмов теории самоорганизации.

Прежде всего дадим приблизительную классификацию процессов развития. В первом приближении их можно разделить на три категории: *формообразование (морфогенез)*, *клеточная дифференцировка* (дифференциация, цитодифференцировка), *рост*. Дадим их краткие характеристики.

**Формообразование (морфогенез)** — это процесс образования новых форм и структур из отдельных клеток и клеточных коллективов (пластов и трехмерных клеточных скоплений). Морфогенез осуществляется главным образом за счет согласованных движений и изменений формы клеток. В основе этих морфогенетических процессов лежат молекулярные превращения и движения надмолекулярных комплексов, относящихся главным образом к плазматическим мембранам клеток и элементам клеточного скелета (цитоскелета).

**Клеточная дифференцировка** — процесс, в результате которого клетки зародыша приобретают стойкие и, как правило, необра-

тимые различия между собой, основанные на способности к преимущественному синтезу специфических белков. При дифференцировке клеток изменяется не только их химический состав, но и внутренняя (субмикроскопическая) структура. Дифференцировка клеток всегда связана с перестройками по крайней мере одного из звеньев основной цепи регуляции белкового синтеза: ДНК — информационная (м-) РНК — белок. Механизмы и регулирующие факторы дифференцировки рассматриваются в гл. 9.

**Процессы роста** — увеличение массы и размеров тела организма — характерны в основном для постэмбрионального периода. Несмотря на свою кажущуюся простоту, процессы роста (как и состояние отсутствия роста — гомеостаз) сложным образом регулируются, и нарушение этой регуляции ведет к серьезным патологическим изменениям. Данные вопросы рассматриваются в гл. 10.

### Методологические основы эмбриологии: редукционизм и целостные подходы

Чтобы понять эмбриологию достаточно глубоко, необходимо иметь представление о некоторых основных методологических приемах, используемых естественными науками для познания окружающего мира. Одним из наиболее употребительных приемов является так называемый *редукционизм*. Его основная идея состоит в том, что познание мира равносильно его расчленению на все более мелкие элементы. Приверженцы этого подхода считают, что в конце концов можно выявить один за другим все элементы, из которых состоит данное природное явление, и тогда оно будет полностью познано. Редукционизм исходит из философской идеи «однозначного детерминизма», впервые высказанной в ясной форме французским математиком П. Лапласом еще в XVIII в. Согласно этой идее весь мир может быть расчленен на конечное число дискретных событий — причин и следствий, причем каждая причина может порождать не более чем одно следствие. В таком случае задачей редукционизма является составление возможно более полного перечня событий-причин.

Методология редукционизма играла и продолжает играть большую роль в естественных науках и особенно в биологии, способствуя накоплению обширных знаний о событиях микроскопических и субмикроскопических уровней (вплоть до молекулярного). Однако в наше время однозначный детерминизм уже не может считаться универсальным научным мировоззрением —



в природе обнаружены явления, которые ему не подчиняются (см. гл. 11). Соответственно и редуccionизм не может рассматриваться как единственно возможный научный подход. Особенно это относится к эмбриологии, где основные вопросы, связанные с формированием пространственной организации целого зародыша, принципиально не могут быть решены в рамках редуccionизма. Как мы увидим из исторического обзора, наиболее проницательные эмбриологи уже давно понимали: не только элементы определяют поведение целого, но и наоборот — целое может определять поведение его частей (подробнее об этом в гл. 6). Они стремились развивать анти-редуccionистические, целостные подходы. В настоящее время такие подходы наиболее успешно развиваются в рамках *теории самоорганизации* (см. гл. 11).

### Связь эмбриологии с другими биологическими дисциплинами.

#### Что из них надо знать для полноценного усвоения данного курса?

Эмбриология так или иначе связана практически со всеми отраслями биологии. Однако наиболее важны ее связи с зоологией, теорией эволюции, генетикой, молекулярной биологией и цитологией (биологией клетки).

На ранних этапах своего развития эмбриология считалась не более чем разделом *зоологии*. И в наше время одна из важнейших частей нашей науки — так называемая *сравнительная эмбриология* — неразрывно связана с зоологией. Наиболее крупные зоологические таксоны, как, например, Первично- и Вторичноротые животные, характеризуются в первую очередь эмбриологическими критериями. В связи с этим для сознательного усвоения курса эмбриологии необходимо иметь ясное представление об основах систематики и морфологии основных групп как беспозвоночных, так и позвоночных животных.

Не менее близки связи эмбриологии с *теорией эволюции*. Как мы увидим из исторического обзора, взаимоотношения этих двух отраслей знания были нередко драматическими: при зарождении эволюционных представлений эмбриология стала одной из их опор, но это привело к тому, что ее собственные проблемы отодвинулись на задний план — эмбриология на время стала не более чем «служанкой» теории эволюции. Лишь позже был достигнут разумный баланс между обеими отраслями знания. С одной стороны, признается, что без глубокого знания закономерностей индивидуального развития (онтогенеза) нельзя понять развитие

историческое (филогенез). С другой стороны, знание основных закономерностей эволюции, а также палеонтологической летописи очень полезно для понимания механизмов самого онтогенеза. Эти вопросы рассматриваются в гл. 12.

Особо хотелось бы остановиться на взаимоотношениях эмбриологии и *генетики*. По сути дела обе эти дисциплины изучают разные стороны одного и того же явления — наследственности, если понимать последнюю не только как *хранение и передачу* наследственных свойств, но и как их *осуществление* в ходе онтогенеза. Тогда можно сказать, что генетика занимается первой частью проблемы наследственности, а эмбриология — второй. Тем не менее отношения обеих наук тоже нередко омрачались взаимным непониманием. Во многом это связано с историческими факторами. Эмбриология, как уже говорилось, выросла из классической зоологии и усвоила присущий зоологии целостный подход к организму. С другой стороны, генетика — наука достаточно молодая (она возникла на рубеже XIX–XX вв.), сразу же пошедшая по пути редуccionизма (отысканию элементарных единиц наследственности). Лишь сравнительно недавно было признано, что ни один из этих подходов не исключает другого и между ними возможно плодотворное взаимодействие. Тем не менее полный их синтез еще не достигнут. Проблема продуктивного синтеза эмбриологии и генетики обсуждается в гл. 9, а та же проблема в терминах теории самоорганизации — в гл. 11.

Связи современной эмбриологии с *молекулярной биологией* возникли сразу же после зарождения последней (середина XX в.) и с тех пор только укреплялись. Особенно ясно это проявляется в подходе к проблеме клеточной дифференцировки — одной из центральных проблем обеих наук. Один из важнейших аспектов дифференцировки — синтез специфических белков, поэтому для ее глубокого понимания необходимо иметь основные сведения об уровнях регуляции синтеза, что как раз и является предметом молекулярной биологии. Для эмбриолога, в отличие от молекулярного биолога, на первый план выступают не сами по себе молекулярные механизмы синтеза белка, а факторы, ими управляющие. Последние же в подавляющем большинстве случаев заключены не в самой дифференцирующей клетке, а исходят от других клеток зародыша или же от так называемого внеклеточного матрикса.

Здесь мы подходим к связям между эмбриологией и *цитологией*. Эти связи особенно прочны: обе науки до недавнего времени преподавались как одно целое. Вместе с тем в самой цитологии



можно различать «более классическую» часть, описывающую клеточные структуры, видимые при увеличении оптического микроскопа, и новый раздел — *молекулярную биологию клетки*, которая исследует в основном надмолекулярные структуры и смыкается с молекулярной биологией. В рамках классической цитологии, эмбриологу необходимо ясно представлять сущность митотического и редукционного деления, а также организацию клеточного цикла. Из области молекулярной биологии клетки на первом плане для него оказываются проблемы *клеточной сигнализации, структуры внеклеточного матрикса*, а также *механохимические механизмы движения и изменения формы клеток*.

### История эмбриологии

Охарактеризовав в самых общих чертах предмет и специфику эмбриологии, обратимся к обзору ее истории. Наряду с историей накопления эмбриологических фактов мы попытаемся проследить связь истории эмбриологии с важнейшими сдвигами в научном мировоззрении человечества. Мы увидим, что история эмбриологии весьма богата и в нее были вовлечены в той или иной степени многие величайшие умы человечества. Вместе с тем история эта полна блужданий и неожиданных поворотов.

Ознакомление с историей науки важно еще и потому, что у незнакомого с ней исследователя бытует убеждение о самоочевидности и вековечности того, нередко случайного, набора методологических установок, которыми он осознанно или безотчетно пользуется. Для эмбриологии подобная ситуация особенно типична. Наверное, больше нигде мы не встретим пестрого набора одновременно существующих, но подчас противоречивых принципов. Осознание исторических корней этого положения как ничто другое очищает кругозор и способствует непредвзятости.

### Античная эмбриология

Рождение и развитие организмов изумляли человека во все времена. В донаучный период они породили много легенд и мифов, определили ряд традиций. Некоторые достоверные сведения по эмбриологии наиболее знакомых человеку животных были накоплены еще на Древнем Востоке — в Китае, Индии, Египте, Двуречье. Но только в Древней Греции около VI в. до н. э. были заложены теоретико-философские основы естественных наук. Учение о развитии природы и организмов занимало одно из глав-

ных мест в творениях первых греческих философов — Фалеса, Гераклита, Эмпедокла, Анаксагора (VI–V вв. до н. э.). Более конкретные мысли о развитии зародышей высказал знаменитый древнегреческий врач и философ Гиппократ (460–370 гг. до н. э.). В приписываемом ему сборнике содержатся высказывания, которые могут считаться первой научной теорией формообразования. Гиппократ предполагал, что зародыш строится под действием «внутреннего огня». Части, более податливые огню, выгорают, и на их месте образуются полости. Другие лишь ссыхаются и уплотняются, и из них получают стенки полостей. Так, по представлениям Гиппократа, возникают, например, органы пищеварительного тракта. Гиппократ писал также: «Все части образуются в одно и то же время. Все части отделяются друг от друга одновременно и таким же образом растут».

Эти воззрения интересны в двух отношениях. Во-первых, пользуясь сегодняшней терминологией, мы должны назвать их строго механистичными: по мнению Гиппократа, органическое развитие вполне объяснимо обычными «неорганическими» причинами. Во-вторых, они принадлежат к концепциям *преформационным*, о которых позже мы будем много говорить. Характерные черты преформационных концепций следующие: признание изначальных различий между частями зародыша (у Гиппократа — различия в «податливости» к огню) и мнение, что «отделение частей» (дифференцировка) происходит в некоторый начальный момент развития, а дальше идет лишь рост.

Существенно иными были взгляды одного из величайших мыслителей человечества — Аристотеля (384–322 гг. до н. э.). Эмбриологические сведения, которыми располагал Аристотель, и его воззрения на развитие подробно изложены в сочинении «О возникновении животных». Аристотель знал о развитии куриного зародыша уже почти все, что можно увидеть без специальной обработки невооруженным глазом. Располагал он и немалыми сведениями по анатомии и физиологии многих других организмов. Но огромное влияние Аристотеля на последующее развитие науки более всего связано с его теоретико-философскими представлениями. Дело в том, что философия Аристотеля была по своему существу био- и даже эмбриоцентричной: именно явления развития и целесообразного функционирования организмов, насколько они тогда были известны, Аристотель положил в основу всей своей философии природы. Отметим основные идеи философии Аристотеля.

Впервые эксплицированное именно Аристотелем понятие природы («фюзис» по-древнегречески) философ отождествлял со способностью «естественных тел» к самодвижению, самоизменению: «Ведь все сущие естественно, очевидно, имеют в самих себе начало движения и покоя, будь то в отношении места, или увеличения и уменьшения, или качественного изменения.... ибо фюзис — это начало и причина движения и покоя для того, чему она присуща первично, самому по себе, а не по совпадению». Возникшее позже, в начале Нового времени (XVI–XVII вв.), механическое естествознание полностью отвергло такое понимание природы, провозгласив инертность тел самих по себе и необходимость *внешних* импульсов для их движения. Однако в современной нам науке изложенные здесь подходы Аристотеля вновь стали актуальными в связи с развитием упоминавшейся выше теории самоорганизации.

Одно из центральных мест в философии Аристотеля занимает понятие формы: «фюзис — это форма, то есть активное начало, обладающее энергией... — способностью формировать пассивную материю».

Вид движения, позже названный механическим (изменение положения тела в пространстве) и принимавшийся физикой Нового времени как единственно существующий, к которому должны быть сведены все остальные, рассматривался Аристотелем лишь как один из несводимых друг к другу видов. Философ различал следующие независимые виды движения: возникновение и уничтожение, рост и уменьшение, а также качественные изменения.

Признание глубоких качественных различий между природными телами — другой центральный и биоцентричный принцип философии Аристотеля. Он различал в природе несколько качественно различных, несводимых друг к другу видов причин: материальную причину (неоформленный материал, из которого создается тело), действующую причину (начальный толчок), формальную причину, придающую телу его специфическую форму, и, наконец, целевую (финальную) причину, объясняющую для чего создано данное тело и какова его функция. Аристотель писал: «Древние натурфилософы не видели, что причин много. Они видели только материальную и действующую причину и даже не умели различать их и вовсе не стремились исследовать форму и конечную причину. Что они [действующие причины] необходимы, это верно, но все же они существуют для определенной цели и ради наиболее совершенного, что есть в данном случае...»

Тесно связывая понятие «цели» с конечной формой, которую достигает организм, Аристотель уподоблял ее образу готового изделия в представлении мастера: «...Теплое и холодное делает железо твердым и мягким, а меч делает движение инструментов, заключающее в себе правило искусства...»

Возражая Гиппократу, Аристотель считал (и аргументировал конкретными примерами), что органы возникают не все сразу, а постепенно, один вслед за другим из бесструктурной вначале массы. Такое представление сделало Аристотеля основателем *эпигенеза* — противоположного преформизму учения о постепенном развитии, связанном с усложнением организации (рис. 1). Предвосхищая науку наших дней, Аристотель ставил даже вопрос о влиянии более ранних зачатков на более поздние, но склонялся к отрицательному на него ответу. По его мнению, между рядом расположенными органами (например, сердцем и зачатком крыла цыпленка) так мало общего, что один из них никак не может определять развитие другого. В такой аргументации снова сквозит приверженность Аристотеля к «финальным причинам», в которых должна заключаться ясная «цель», ясный образ возникающего органа.



Рис. 1. Эпигенетические взгляды Аристотеля в представлении итальянского автора конца XVI в. (по J. Rueff, 1554).

Из беспорядочных завитков постепенно вычленяется скорченный человечек. При всей фантастичности данных изображений поражает сходство левой картинки с современными моделями самоорганизации (см. гл. 11)

Философское учение Аристотеля оказало огромное влияние на весь последующий ход развития естествознания, причем отношение к нему в разные исторические эпохи было резко различным. Если в средние века философия Аристотеля была догматизирована и легла в основу схоластических учений, то в начале



Нового времени при формировании механистического мировоззрения она была решительно отвергнута, как казалось, навсегда и полностью. Однако в биологии взгляды Аристотеля, в первую очередь его учение о причинности и особенно о важности целевых причин, никогда полностью не забывались, а некоторые крупнейшие ученые, например французский зоолог и палеонтолог Ж. Кювье (1769–1832), ценили их особенно высоко. В наше время в связи с появлением синергетики и развитием структурно-системных научных подходов снова возрос интерес к философии Аристотеля. Обнаруживается много сходного между самыми современными научными понятиями и идеями древнегреческого мыслителя.

### Эмбриология Нового времени

В XVI–XVII вв. произошла одна из важнейших научных революций, приведшая к формированию механистического естествознания. К числу основных его принципов, сформулированных Галилеем, Ньютоном и другими учеными, относятся: однородность (изотропность) пространства; полная обратимость всех природных процессов и подчинение их законам сохранения некоторых величин (энергии, импульса); мгновенная передача действия на расстояние (дальнодействие). Такой механический мир состоял исключительно из материальных частиц и траекторий их движения, причем последние нацело определялись начальными импульсами. Более глубокие качественные различия между природными телами отрицались. Считалось, что к подобной картине должны быть сведены все природные процессы.

Какие последствия имело такое мировоззрение для эмбриологии? С одной стороны, технический прогресс, обусловленный развитием механики и оптики и приведший к созданию первых микроскопов (Голландия, начало XVII в.), в огромной степени способствовал накоплению фактического материала в разных областях биологии, в том числе и касающихся развития организмов. Натуралисты того времени начали исследовать, часто в беспорядке, множество невидимых ранее объектов и процессов микромира. Из числа первых микроскопистов особенно существенный вклад в эмбриологию внесли голландцы А. Левенгук (1632–1723), Я. Сваммердам (1637–1680) и итальянец М. Мальпиги (1628–1694). Одним из важнейших открытий в эмбриологии стало обнаружение Левенгуком сперматозоидов в 1677 г.; в 1695–1700 гг. он же

описал партеногенез у тлей. Сваммердаму принадлежат первые исследования по метаморфозу насекомых, а М. Мальпиги — по многим вопросам микроскопической анатомии, а также развитию органов зародыша курицы. Быстрое накопление фактического материала оживило и теоретические аспекты эмбриологии — появилось стремление к осмыслению полученных фактов. С этого времени в течение 200 лет теоретическая работа в эмбриологии в значительной мере сводилась к борьбе двух возникших еще в античные времена течений — *преформизма* и *эпигенеза*. При этом как обнаружение множества ранее не известных микроскопических структур, так и господствующее механическое мировоззрение склоняли подавляющее количество натуралистов в сторону преформизма.

Действительно, мы уже говорили, что, с позиции механики обратимых процессов, в природе не может возникать ничего поистине нового, что не содержалось уже (пусть в измененном виде) в прошлом и настоящем. Как же с этой точки зрения понять возникновение новых структур в ходе развития организмов? Естественно возникло и укрепилось убеждение, что новообразование это — лишь кажущееся, а на самом деле зачатки всех частей и органов взрослого организма присутствуют в зародышах с начала их развития, обладая разве что очень малыми размерами. Некоторым наблюдателям казалось, что они видят эти зачатки в сперматозоидах (рис. 2). Сторонников таких взглядов называли преформистами-анималькулистами (от слова *animalculum* — сперматозоид); другие (преформисты-овисты) будто бы видели таких зародышей в яйцеклетках. Позднее некоторые историки естествознания высказывали мнение, что фантастические изображения (показаны на рис. 2) были, так сказать, не «протокольными», а чисто символическими, но это существенно не меняло дело. Преформистские взгляды имели

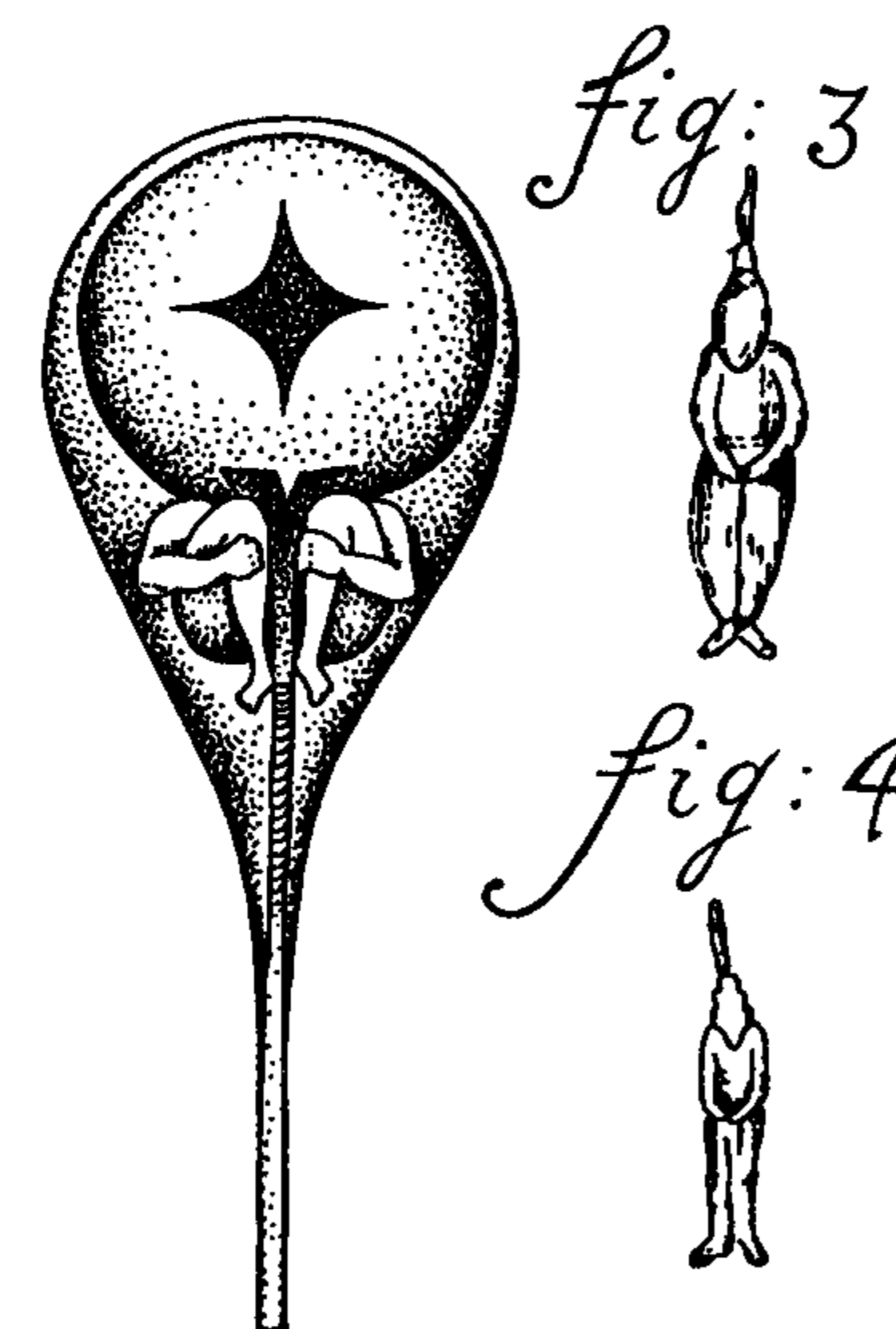


Рис. 2. Иллюстрация взглядов преформистов-анималькулистов: фантастические изображения сперматозоидов человека (из книги XVII в.: цит. по Дж. Нидхэму, 1947)



прямое отношение к механистическому мировоззрению. Ярким преформистом, в частности, был один из основоположников этого мировоззрения, крупнейший естествоиспытатель XVII в. Г. Лейбниц. Будучи строгим математиком и физиком, он продумал логику преформизма до конца и понял, что последовательный преформизм требует вложения в яйцеклетку или в сперматозоид всех зачатков не только ближайшего, но и всех последующих поколений. Так родилась «гипотеза вложения», согласно которой тела потомков действительно вложены друг в друга, как русские матрешки. Некоторые только что открытые явления, например личиночное размножение у тлей (в теле личинки обнаружили зародышей следующего поколения), рассматривались как прямое подтверждение этой абсурдной с современной точки зрения гипотезы.

Противников преформизма, отрицавших изначальное предопределение, было в XVII в. немного. К ним нередко причисляют великого английского физиолога У. Гарвея (1578–1657), автора термина «эпигенез». Однако Гарвей занимал в споре преформистов и эпигенетиков скорее промежуточную позицию. Его книга по эмбриологии была украшена виньеткой со знаменитой надписью «*Ex ovo omnia*» («*Все из яйца*»), которая в те времена звучала преформистски, но наряду с этим он допускал и самозарождение низших организмов. Ему принадлежит и замечательное по прозорливости высказывание: «Ни одна часть будущего плода не существует в яйце актуально, но все части находятся в нем потенциально». Этим он хотел, по-видимому, сказать следующее: ни одна часть не существует в яйце в том же виде, в каком у взрослого, но в яйце заложены предпосылки к развитию всех частей. В таком случае точка зрения Гарвея полностью соответствует взглядам современной науки. В те времена, однако, она никак не повлияла на дальнейшее развитие событий.

Первая половина XVIII в. принесла ряд новых фактов, истолкованных также в преформационном духе. Крупным наблюдателем и теоретиком того времени был Шарль Бонне (1720–1793), убежденный преформист. Уверенность в правоте преформизма была столь велика, что даже открытые его двоюродным братом Абрахамом Трабле (1710–1784) поразительные способности гидры к регенерации и почкованию объяснялись как результат наличия рассеянных по всему телу этого животного дремлющих «яиц».

Итальянский натуралист Лаццаро Спалланцани (1729–1799) первый описал развитие яйца лягушки, но истолковал свои данные преформистски. Он полагал, что под оболочкой еще неоплодотворенного яйца уже скрывается готовый зародыш. Спалланцани допускал, впрочем, неравномерный рост различных частей тела, который может привести к сильным отличиям формы взрослого организма от формы зародыша; однако все части зародыша предсуществуют, по его мнению, с самого начала.

Отдельные сторонники более эпигенетических подходов (например, французский натуралист Ж. Бюффон) не могли, как и раньше, противопоставить преформизму ничего, кроме общих натурфилософских рассуждений.

### От Вольфа до Бэра

Решительный поворот в эмбриологии осуществил безвестный тогда молодой доктор университета в Галле (Германия), а позже — петербургский академик Каспар Фридрих Вольф (1734–1794). В 1759 г. Вольф защитил диссертацию под названием «Теория зарождения». Задачи, которые ставил перед собой Вольф, были грандиозны и значительно превышали возможности его времени. Он пытался создать «рациональную анатомию», которая бы не только описывала структуры организма, но и указывала на причины их возникновения. Как мы позже увидим, должно было пройти более ста лет, прежде чем эмбриология приступила, в рамках так называемой «механики развития», к осуществлению этой программы. Главная заслуга К. Вольфа состоит в установлении и правильном истолковании некоторых простых и фундаментальных фактов развития зародыша цыпленка.

В те времена господствовало мнение физиолога Галлера, что трубчатые и мешкоподобные органы зародыша (например, кишечник) с самого начала развития имеют законченную форму, но это трудно заметить из-за тонкости и плотности слипания их стенок. Позже происходит простое раздувание этих зачатков. Такое толкование строго соответствовало преформационной теории. Вольф обнаружил совершенно иное: кишечник, а также зачаток нервной системы сначала представляют собой *пласты*, которые лишь позже *скручиваются* в трубки. Иными словами, в процессе развития *образуются новые формы*. По сути дела Вольф открыл явления формообразования и тем самым дал первый позитивный и неопровержимый аргумент в пользу эпигенеза. Судьба этих,

казалось бы, столь ясных работ была трудной. Под давлением господствующих авторитетов выводы Вольфа отвергались, и его работы были на некоторое время забыты.

Следует отметить, что еще при жизни Вольфа с весьма остроумными доводами в пользу эпигенеза выступил немецкий профессор Блюменбах (1752–1840). Он впервые указал на несовместимость с преформизмом всевозможных случайных новообразований (например, галл у растений) или регенерации гидры из любого, произвольно выбранного участка тела. О большой его наблюдательности и прозорливости говорит обнаружение регуляций формы, не связанных с ростом. Так, при разрезе гидры вдоль она восстанавливает свою форму простым смыканием стенок, тогда как, по убеждениям преформистов, подобный процесс должен быть обязательно связан с ростом. Мы видим, что для Блюменбаха, как и для Вольфа, одним из основных аргументов против преформизма было обнаружение «чистого», не связанного с ростом формообразования. Но, несмотря на эти догадки, уровень развития естественных наук не позволял еще эпигенезу встать на прочную основу.

К началу XIX в. больших успехов достигла биологическая систематика. Здесь возникло стремление к обобщениям, по большей части связанным с понятиями идеальных «планов строения», «архетипов», к которым тяготеют реальные формы (подробнее см. гл. 12). Примером может служить «теория типов» французского зоолога и первого палеонтолога Жоржа Кювье. Согласно его концепции весь животный мир состоит из четырех не связанных между собой типов — позвоночных, членистых, мягкотелых и лучистых, каждый из которых обладает своим архетипом, как бы центральной «идеей». Строение некоторой реальной формы считалось понятным, если выяснились ее связи с одним из архетипов. Так в систематике возник и распространялся затем в другие области биологии *сравнительный* принцип объяснения, по существу отличающийся от каузально-механистического, прочно утвердившегося к тому времени в науках о неживой природе.

Эти тенденции систематики и сравнительной анатомии оказали большое влияние на эмбриологию. Популярной стала идея сравнения последовательных стадий развития высшего животного с «лестницей существ», т.е. с рядом взрослых форм, расположенных в порядке совершенствования их организации. Такие ряды строил, в частности, И.Ф. Меккель (1781–1833), один из основателей сравнительной эмбриологии позвоночных, автор важных

наблюдений по развитию скелета и кровеносной системы. Дальнейший прогресс в эмбриологии позвоночных связан с именами М. Ратке (1793–1860), Хр. Пандера (1794–1865) и знаменитого Карла Бэра (1792–1876). Пандер в 1817 г. впервые описал зародышевые листки. Он обнаружил, что зародыш цыпленка на определенной стадии состоит из трех пластов, наружный из которых Пандер назвал серозным, самый глубокий — слизистым, а промежуточный — кровяным. К. Бэр распространил этот структурный принцип на всех позвоночных, обнаружив такие же листки в развитии рыб, лягушки и черепахи (правда, он насчитывал у зародышей птиц не три листка, как теперь принято считать, а четыре, так как принимал за отдельный листок каждый из двух слоев мезодермы). Таким образом, Бэр продемонстрировал единство плана строения зародышей различных классов позвоночных. Это привело его к важнейшему обобщению — «закону зародышевого сходства». Взамен сравнения эмбрионального развития с «лестницей» взрослых форм Бэр утверждал следующее: зародыши различных видов, относящихся к одному типу, более сходны между собой, нежели взрослые формы, и их видовые различия нарастают по ходу развития. Иными словами, сначала в развитии проявляются черты типа, потом класса и т.д. Позже мы увидим, что закон этот не всегда справедлив для самих ранних стадий развития.

К. Бэр — автор многих важнейших открытий. Он впервые правильно описал яйцо млекопитающих и человека и исследовал развитие всех основных органов позвоночных животных. В споре преформистов с эпигенетиками К. Бэр занимал осторожную позицию. Всецело соглашаясь с фактами, установленными К. Вольфом, он, однако, выступал против утверждений о полной «бесструктурности» ранних закладок. Бэр подчеркивал преемственность каждого шага развития, ведущего от более простого к более сложному. По его словам, развитие не есть ни новообразование (*Neubildung*), ни предобразование (*Vorbildung*), но преобразование (*Umbildung*). Такая точка зрения полностью подтверждена последующим ходом развития науки.

### Эволюционная эмбриология

Следующий важнейший идейный перелом в эмбриологии, как и вообще в биологии, связан с выходом в свет в 1859 г. «Происхождения видов» Ч. Дарвина. Дарвинизм прежде всего подрывал



главную опору телеологического мировоззрения, указывал на относительность органической целесообразности и на возможность достижения ее методом «проб и ошибок» (теория естественного отбора). Именно последнее произвело наибольшее впечатление на современников. Но не только этим дарвинизм повлиял на развитие эмбриологии. Наряду с палеонтологией и сравнительной анатомией Дарвин обращался к эмбриологии в поисках подтверждений своей эволюционной теории. По его словам, «...в высшей степени вероятно, что зародышевые или личиночные стадии многих животных более или менее ясно указывают на строение прародителя всей группы в его взрослом состоянии».

Таким образом, Дарвин предлагал в качестве гипотезы (эта мудрая осторожность была отброшена многими его последователями) эволюционное истолкование сравнительных рядов Меккеля и Бэра, причем он не делал больших различий между «лестницей существ» и законом зародышевого сходства. Эта гипотеза явилась основой сформулированного в гораздо более категоричной форме Эрнстом Геккелем (1834–1919) знаменитого в свое время биогенетического закона: «Онтогенез есть краткое повторение филогенеза».

Позже было найдено множество исключений из этого закона (см. гл. 7 и 12), и сейчас у него почти не осталось сторонников, однако в свое время идеи Ч. Дарвина и Э. Геккеля вызвали новый и мощный подъем интереса к явлениям индивидуального развития. Стремясь поддержать только что возникшую эволюционную теорию, ученые разных стран буквально за считанные годы исследовали эмбриогенез обширных, дотоле совершенно неизученных групп организмов. Важнейшими в этот период были работы русских эмбриологов А.О. Ковалевского (1840–1901) и И.И. Мечникова (1845–1916). Ковалевский исследовал множество групп животных, но более всего прославился установлением общих черт в развитии ланцетника (низшего позвоночного) и асцидий (беспозвоночных). Мечников в своей теории паренхимеллы впервые сопоставил развитие кишечнополостных и колониальных одноклеточных. Тем самым были существенно расширены представления Бэра о зародышевом сходстве.

Однако за участие в разработке эволюционной теории эмбриологии пришлось поплатиться временной утратой своих собственных задач и интересов. Индивидуальное развитие перестало рассматриваться как проблема сама по себе. Превратившись в «слу-

жанку» эволюционного учения, эмбриология испытала и прямые попытки последнего взять на себя решение всех эмбриологических проблем. Особенно ясно проявилось это в деятельности уже упомянутого немецкого ученого Э. Геккеля, горячего пропагандиста дарвинизма. Заметим, что именно Геккель создал термины *онтогенез* — для обозначения индивидуального развития, и *филогенез* — для развития исторического.

Мы уже говорили о биогенетическом законе Геккеля, утверждавшем (на основании экстраполяции исследований немецкого биолога Фрица Мюллера по развитию ракообразных), что онтогенез есть краткое повторение филогенеза. Геккель на этом не остановился, а провозгласил, что *филогения — механическая причина онтогении*. Нет смысла, по Геккелю, искать конкретные, действующие причины того или иного процесса развития — его ход исчерпывающе обусловлен историческим развитием вида. Это означало, по сути дела, введение в эмбриологию еще одного принципа объяснения, столь же отличающегося от принятого в неорганических науках каузально-механистического объяснения, как и телеологический принцип. Действительно, если телеология утверждает, что прошлое определяется будущим, то Геккель называет «механической причиной» данного процесса события, происшедшие много миллионов лет назад. Это, конечно, очень далеко от принятой в физических науках причинности.

Более того, введенный Э. Геккелем «исторический» объяснительный принцип на деле приводил к порочному кругу: с одной стороны, онтогенез выводили из филогенеза, с другой — о ходе филогенеза судили по большей части на основе данных об онтогенезе. Возник ряд эволюционно-эмбриологических «толкований», которые нельзя было ни доказать, ни опровергнуть. Прогрессивное значение того толчка, который дарвинизм сообщил эмбриологии в начале 60-х гг. XIX в., лет через 20–30 существенно ослабло.

### Механика развития

В 70–80-е гг. XIX в. зародилось новое направление эмбриологии, ставшее до некоторой степени реакцией на господство филогенетических принципов. В противоположность Э. Геккелю его создатели подчеркивали необходимость изучения непосредственных причин развития. Так, анатом В. Гис (His) (1831–1904) стремился выяснить механические силы, вызывающие формообразовательные



процессы в зародыше (например, изгиб клеточных пластов). Несмотря на наивность и ошибочность многих его утверждений, подход Гиса имел очень важное методологическое значение. О горячности его борьбы со сторонниками Геккеля свидетельствует выдержка из работы Гиса:

«Мои попытки ввести в эмбриологию некоторые элементарные механические или физиологические понятия не встретили в целом поддержки среди морфологов. Одному казалось смешным говорить об упругости зародышевых листков, другой думал, что такие соображения ставят повозку впереди лошади, а один более современный автор заявил, что в эмбриологии имеются более важные задачи, чем обсуждать натяжение зародышевых листков и другие подобные вопросы, так как все объяснения должны обязательно иметь филогенетический характер. Такую оппозицию против приложения фундаментальных принципов неорганических наук в эмбриологии было бы трудно понять, если бы она не имела догматической подоплеки. Не допускается никаких иных объяснений живых форм, нежели наследственность, и все, стоящие на иных основах, отвергаются... Между тем думать, что наследственность создает живые существа без механических средств есть разновидность ненаучного мистицизма».

Подход В. Гиса развил и поставил на прочную методологическую основу Вильгельм Ру (1805–1924) — один из тех ученых, которые определили лицо современной эмбриологии. Он призвал внедрить в эмбриологию тот же самый *каузально-аналитический* метод, т.е. метод экспериментального расчленения системы на причинно-следственные звенья, который привел к такому совершенству неорганические науки.

Чтобы подчеркнуть родство этого подхода с укрепившимся в других науках механическим детерминизмом, В. Ру назвал новое направление *механикой развития*.

Несколько упрощая, можно сказать, что В. Ру предлагал подойти к зародышу как к сложному механическому устройству. Подобно тому как мы разбираем механизм и перебираем в разных сочетаниях его части, чтобы понять, где и что его движет, Ру призывал выяснить аналогичными приемами *локализацию причин развития*.

Одной из ближайших целей механики развития должно быть, по В. Ру, выяснение того, все ли причины для развития данной части заключены в ней самой или же она требует воздействия

извне (от других частей или внешней среды). В первом случае следовало говорить о самодифференцировке, во втором — о *зависимой* дифференцировке. Чтобы решить эту задачу, надо изменить окружение части — изолировать ее, совместить с другими частями, поместить в измененную внешнюю среду. Подобного рода исследования составили основное содержание механики развития. Они привели к огромному прогрессу в наших знаниях. Однако очень скоро выявились и глубокие противоречия. И прежде всего опять на новой почве столкнулись извечные антагонисты — преформизм и эпигенез.

Сама логика механики развития была ближе к преформизму. Это и неудивительно, поскольку научная идеология В. Ру полностью базировалась на принципах механики обратимых процессов (появления новых идей в современной ему физике, связанных с термодинамикой, В. Ру не заметил или не нашел нужным использовать). Согласно теории В. Ру, развитие — это «образование видимого разнообразия» из невидимого. Между обоими и наличествуют те причинные отношения, которые надлежало выяснить. А что можно сказать про «невидимое разнообразие?» Задано ли оно с самого начала (что утверждали преформисты) или же может возникать заново? Сам В. Ру колебался между обеими точками зрения, а В. Гис и английский эмбриолог Рей Ланкастер заняли определенно преформистскую позицию. Вот их собственные слова: «Каждый развившийся из бластодермы орган или часть органа имел свой преформированный зачаток в совершенно определенном участке яйца. Материал будущего органа уже имеется, но еще недоступен непосредственному определению» (Гис, 1874). «...Несмотря на то что вещество яйцеклетки кажется гомогенным даже при самом сильном увеличении, ... вполне возможно и даже очевидно, что цитоплазма яйца может содержать уже сформированные и обладающие определенной индивидуальностью разнообразные физиологические молекулы. Видимый процесс сегрегации есть только следствие уже установившейся дифференцировки» (Рей Ланкастер, 1877).

В 1887 г. В. Ру задался целью выяснить, зависимо ли друг от друга развитие первых двух клеток (бластомеров), на которые делится сразу после оплодотворения яйцо лягушки. Он убил раскаленной иглой один из бластомеров и обнаружил, что из второго образуется вполне нормальная *половина* лягушиного зародыша. Помимо вывода о независимом развитии двух первых бластомеров этот опыт как будто подтверждал взгляды Гиса и Ланкастера.

Однако позже выяснилось, что технический прием, использованный Ру, был несовершенным: неудаленный мертвый бластомер не давал своему живому соседу полностью проявить свои способности к развитию. В 1892 г. Ганс Дриш (1867–1941) поставил аналогичные по замыслу опыты на яйцах морского ежа другим методом: он *отделял* друг от друга два первых бластомера простым встряхиванием. Результат был противоположный: из каждого бластомера развилась целая личинка без всяких морфологических дефектов. Сходные результаты получены позднее на множестве других объектов, в том числе и на яйце лягушки. Феномен развития целого из части был назван Дришем *эмбриональной регуляцией*.

Открытие эмбриональных регуляций было событием величайшего значения, но оно поставило эмбриологию перед затруднениями, которые оказалось не так просто ни преодолеть, ни даже осознать. Фактически стала сомнительной применимость каузально-аналитического метода к эмбриональному развитию. Действительно, этот метод исходит из возможности однозначного расчленения процесса развития на совершенно определенные причинно-следственные звенья, связанные с определенными структурами. Между тем эмбриональные регуляции показали, что по крайней мере на некоторых стадиях развития однозначные связи между структурами и тем, что из них разовьется, отсутствуют. Например, из одного бластомера яйца морского ежа в норме получается половина зародыша, а после изоляции — целый зародыш. Значит, ни с одной частичкой бластомера еще не связана какая-либо определенная причинно-следственная цепь. Или, как предпочитают говорить эмбриологи, судьба частей еще не определена. Это затрудняет приложение к регуляционным процессам каузально-аналитического метода.

Г. Дриш ясно это понимал. Более того, он попытался показать, что для регуляционных процессов аристотелевское понимание причинности адекватнее каузально-механистического. На первый взгляд это действительно так. Если самые различные структуры в нарушение однозначных причинно-следственных связей развиваются в одно и то же «гармоническое целое», то хочется приписать им сознание «цели», которое и остается единственным фактором, определяющим их развитие. Для обозначения такого стремления Дриш воскресил аристотелевское понятие «энтелехии», провозгласив ее нематериальным и непространственным фактором, руководящим развитием. Противопоставляя

энтелехиальную причинность механистической, Дриш называл себя виталистом, т.е. приверженцем убеждения, что объяснительные принципы биологии должны в корне отличаться от принципов неорганических наук.

Однако Г. Дриш нашел мало последователей. Подавляющее большинство эмбриологов продолжали работать каузально-аналитическим методом. При этом были достигнуты крупные успехи в выявлении причинных связей между различными частями зародыша. Что касается проблем, поднятых Дришем, то лишь в наши дни намечаются пути их рационального решения.

Таким образом, в эмбриологии за ее многовековую историю выработалось несколько независимых принципов объяснения процессов развития. Вот главные из них.

1. Объяснение через указание цели (биологического смысла) данного процесса. Этот способ объяснения берет начало от Аристотеля, но затем он претерпел множество различных видоизменений.
2. Объяснение посредством ссылки на *тип развития* (сравнительно-эмбриологическое объяснение, идущее от К. Бэра).
3. Объяснение онтогенеза через филогенез (по Э. Геккелю).
4. Объяснение данного процесса через отыскание его непосредственных причин (причинно-аналитическое объяснение по В. Ру).

### Современная эмбриология

В современной эмбриологии преобладает последний, причинно-аналитический метод объяснения, который доведен до большой тонкости и распространен на процессы молекулярного уровня. Однако важные элементы заимствованы из первых трех объяснительных принципов. Современная наука стремится не к их механистическому сложению, а к выработке на их основе обобщенных принципов объяснения явлений развития. Именно этот путь и подвел эмбриологию к теории самоорганизации, о которой говорилось в начале этой главы. Важную роль в подготовке эмбриологии к восприятию этой теории сыграли работы российского биолога А.Г. Гурвича (1874–1954), английского биолога К. Уоддингтона (1905–1975) и др.

А.Г. Гурвич ввел в эмбриологию понятие *морфогенетического поля* — саморегулируемой системы сил, определяющих изменения формы зародыша. Он показал, что факторы, связанные с целостной организацией зародыша, влияют на процессы более низких



уровней — движение и деление отдельных клеток. Законченная теория морфогенетического поля еще не создана, однако ее необходимость для понимания развития осознается все отчетливее. Подробно эти вопросы обсуждаются в гл. 6, 8 и 11.

В дальнейшем развитии *сравнительно-эволюционной эмбриологии* большое значение имели работы де Бира, Гарстанга и А.Н. Северцова, провозгласивших, в противоположность Э. Геккелю, первичность онтогенетических изменений по отношению к филогенетическим. Для углубления теоретических основ этой отрасли эмбриологии много сделал И.И. Шмальгаузен (1884–1963). Более подробно идеи названных авторов рассматриваются в гл. 10–12.

В области экспериментальной эмбриологии после Ру и Дриша важнейшие работы принадлежат Г. Шпеману (1869–1941), Р. Гаррисону (1870–1959) и многим другим ученым, чьи имена упоминаются в дальнейшем в связи с конкретными исследованиями. В России начало экспериментально-эмбриологическим исследованиям положил Д.П. Филатов (1876–1943). Он подчеркивал необходимость сочетания экспериментальных и сравнительно-морфологических подходов.

Важнейшее значение в биологии XX в. имело установление и укрепление связей между эмбриологией и генетикой. Начало этому положили работы Т. Моргана (1866–1945), Р. Гольдшмидта (1878–1958) и уже упоминавшегося выше К. Уоддингтона. Нарастающие связи эмбриологии с цитологией, молекулярной биологией и генетикой привели к созданию новой комплексной отрасли биологии, которую часто называют «биология развития». Классическая эмбриология, несомненно, представляет собой ее сердцевину.

### Прикладное значение эмбриологии

Эмбриологические познания использовались человеком с глубокой древности: еще в Древнем Египте существовали инкубаторы, за которыми следили жрецы. Разработка методов осеменения рыб, комплексные эмбриоэкологические исследования, связанные с разведением марикультур рыб и беспозвоночных и с интродукцией некоторых видов (нерейс, краб) в непривычное для них окружение — вот примеры, где классическая эмбриология стала неотъемлемой частью промышленных проектов. На следующем этапе своего развития прикладная эмбриология выступает уже в союзе с генетикой. Одни из лучших примеров таких разработок —

исследования Б.Л. Астаурова и В.А. Струнникова по управлению полом у тутового шелкопряда, начатые еще в 30-е годы прошлого века (более подробно см. с. 83). На стыке эмбриологии и физиологии в эти же годы возникает важная новая отрасль медицины — *возрастная физиология*, одним из основоположников которой был И.А. Аршавский. Исключительно важное значение приобрели эмбриологические знания для профилактики и лечения патологий беременности. В связи с патогенными воздействиями среды (радиационными, химическими и другими) на организм человека появилась в качестве самостоятельной отрасли *андрология* — наука о нарушениях сперматогенеза.

В настоящее время прикладная биология стремится не только восстановить нарушенное какими-либо воздействиями нормальное течение жизненных процессов (как в отдельном организме, так и в экологическом сообществе), но и создавать новые, не существовавшие в природе биологические конструкции. Это направление получило название *биотехнологии, или биоинженерии*. Прикладная эмбриология является неотъемлемой и важной ее частью. Активно развиваются такие ее направления, как криоконсервация (хранение при низких температурах) эмбрионального материала, различные способы искусственного (в том числе — экстракорпорального, или «пробирочного») оплодотворения. На очереди — захватывающие задачи создания «банков» тканей и органов из стволовых клеток для трансплантаций взамен органов искусственных или взятых от доноров.

Развитие всех отраслей эмбриологии связано не только с нерешенными научно-техническими, но и с глубокими этическими проблемами. Ни в коем случае нельзя допустить, чтобы наша благородная наука использовалась какой-либо группой авантюристов в корыстных, антигуманных целях, которые могли бы разрушить самое понятие индивидуальности человека и вообще живого организма. К сожалению, такая опасность существует. Не ограждена прикладная эмбриология и от недостоверных сенсаций, к которым относятся (по крайней мере на состояние до конца 2003 г.) сообщения о клонировании человека.

Целый ряд не вполне удачных «атак» на проблему клонирования (имеется в виду преждевременное старение и гибель клонированных овец) указывает на то, что для более эффективных практических приложений в области эмбриологии наши фундаментальные знания еще недостаточны. Вспомним в связи с этим английского философа Френсиса Бэкона (1561–1626), одного из



основоположников науки Нового времени. Он — автор знаменитых слов, призывающих к практическому использованию науки: «Знание — сила» (или, точнее, «само по себе знание уже есть сила»). Но он же сказал: «всегда помнить о том, что к светоносным опытам следует стремиться еще настойчивее, чем плодоносным». Через 400 лет это высказывание не утратило своей актуальности.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Баглай Е.Б.* Формирование представлений о причинах индивидуального развития. — М.: Наука, 1979.
- История биологии с начала XX века до наших дней / Под ред. Л.Я. Бляхера. — М.: Наука, 1975.
- Бэр К.М.* Автобиография. — М.: Изд-во АН СССР, 1950.
- Гайсинович А.Е. К.Ф.* Вольф и учение о развитии организмов. — М.: Изд-во АН СССР, 1961.
- Канаев И.И.* Очерки по истории проблемы морфологического типа от Дарвина до наших дней. — М., Л.: Наука, 1966.
- Музрукова Е.Б.* Роль цитологии в формировании и развитии общебиологических проблем. — М.: Наука, 1988.
- Нидхэм Дж.* История эмбриологии. — М.: ИЛ, 1947.
- Пригожин И., Стенгерс И.* От бытия к становлению. — М.: Мир, 1987.

### ГАМЕТОГЕНЕЗ

Происхождение первичных половых клеток. — Миграция первичных гонциотов. — Размножение и гибель половых клеток. — Рост и питание ооцитов. — Подготовка к делениям созревания и синтетические процессы в период прерителлогенеза. — Период вителлогенеза. Способы питания яйцеклеток. — Созревание ооцита. — Поляризация яйцеклетки. — Оболочки яйцеклетки. — Особенности сперматогенеза.

Первым шагом развития нового организма, т.е. началом собственно эмбриогенеза, принято считать момент оплодотворения яйцеклетки сперматозоидом или же ее активацию каким-либо другим агентом. Но перед тем как стать способной к оплодотворению, яйцеклетка проходит длинный путь развития, начинающийся, как правило, еще в раннем развитии будущей половозрелой самки. Аналогичный путь проходит и сперматозоид. Процессы развития половых клеток принято называть гаметогенезом, или предзародышевым развитием; применительно к яйцеклетке говорят об оогенезе (овогенезе), а развитие сперматозоида называют сперматогенезом.

#### Происхождение первичных половых клеток

Все современные многоклеточные в ходе своего развития рано или поздно разделяются на генеративную часть (половые клетки) и соматическую часть, из которой развиваются все остальные органы. Такое разделение было важнейшим эволюционным событием, которое и обусловило переход от одно- к многоклеточности и сделало возможным сам процесс онтогенеза, сводящийся главным образом к прогрессивному усложнению и специализации соматической части организма. В этом разделе мы обсудим следующий вопрос: насколько рано первичные половые клетки — *гоноциты* — обособляются от всех прочих — соматических — клеток зародыша? Ответ окажется различным для разных групп организмов.

У многих животных половые клетки обособляются от соматических очень рано. Особенно характерно это для членистоногих, круглых червей, щетинкочелюстных и некоторых других беспозвоночных. Так, у двукрылых насекомых еще до начала дробления

яйцеклетки (о дроблении см. гл. 4) в цитоплазме ее заднего полюса находятся особые базофильные гранулы, состоящие из РНК и белка (рис. 3). Половые клетки обособляются впоследствии именно из этого участка цитоплазмы, независимо от того, какое именно клеточное ядро попадет в этот участок при дроблении. Если этот участок цитоплазмы разрушить ультрафиолетовыми лучами, возникают стерильные особи без половых клеток. У дрозофилы окончательное обособление половых клеток от соматических происходит на 13-м делении дробления (рис. 3, Б).

В яйцеклетке веслоногого рака циклопа также присутствуют базофильные гранулы (эктосомы), которые по ходу делений дробления всегда попадают лишь в одну из двух разделившихся клеток. В конце концов эктосомы распределяются между двумя клетками, которые и дают начало половым (рис. 4). В данном случае окончательное обособление гонцитов от соматических клеток происходит уже на 5-м делении дробления. Еще раньше (на 4-м делении дробления) это обособление происходит у ветвистоусых раков, а также у представителей типа круглых червей. В яйцеклетках одного из них — лошадиной аскариды — деления соматических клеток с самого начала развития отличаются от делений, одним из продуктов которых являются предшественники половых клеток. А именно, при делениях соматических клеток происходят отторжение в цитоплазму и последующая деградация части хроматина — так называемая диминуция хроматина (см. рис. 30, А). Лишь в тех клеточных делениях, которые ведут к образованию гонцитов, диминуция хроматина не происходит. Около 100 лет тому назад знаменитый немецкий биолог А. Вейсман стремился построить на этом факте первую научную теорию клеточной дифференцировки — теорию так называемых неравнонаследственных клеточных делений. Более подробно эта теория, имеющая теперь лишь историческое значение, будет обсуждена в гл. 9.

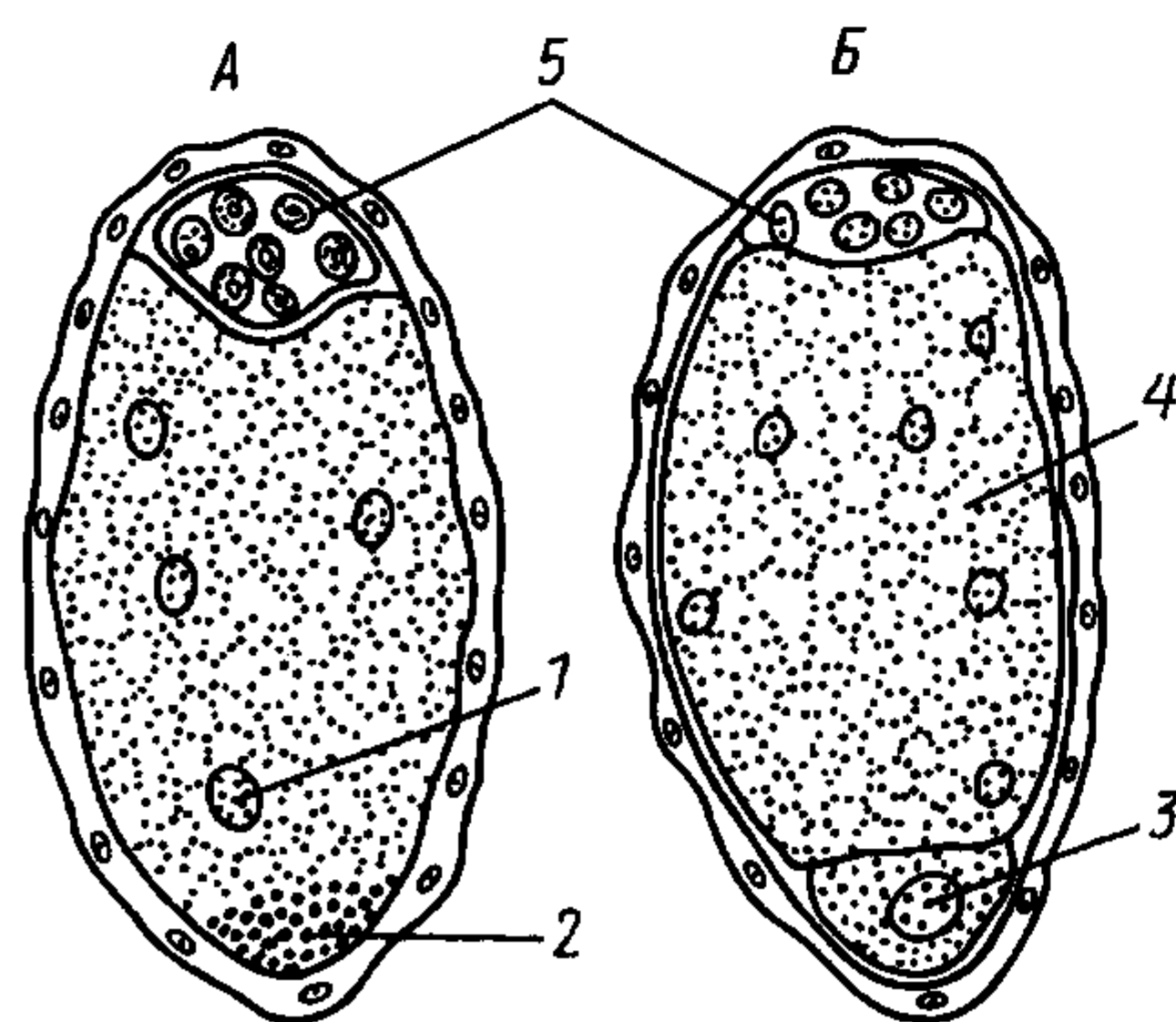


Рис. 3. Раннее формирование половых клеток у двукрылого насекомого *Miastor americana* (по Р. Хегнеру, 1914).

А — показано яйцо на стадии 8 ядер (видны 4 ядра): 1 — ядро будущей половой клетки; 2 — гранулы половой плазмы; 3 — первичная половая клетка; 4 — цитоплазма яйца; 5 — питающие клетки. Б — на стадии 13-го дробления

У другого представителя круглых червей, *Caenorhabditis elegans*, который в последнее время привлекает большое внимание исследователей в связи с исключительной точностью «расписания» клеточных делений, диминуции хроматина не происходит. Однако подобно тому, что было описано для циклопа, базофильные РНК-содержащие гранулы, до оплодотворения равномерно распределенные по всей яйцеклетке, в ходе первых ее делений перемещаются на задний конец и в конце концов, после 4-го деления, попадают в клетки, которые являются предшественниками половых.

В яйцеклетках амфибий еще в самом начале периода роста ооцита (см. с. 44) на вегетативном полюсе также обнаруживаются

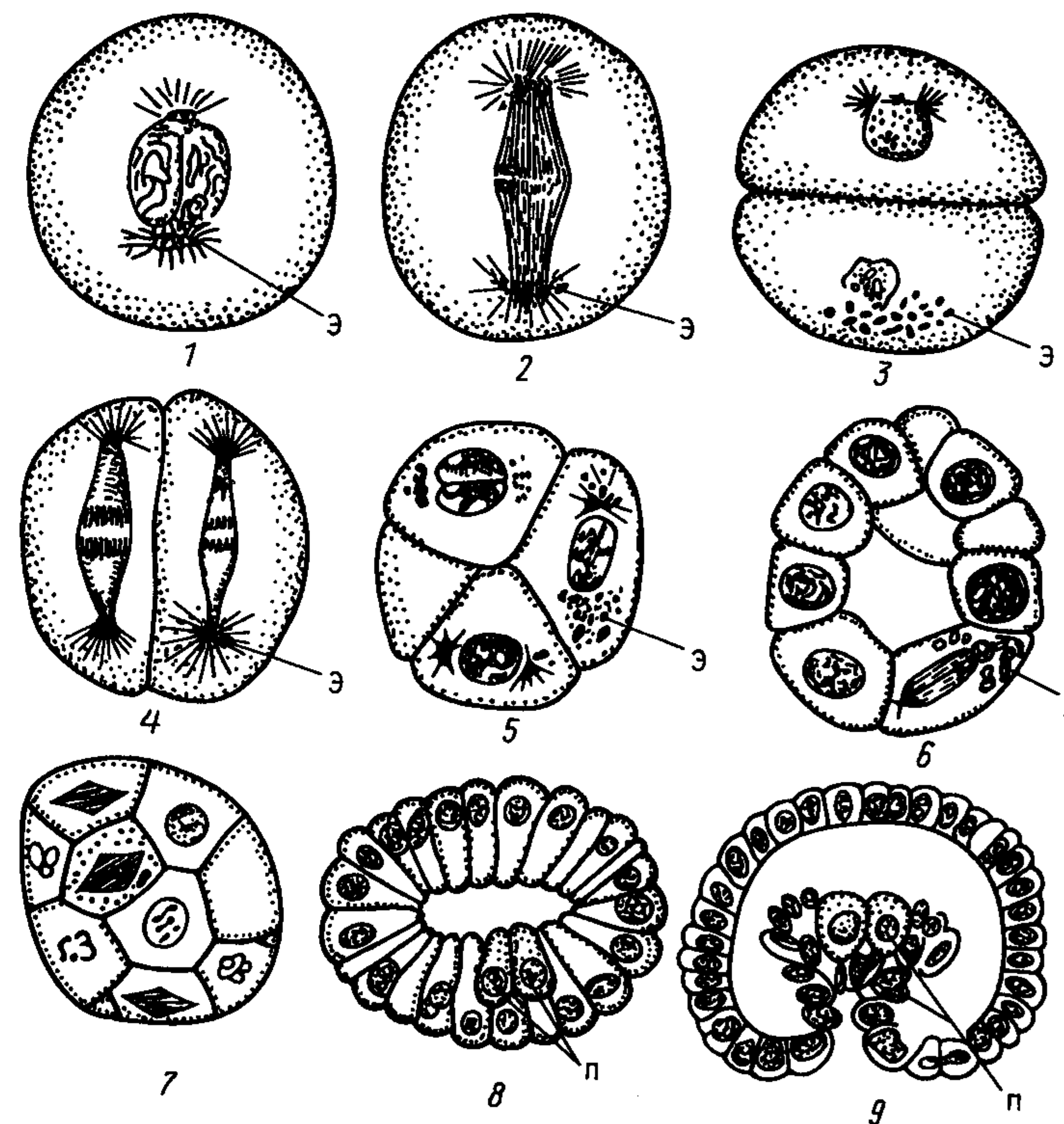


Рис. 4. Обособление половых клеток в раннем развитии веслоногого рачка циклопа (по Х. Шарнио-Коттон, 1973).

1 — слияние ядер женской и мужской половых клеток; 2-9 — последовательные стадии развития оплодотворенной яйцеклетки. Э — эктосомы, постоянно находящиеся в тех клетках, которые дадут начало половым; п — половые клетки, уже обособившиеся от соматических



РНК-содержащие структуры, которые следует отнести к половой цитоплазме. После оплодотворения яйцеклетки эти структуры сначала распределяются поровну между делящимися клетками (рис. 5, А, пп), а затем концентрируются в гоноцитах, окончательное обособление которых происходит на стадии бластулы, когда зародыш уже насчитывает несколько сотен клеток (рис. 5, Б, г). Гоноциты затем смещаются по направлению к будущим гонадам, которые пока что еще не сформировались (рис. 5, В, г).

Значительно позже происходит обособление гоноцитов у хвостатых амфибий. В противоположность бесхвостым амфибиям этот процесс идет не автономно, а под влиянием других, соседних

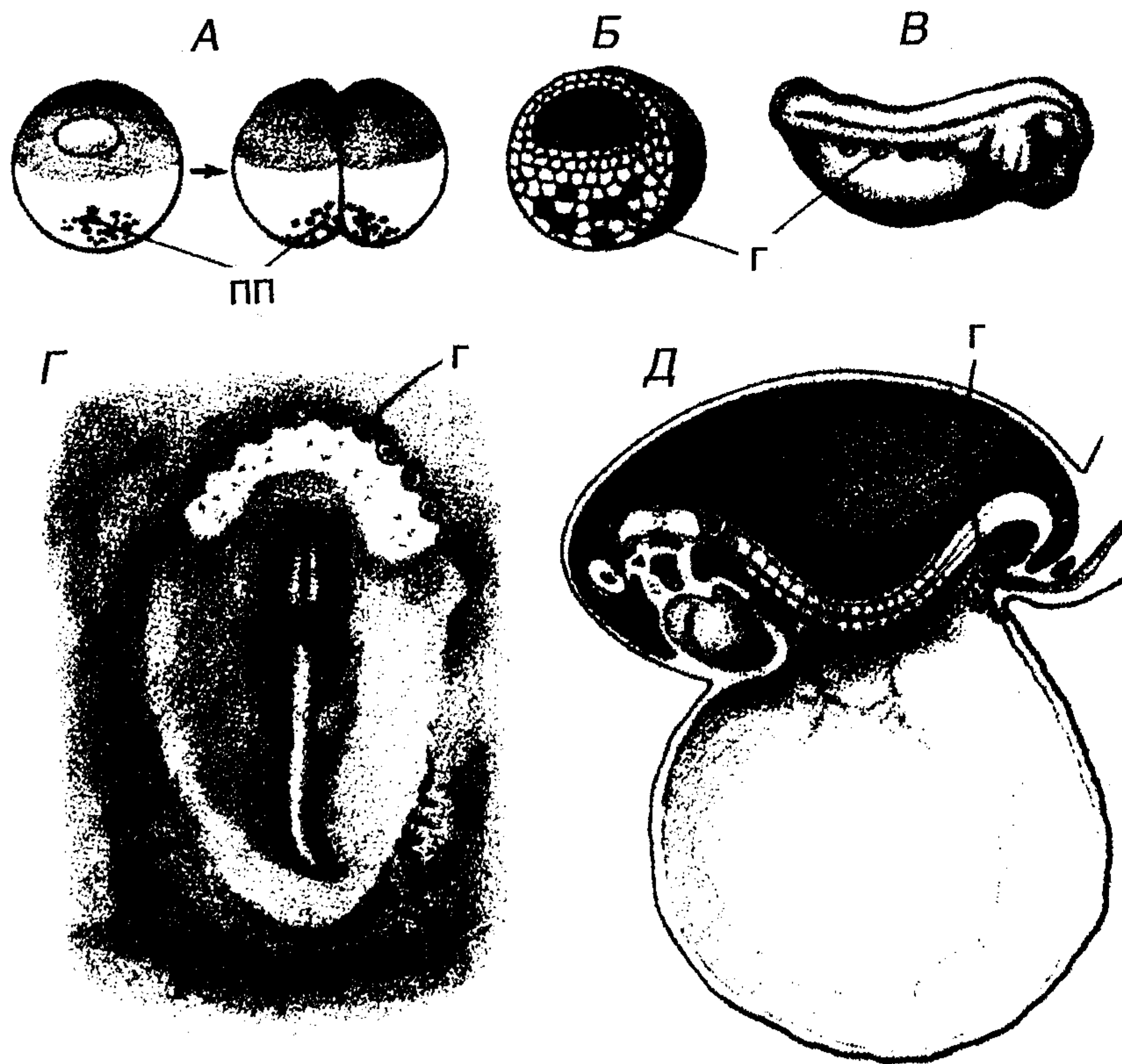


Рис. 5. Расположение половой плазмы и гоноцитов (г) у представителей различных классов позвоночных (по Б. Карлсону, 1988).

А — половая плазма (пп) в яйцеклетке амфибий до начала делений дробления и на стадии двух бластомеров. Б, В — гоноциты (зачернены) на стадии бластулы и на стадии хвостовой почки зародыша лягушки. Г — гоноциты куриного зародыша, расположенные в области так называемого головного серпа. Д — гоноциты зародыша человека, расположенные в области устья желточного мешка

эмбриональных тканей. Гоноциты хвостатых амфибий возникают из среднего зародышевого листка (мезодермы) под воздействием внутреннего листка (энтодермы). Это воздействие осуществляется на стадии бластулы, само же обособление гоноцитов происходит на стадии гастрюлы или даже нейрулы, т.е. в период закладки других зачатков органов.

У птиц первичные половые клетки возникают поблизости от заднего конца зародыша, когда последний насчитывает уже несколько тысяч клеток (рис. 6, А). Затем гоноциты перемещаются вперед, в область так называемого головного серпа (см. рис. 5, Г, г; рис. 6, Б), находясь все время в так называемой внезародышевой области, т.е. вне тела самого зародыша (о развитии зародышей птиц см. гл. 7). Позже, когда возникает внезародышевая система кровообращения, гоноциты с током крови по кровеносным сосудам увлекаются внутрь тела зародыша (рис. 6, В), а затем активно проползают в зачатки половых желез. У зародышей млекопитающих гоноциты также перемещаются во внезародышевую область, к устью так называемого желточного мешка (рис. 5, Д, г). Подробнее о развитии половых клеток млекопитающих говорится в гл. 7.

Возникают ли половые клетки у названных групп организмов — круглых червей, членистоногих, позвоночных — исключительно из первичных гоноцитов или же они могут образовываться и на более поздних стадиях развития из других (соматических) клеток? Этот вопрос был решен экспериментальным путем. Исследовалось, будет ли организм обладать половыми

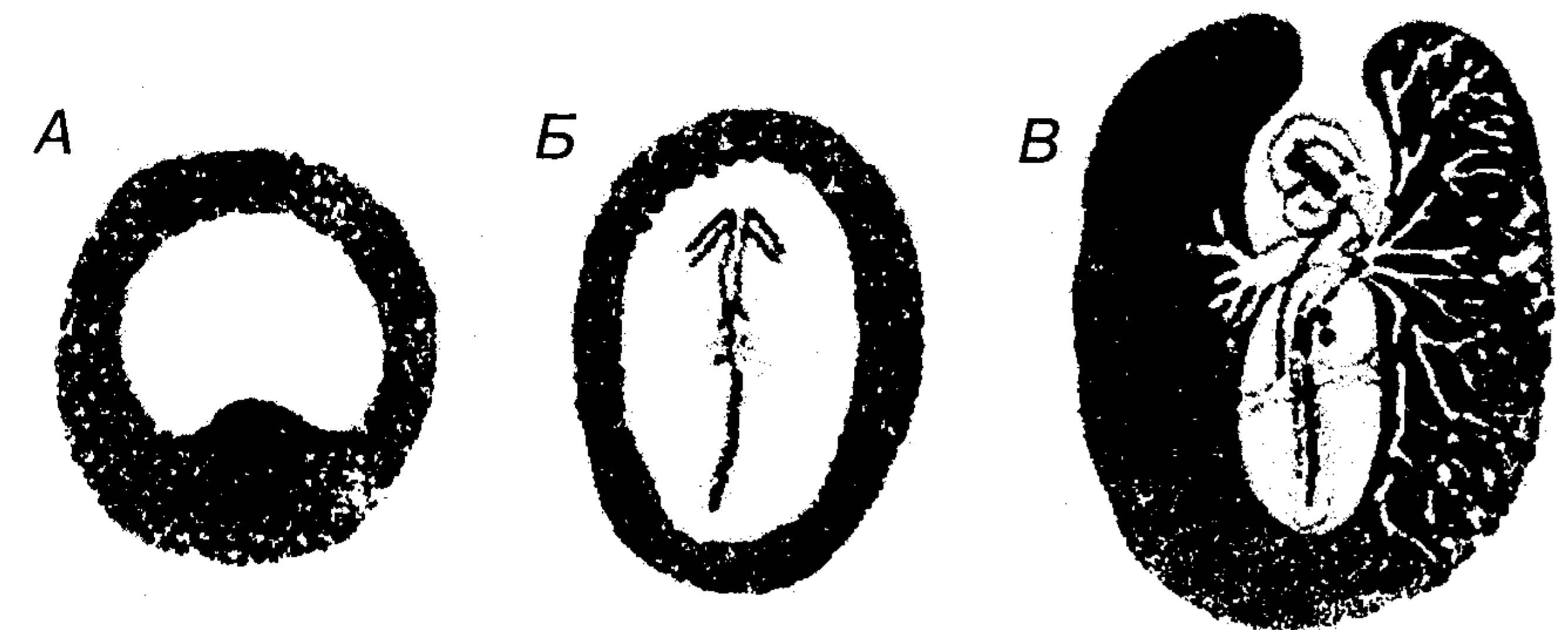


Рис. 6. Миграция гоноцитов (зачернены) у куриного зародыша (по Б. Карлсону, 1988).

А — гоноциты расположены у заднего конца зародыша 4 ч инкубации. Б — гоноциты переместились к переднему концу зародыша, 23 ч инкубации. В — гоноциты перемещаются по кровеносным сосудам и мигрируют к месту закладки половой железы у зародыша 48 ч инкубации

клетками после удаления первичных гонцитов. Такое удаление осуществлялось путем локального выжигания областей, содержащих гонциты или соответственные области ооплазмы. Удалось, например, выжечь ультрафиолетовыми лучами половую плазму в яйцах насекомых и зону первичных гонцитов в яйцах птиц, не затрагивая при этом других частей. Зародыши после таких операций развивались, но были лишены половых клеток. Производились также опыты по пересадке первичных гонцитов от одной генетической расы шпорцевой лягушки (донора) к другой (реципиенту); у реципиента перед этим собственные гонциты были удалены. Все развившиеся у реципиента половые клетки носили признаки гонцитов донора.

Эти опыты показывают, что единственный источник половых клеток у позвоночных, членистоногих и круглых червей — первичные гонциты, обособляющиеся от клеток соматических на ранних стадиях развития. Иными словами, дифференцировка клеток зародыша на половые и соматические сопровождается у данных групп животных также и их необратимой детерминацией.

Однако далеко не у всех групп животных гонциты обособляются исключительно на ранних стадиях эмбрионального развития и не могут позже пополняться за счет соматических клеток. У низших многоклеточных — губок, стрекающих кишечнополостных, мшанок, а также у некоторых кольчатых червей и полухордовых имеются особые тотипотентные стволовые клетки (способные трансформироваться в любой тип клеток данного вида), которые в течение всей жизни организма пополняют запас его половых клеток. Таким образом, у этих организмов линии половых и соматических клеток практически неотделимы.

Особенно замечательны в этом отношении губки, у которых гонциты могут возникать не только из подвижных тотипотентных клеток (археоцитов), но и из, казалось бы, высокоспециализированных воротничковых жгутиковых клеток — хоаноцитов. В определенных условиях хоаноцит утрачивает жгутики, выселяется из стенки жгутиковой камеры и превращается либо в мужскую, либо в женскую половую клетку. У стрекающих кишечнополостных половые клетки образуются из линии стволовых клеток, которые называются в данном случае интерстициальными (I-) клетками. Они обособляются впервые от энтодермы зародыша на личиночной стадии, а затем часть из них переползает в базальные слои эктодермы. У гидроидных полипов, обладающих сменой поколений, половые клетки возникают из тех I-клеток, которые проникли в зачаток половой (медузоидной) особи (рис. 7). Там I-клетки начинают усиленно размножаться и дают

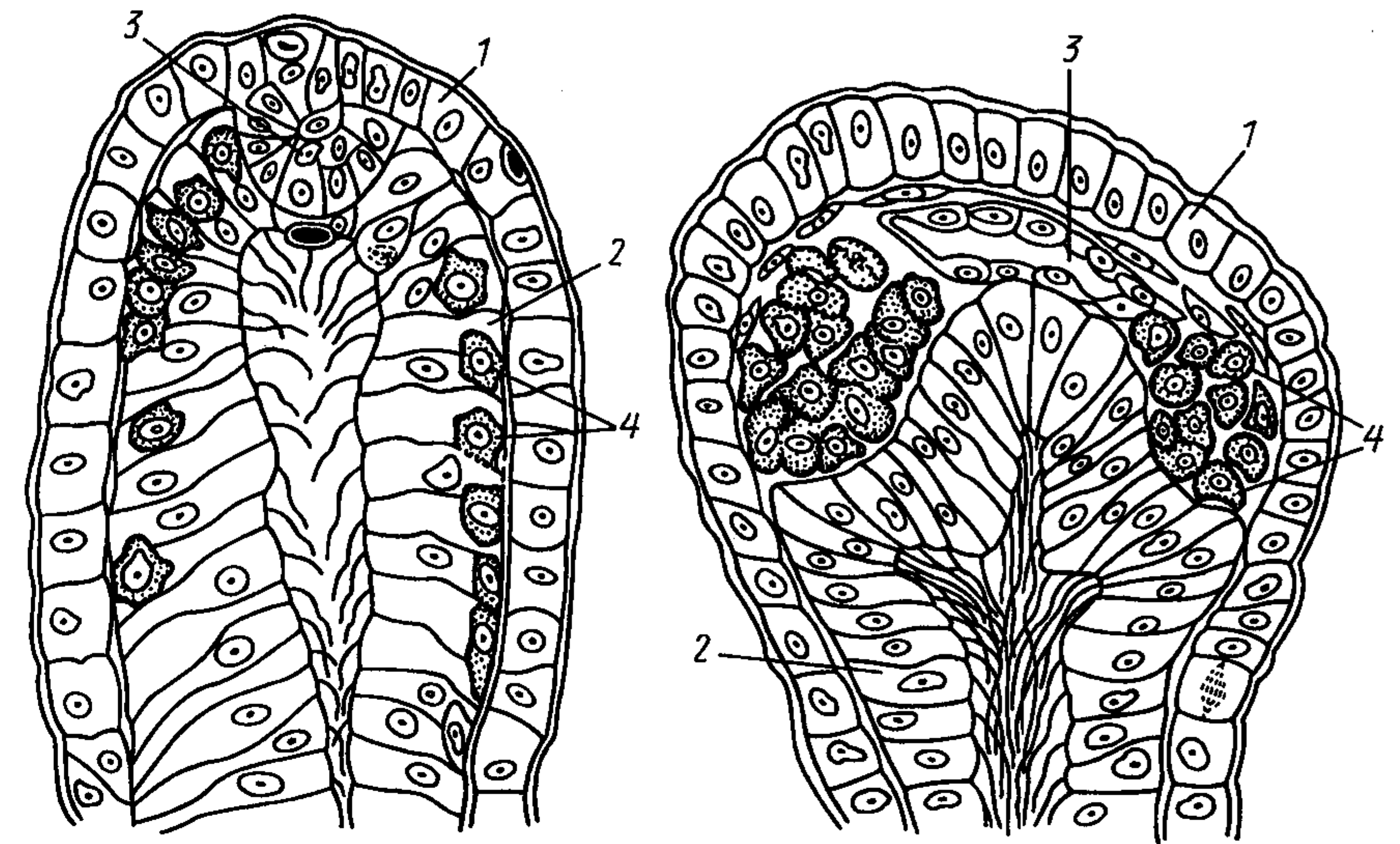


Рис. 7. Половая особь (мужской гонифор) гидроидного полипа *Clava multicornis* на двух последовательных стадиях развития (по П. Бриану, 1968).

1 — эктодерма; 2 — энтодерма; 3 — медузоидный узелок; 4 — интерстициальные клетки, мигрирующие к вершине почки и превращающиеся там в половые клетки

начало, в зависимости от своего хромосомного набора, либо женским, либо мужским половым клеткам (медузы раздельнополы). Удаление медузоидных зачатков никогда не делает данную колонию гидроидов стерильной, так как половые клетки могут возникнуть заново из других I-клеток, всегда присутствующих в теле животного.

Аналогичные стволовые клетки, называемые в данном случае необластами, присутствуют в тканях плоских и кольчатых червей. Поэтому половые клетки могут у них возникать и в случае регенерации из небольших участков тела взрослых животных при полном удалении половых желез. У продолжительно голодающих планарий (плоские черви) половые клетки могут дедифференцироваться и превращаться в стволовые клетки, используемые для регенерации соматических тканей. Впоследствии из них могут вторично возникать половые клетки. Вместе с тем у многих кольчатых червей имеется и рано обособляющаяся линия эмбриональных гонцитов. Таким образом, у них существуют два источника половых клеток — раннеэмбриональный и соматический.

Важно напомнить также, что почти у всех растений (за исключением зеленых водорослей) линии половых и соматических



клеток фактически неотделимы на протяжении всей жизни: половые клетки выделяются из соматических только при формировании мужских и женских гаметоцитов.

Некоторые исследователи полагают, что факт длительного сосуществования у многих видов организмов половых и соматических клеток имеет важное эволюционное значение. Они предполагают, что, сосуществуя с соматическими клетками, предшественники половых клеток подвергаются в ходе делений соматическим мутациям и накапливают в своем геноме изменчивость, используемую затем в ходе эволюции. По мнению этих авторов, у организмов с поздним обособлением половых клеток «окно» эволюционной изменчивости открыто гораздо шире, и эти организмы эволюционно перспективнее, нежели организмы с ранним обособлением половых клеток.

Каков бы ни был источник половых клеток — раннеэмбриональные первичные гонциты или постоянно существующие резервные клетки, они должны пройти длинные пути превращений, прежде чем стать зрелыми, способными к оплодотворению половыми клетками.

### Миграция гонцитов

Прежде всего гонциты должны добраться до места своего назначения, т.е. до закладки половой железы гонады. Мы уже видели, что в ряде случаев гонциты закладываются далеко от гонады, например во внезародышевой части эмбриона амниот или практически в любой части колонии гидроидных полипов.

Как первичные гонциты, так и резервные клетки типа интерстициальных способны двигаться самостоятельно, иногда (шпорцевая лягушка) по ориентированным волокнам внеклеточного матрикса. Но значительную часть пути они, по-видимому, проходят пассивно: интерстициальные клетки — с током воды в гастральной полости, а гонциты куриного зародыша, как, вероятно, и других амниот, — с током крови по эмбриональным кровеносным сосудам. Но поблизости от места своего назначения они движутся, несомненно, активно. Так, гонциты куриного зародыша активно проползают через стенку половой железы. На этом этапе своего движения они привлекаются химическими веществами типа мукополисахаридов, выделяемых зачатком гонады. Перед нами в данном случае один из примеров *хемотаксиса* — движения клеток вверх по градиенту концентрации химических веществ. С другими примерами хемотаксиса мы познакомимся при изучении движения сперматозоидов.

Пол зародыша определяется хромосомным набором, полученным им в момент оплодотворения (кариогамии; с. 75). Но на стадии первичных гонцитов мужские и женские половые клетки, как правило, неотличимы. Различия появляются лишь после их проникновения в половые железы. Надо сказать, что генетическая детерминация пола не всегда стабильна и окончательна — у некоторых животных пол может быть переопределен воздействием гормонов.

Дальше нам будет удобно рассматривать ход развития женских половых клеток (оогенез) и мужских (сперматогенез) отдельно, хотя ряд процессов у них протекает сходным образом.

### Размножение и гибель половых клеток

Гонциты, попавшие в зачатки половых желез, в течение некоторого времени размножаются путем обычных митотических делений. В этот период своей жизни они называются *гониями*, причем женские половые клетки — *оогониями*, а мужские половые клетки — *сперматогониями*. У многих животных существуют особые стволовые половые клетки, продуцирующие гонии в течение долгого периода времени или даже всей жизни (о чем уже говорилось в начале этой главы). Известны два типа стволовых половых клеток. Одни из них делятся асимметрично, вследствие чего одна из дочерних клеток остается стволовой, а другая вступает на путь дальнейшего развития. Так обстоит дело, например, у дрозофилы, где крайняя (терминальная) клетка яйцевой трубочки всегда остается стволовой, а другая, расположенная ближе к устью трубочки, проходит все превращения, связанные с ростом и созреванием яйцеклетки. В других случаях (круглый червь *Caenorhabditis elegans*) стволовые половые клетки делятся симметрично, и судьба каждой из них определяется согласно тому положению, которое они случайно займут в гонаде.

Оогонии прекращают размножаться еще в эмбриональном периоде жизни самки, задолго до наступления половой зрелости. Подсчитано, что у 5-месячного плода человека имеется приблизительно 6 800 000 женских половых клеток. Потом наступает их массовая запрограммированная гибель (апоптоз), так что к моменту рождения остается около 1 млн, к моменту достижения половой зрелости — менее 400 000 тыс., а к 50 годам около 1 тыс. половых клеток.

Размножение сперматогониев, напротив, происходит в течение всего периода половой зрелости самца, непрерывно (теплокровные животные) или с сезонной ритмикой (холоднокровные).

### Рост и питание ооцитов

Женская половая клетка, прекратившая размножение, называется *ооцит I* порядка. Начинается весьма своеобразный, только этой клетке свойственный *период роста*. Он связан с поступлением в яйцеклетку питательных веществ извне и с рядом синтетических процессов в самой яйцеклетке. Увеличение массы и объема яйцеклетки в период роста может быть колоссальным. Так, ооциты дрозофилы за 3 дня увеличиваются в 90 000 раз. У лягушек диаметр молодого ооцита примерно 50 мкм, а зрелого — 2000 мкм, что соответствует увеличению объема в 64 000 раз. Рост ооцита идет сравнительно медленно: только 3-летние лягушки достигают половозрелости. Несравненно быстрее растет яйцо у птиц. Например, у курицы за последние 6 дней перед овуляцией объем яйца возрастает в 200 раз. Яйца млекопитающих меньше по размеру; диаметр яйца мыши возрастает от 20 до 70 мкм, что все же соответствует росту объема более чем в 40 раз. Рост яйцеклетки млекопитающих может длиться десятки лет, например у человека — около 30 лет.

Рост ооцитов всех животных принято разделять на два периода. Первый из них называют периодом малого роста, превителлогенеза, или цитоплазматического, роста; второй — периодом большого роста, вителлогенеза или трофоплазматического роста. Для первого периода характерно относительно малое и притом пропорциональное увеличение массы ядра и цитоплазмы; таким образом, ядерно-цитоплазматическое отношение при этом не изменяется. Второй период характеризуется, напротив, резкой интенсификацией роста цитоплазматических компонентов: ядерно-цитоплазматическое отношение при этом уменьшается. В течение второго периода в ооците откладывается желток (по латыни — вителлус), что и определило одно из названий этого периода. Рассмотрим поочередно периоды превителлогенеза и вителлогенеза.

#### Подготовка к делениям созревания и синтетические процессы в период превителлогенеза

Весь период превителлогенеза проходит на фоне подготовки ооцита I порядка к последующим *делениям созревания*, или мейоза, которые состоят из двух быстро следующих друг за другом делений — редукционного и эквационного. Подготовка к 1-му делению созревания начинается вслед за прекращением оогониальных

делений с того, что ооцит вступает в S-фазу редукционного деления, т.е. в фазу удвоения ДНК (предшествующую любому клеточному делению). Удвоенное количество ДНК в геноме, достигнутое по завершении этой фазы, обозначается символом 4С. Затем наступает профаза 1-го деления мейоза, в течение которой медленно разворачиваются этапы лептотены, зиготены и пахитены (подробнее об этом говорится в курсах цитологии). Профаза мейоза продолжается у ооцитов млекопитающих несколько дней (у кроликов — до 20 дней), однако по достижении фазы диплотены, когда гомологичные хромосомы уже прошли конъюгацию и начали расходиться, наступает стационарная фаза *диакинеза*. На этой стадии дальнейшее течение мейоза сильно замедляется или же полностью прекращается. Этот блок мейоза продолжается до достижения особью половозрелости, т.е. у ряда млекопитающих и человека много лет. Однако в период диакинеза ядерный материал ооцита не является инертным: у большинства яйцеклеток (обладающих так называемым солитарным, или фолликулярным способами питания, см. ниже) он выполняет роль матрицы для синтеза всех видов РНК — рибосомных, транспортных и информационных, или матричных (соответственно рРНК, тРНК и мРНК). Все эти типы РНК синтезируются преимущественно впрок, т.е. для использования уже оплодотворенной яйцеклеткой.

Синтез рРНК, идущей на образование так называемой большой и малой субъединиц рибосом (константы седиментации соответственно 28S и 18S), связан с уникальным процессом *амплификации* (т.е. временного увеличения числа) *генов*, кодирующих данные виды РНК. Амплификация осуществляется путем избирательного копирования рибосомальных генов, расположенных вдоль нити ДНК тандемно (один за другим). Всего в диплоидном ядре клетки шпорцевой лягушки имеются два гомологичных локуса ДНК, каждый из которых содержит примерно 450 генов рРНК. После репликации ДНК в профазе мейоза таких участков становится, следовательно, четыре, что соответствует примерно 1800 генам. Однако в действительности к фазе диплотены мейоза активность проявляют более миллиона генов рРНК. Такое возрастание их числа (амплификация) достигается благодаря тому, что рибосомальные гены полностью отшнуровываются от нити ДНК, замыкаются в кольца и смещаются к периферии ядра ооцита. Там на них возникают новые копии ДНК и т.д., так что процесс идет как нарастающий каскад. Отделившиеся копии обособляются морфологически в виде ядрышек, которых может быть



несколько тысяч. Образование ядрышек (амплификация) идет в основном на стадии пахитены, а на стадии диплотены на их матрицах происходит синтез рРНК. Позже, после созревания ооцита, ядрышки выходят в цитоплазму ооцита и там лизируются (рис. 8, А, 2).

Подсчитано, что если бы синтез рРНК в ооците шпорцевой лягушки происходил с той же скоростью, как в соматических клетках, то на него понадобилось бы около 500 лет. В действи-

тельности же вследствие амплификации генов этот процесс заканчивается в течение 3–6 мес.

Низкомолекулярная рРНК (5S РНК) и тРНК синтезируются без

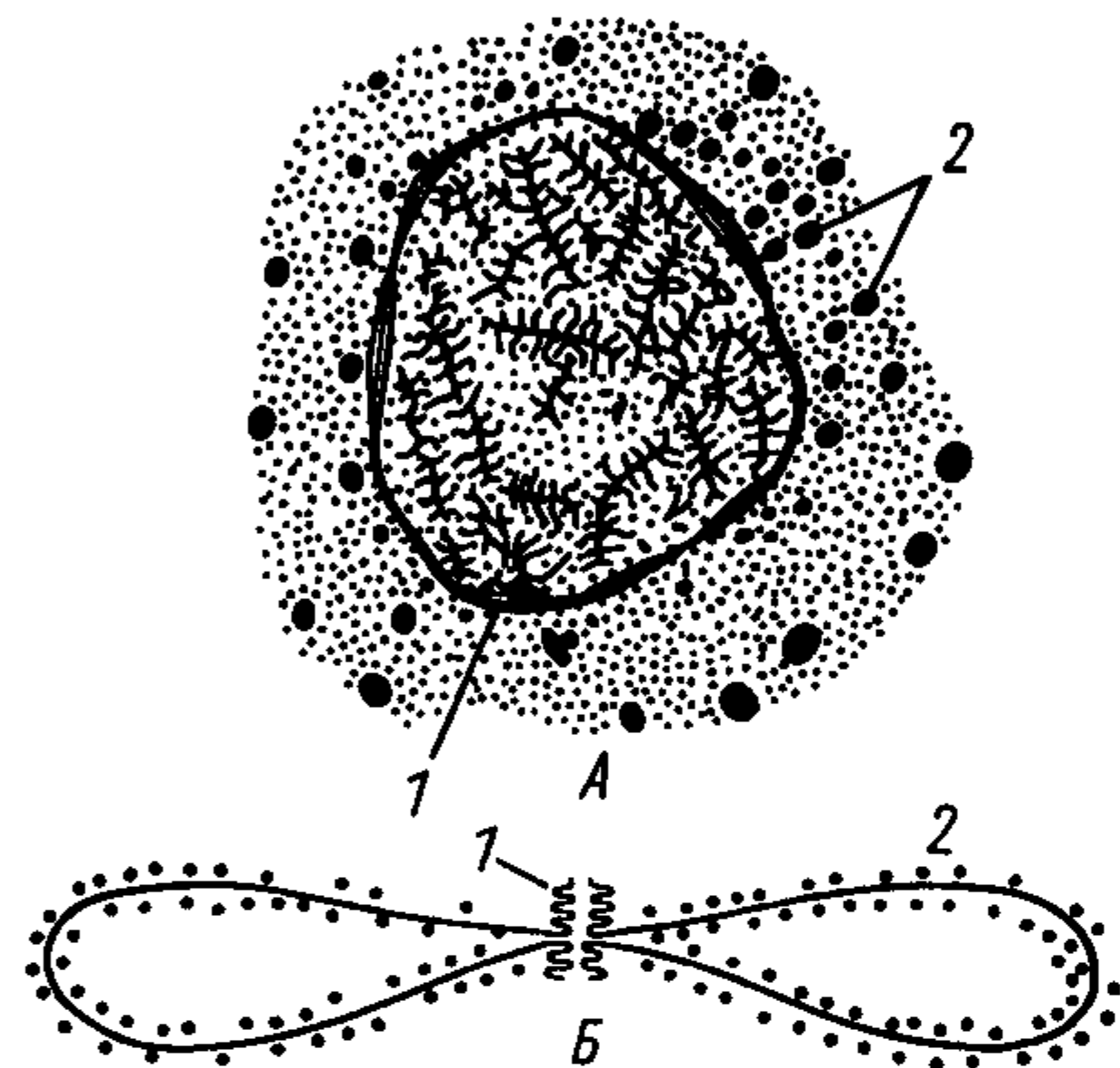


Рис. 8. Хромосомы типа «ламповых щеток» и амплифицированные ядрышки в ооцитах лягушки (по И.И. Соколову, 1966).

А — центральная часть молодого ооцита: 1 — хромосомы типа «ламповых щеток»; 2 — ядрышки. Б — схема деспирализации хромосомной нити в области петли: 1 — спирализованный участок; 2 — деспирализованная петля

участия процесса амплификации; их быстрое накопление обусловлено тем, что кодирующие их гены многократно повторены (в ооцитах шпорцевой лягушки число копий генов 5S РНК достигает 25 000, а генов тРНК — нескольких сотен). Синтез мРНК связан с приобретением хромосомами ооцита особой структуры, из-за которой они были названы цитологами конца прошлого века «хромосомами типа ламповых щеток» (имелись в виду ершистые щетки, которыми чистили керосиновые лампы; рис. 8, А, 1). Впоследствии выяснили, что своеобразная «ершистость» этих хромосом объясняется наличием у них ряда участков, где нити ДНК деспирализованы и расплетены (рис. 8, Б).

Авторадиографические исследования показали, что в этих деспирализованных участках особенно активно идет синтез мРНК. Значительную его часть составляют молекулы мРНК, запасаемые «впрок»: не более трети заготовленных матриц используется непосредственно в оогенезе. На остальных белковый синтез начинается лишь после оплодотворения. До того времени молекулы мРНК сохраняются в цитоплазме в «маскированной форме», заблокированные белковыми молекулами. Эти прочные белок-рибонуклеиновые комплексы получили название «информосом».

Что касается белков, синтезируемых в раннем оогенезе, то они идут большей частью на построение мембран ооцита — наружной плазматической мембраны и мембран эндоплазматического ретикулума.

### Период вителлогенеза. Способы питания яйцеклеток

В период вителлогенеза, как это следует из его названия, в ооците I порядка образуется желток, а также другие питательные вещества — жиры и гликоген. Желток представляет собой высокофосфорилированный кристаллический белок. Он откладывается в виде желточных гранул, одетых пограничной мембраной. По количеству откладываемого в период вителлогенеза желтка яйцеклетки принято делить на *полилецитальные*, или *многожелтковые* (большинство членистоногих, рыбы, птицы), *мезолецитальные* — со средним количеством желтка (амфибии, осетровые рыбы), *олиголецитальные* — маложелтковые (большинство червей, моллюсков, иглокожих) и *алецитальные*, т.е. практически безжелтковые (плацентарные формы — млекопитающие, а также и некоторые беспозвоночные, например первичнотрахейные). Количество желтка строго детерминировано генетически и почти не зависит от условий питания самки.

По способу образования желток принято разделять на экзогенный и эндогенный. Присущий большинству видов животных экзогенный желток строится на основе белка — предшественника вителлогенина, который поступает в ооцит извне. У позвоночных вителлогенин синтезируется в печени матери и транспортируется к содержащему ооцит фолликулу (см. ниже) по кровеносным сосудам. Попадая затем в пространство, непосредственно окружающее ооцит (периооцитное пространство), вителлогенин поглощается ооцитом путем пиноцитоза в составе так называемых окаймленных мембранных пузырьков (рис. 9). Каждая гранула желтка образуется в результате слияния большого количества (до тысячи) таких пиноцитозных пузырьков. При формировании гранул желтка вителлогенин расщепляется на сильно фосфорилированный белок фосвитин и другой белок — липовителлин, содержащий до 20% липидов.

Эндогенный желток синтезируется из низкомолекулярных предшественников внутри самого ооцита, в его сильно развитом эндоплазматическом ретикулуме. Желточные гранулы возникают из концевых цистерн аппарата Гольджи. Лишь немногие типы



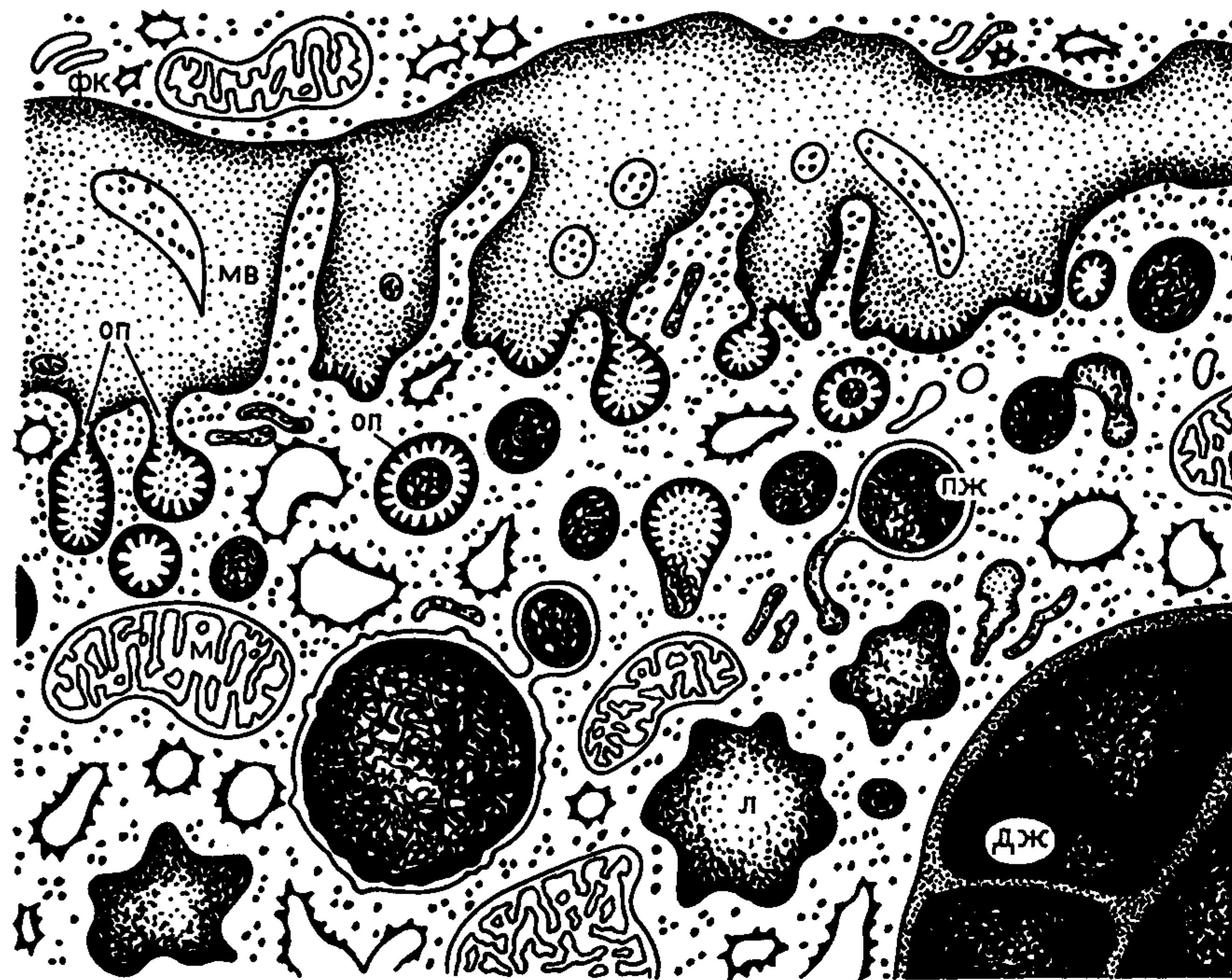


Рис. 9. Поверхность ооцита комара в период активного пиноцитоза и формирования желточных гранул (по Т.Б. Айзенштадт, 1984).

дж — дефинитивный желток; л — липидные включения; м — митохондрии; мв — микроворсинки поверхности ооцита; оп — окаймленные пузырьки, отшнуровывающиеся от поверхности ооцита; пж — примордиальный (зачаточный) желток; фк — фолликулярные клетки

яйцеклеток развиваются исключительно за счет эндогенного желтка. Чтобы разобраться в этом вопросе подробнее, познакомимся со способами питания яйцеклеток различных систематических групп животных.

Если рассмотреть этот вопрос в сравнительно-эволюционном аспекте, то видно, что при формировании многоклеточных животных наблюдался переход от факультативной гипертрофии клетки — родоначальника будущего организма — к обязательной гипертрофии. Так, у одноклеточных жгутиковых (фитомонад) степень гипертрофии еще тесно связана с условиями обитания. Например, миксотрофная фитомонада *Naematococcus droebakiensis* в средах, бедных питательными веществами, перед делением увеличивается несущественно, после чего делится однократно (монотомия), а в богатых средах увеличивает перед делением свой объем в 2–3 раза и затем делится столько же раз, возвращаясь к

первоначальным размерам (палитомия). В этом случае гипертрофический рост носит чисто факультативный характер и полностью зависит от условий среды. Однако уже у колониальных жгутиковых он становится обязательным звеном жизненного цикла. Тем более это справедливо для всех многоклеточных животных.

Наиболее примитивный способ питания ооцитов многоклеточных животных — *диффузный*, или *фагоцитарный*, — описан у губок и пресноводной гидры. У губок растущий ооцит питается как хищник, ползая по межклеточному пространству и пожирая более мелкие клетки (рис. 10).

У губки *Petrobionia* наблюдается своеобразный «двухступенчатый» механизм питания: ооцит присоединяет к себе так называемую клетку-носительницу, которая захватывает и поглощает хоаноциты ближайшего жгутикового канала. Продукты их распада проникают в ооцит. У пресноводной гидры

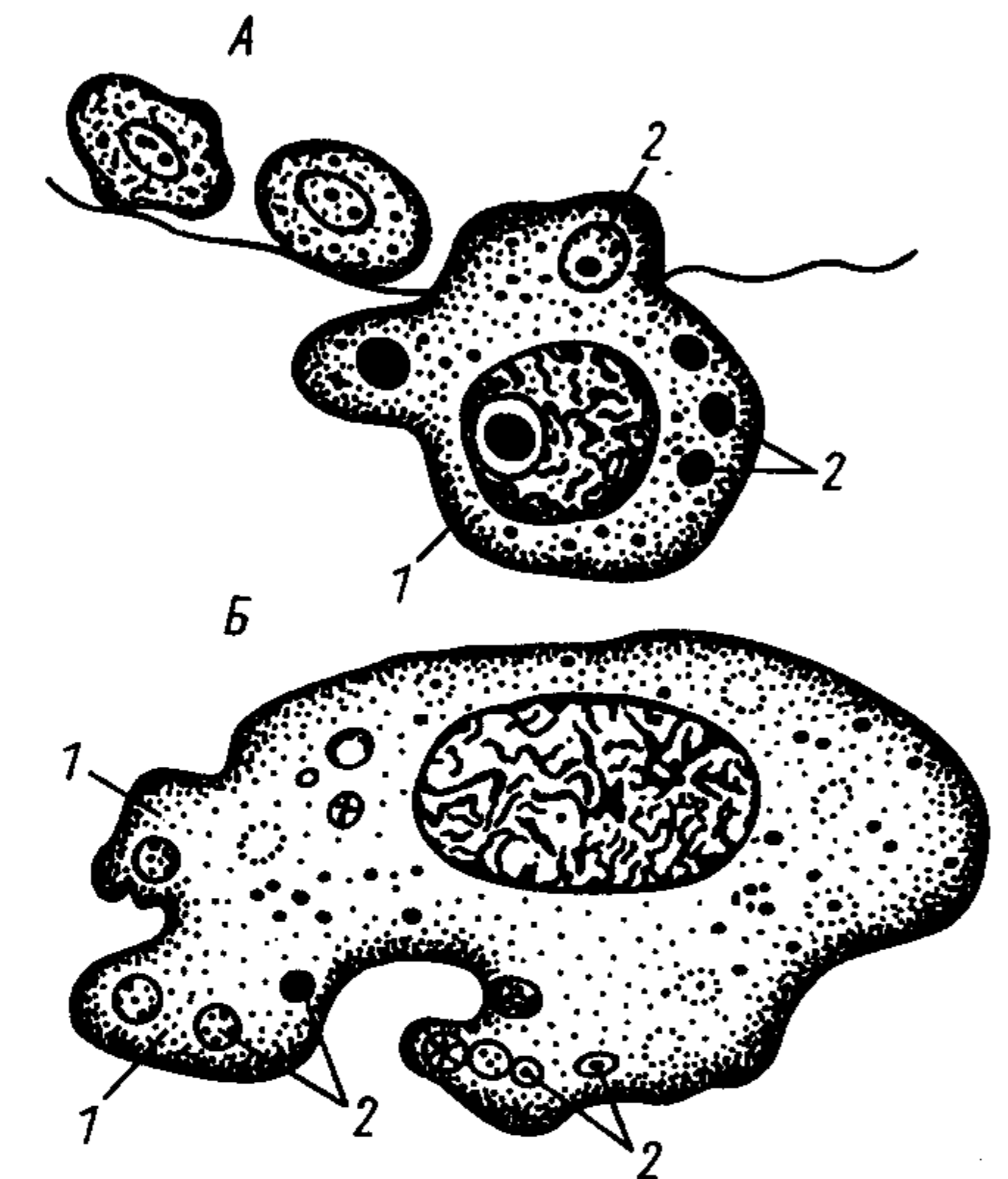


Рис. 10. Питание ооцитов у губок (по О. Тюзе, 1968).

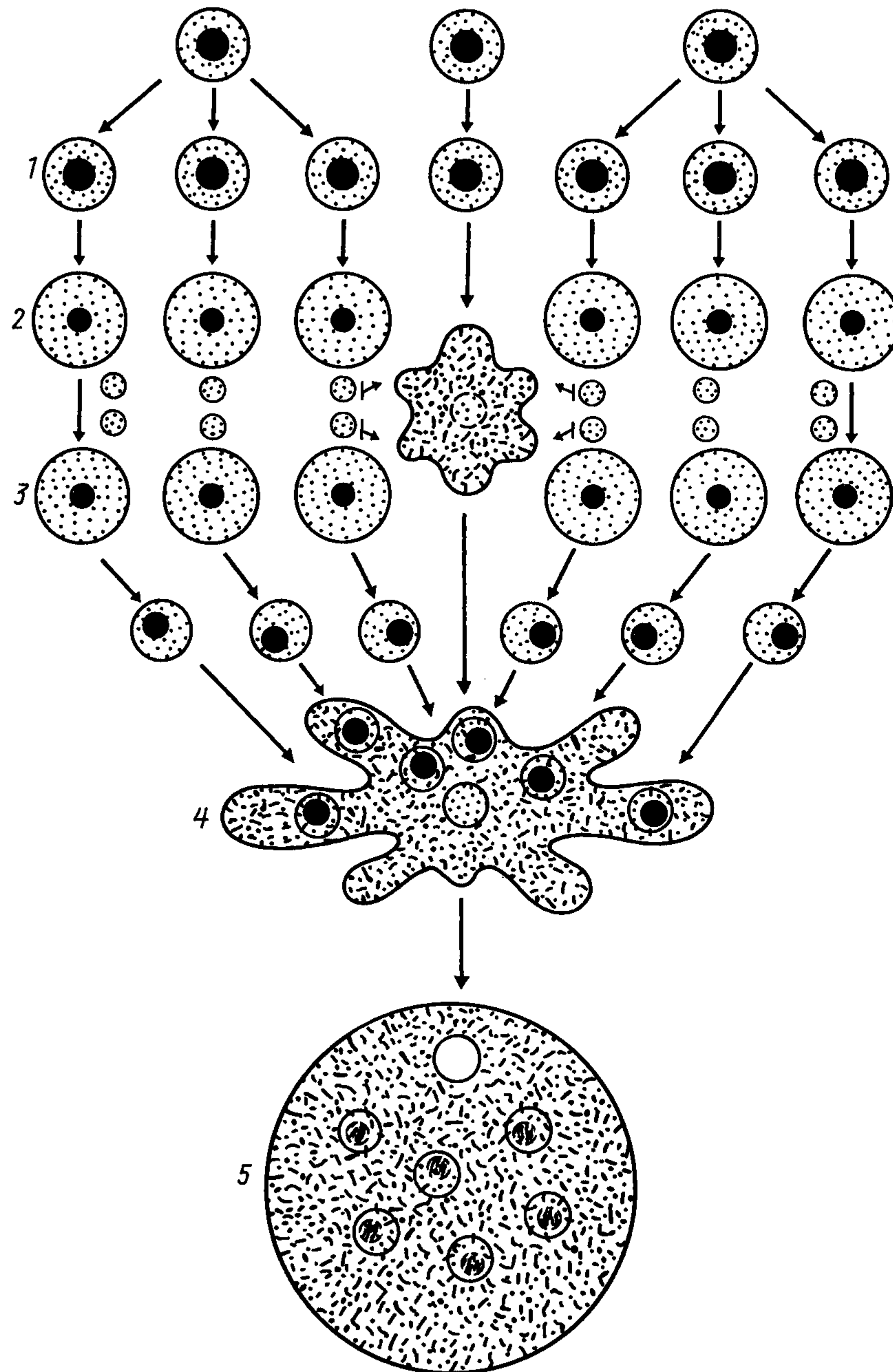
А — ооцит (1), поглотивший питательные клетки (2). Б — выросший ооцит, содержащий дегенерирующие ядра многих заглоченных питательных клеток (1, 2)

ооцит растет внутри плотного гнезда из размножающихся I-клеток, активно синтезирующих компоненты желтка. Ооцит поглощает эти клетки путем фагоцитоза. Некоторое время генетический материал поглощенных клеток сохраняет свою активность, снабжая ооцит копиями мРНК для синтеза необходимых зародышу белков. Затем поглощенные клетки гибнут путем апоптоза (рис. 11).

Основной биохимический процесс в цитоплазме диффузно питающегося ооцита — это синтез гидролитических ферментов для переваривания фагоцитированного материала. Последний при этом откладывается в лизосомах, называемых в данном случае фаголизосомами. Настоящих желточных гранул при данном типе питания не образуется.

У некоторых видов животных растущий ооцит не связан непосредственно с какими-либо другими клетками и получает все





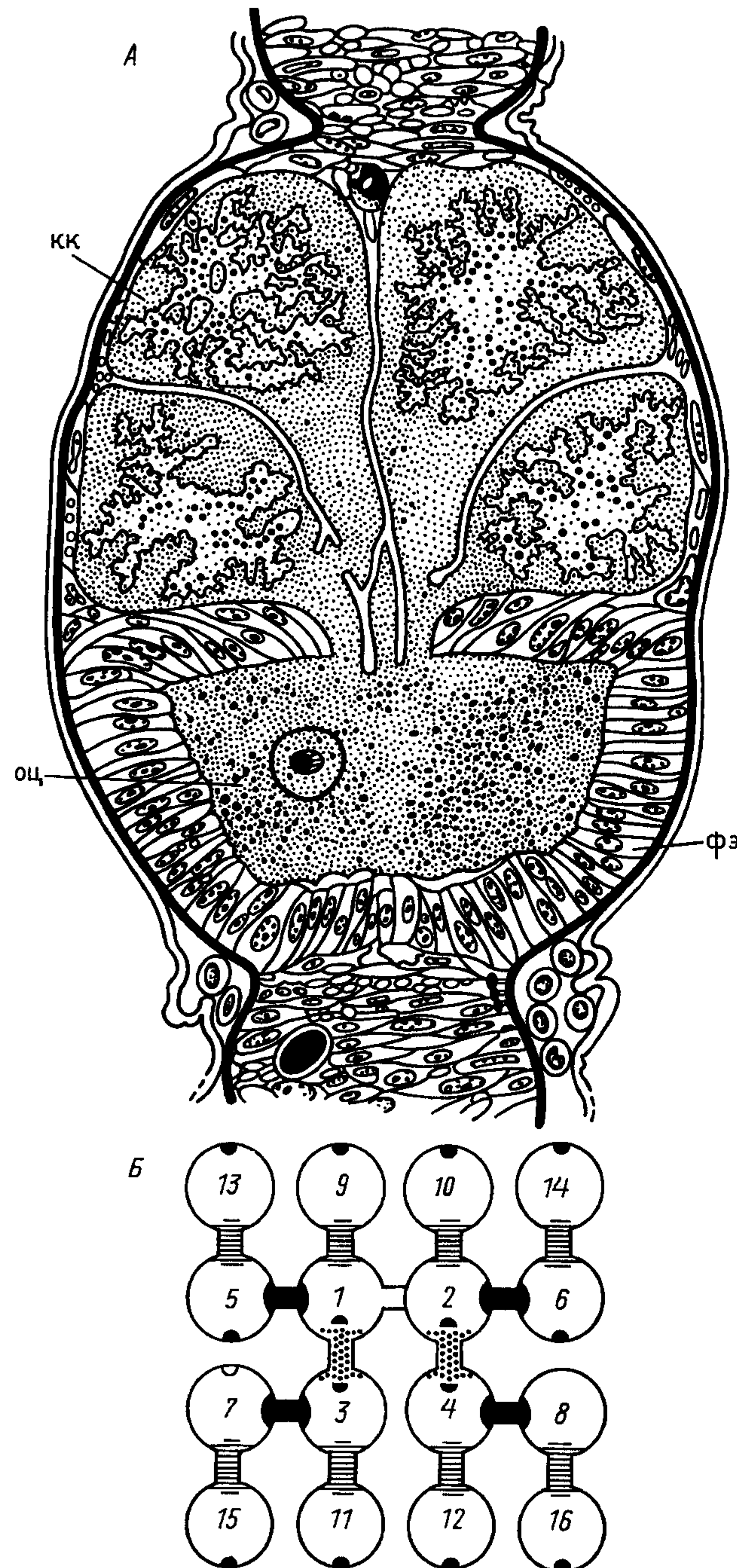
вещества, необходимые для синтеза макромолекул, из окружающей среды (полости гонады и целомической жидкости) в низкомолекулярной форме. Такой способ питания ооцитов присущ колониальным гидроидным полипам, приапулидам, морским звездам, ланцетнику и некоторым другим видам. Он называется *солитарным* (одиночным). Желток и все типы РНК синтезируются в этих случаях самими ооцитами. Таким образом, при солитарном способе питания желток по своему происхождению часто является эндогенным.

Другой тип питания ооцитов — *нутриментарный* — появляется в различных группах червей и достигает наивысшего развития у членистоногих. В яичниках данных животных ооцит окружен специальными питающими клетками — трофоцитами, которые представляют собой abortивные половые клетки, связанные с ооцитом цитоплазматическими мостиками (рис. 12). Как растущий ооцит, который впоследствии превратится в зрелую половую клетку, так и трофоциты возникают из одного и того же гнезда размножающихся оогониев, т.е. представляют собой сестринские клетки. Соотношение трофоцитов и развивающихся ооцитов в этих гнездах бывает различным. Так, у рыбьей пиявки одна или две клетки из 50 оогониев превращаются в ооциты, а остальные — в трофоциты; у улитковой пиявки это соотношение равно 1 : 2000, а у дрозофилы — 1 : 15.

Почему отдельные клетки из числа совершенно одинаковых вначале оогониев превращаются в ооциты, а другим суждена участь трофоцитов? Вопрос этот до сих пор полностью не решен, но предполагается, что судьба данной оогониальной клетки зависит от количества цитоплазматических мостиков, которыми она связана с другими оогониями. Так, у дрозофилы в каждой группе синцитиально связанных оогониев две клетки имеют по три канала, четыре — по два канала, восемь — по одному каналу и две — по четыре канала. Только две последние клетки вступают в фазу роста (становятся проооцитами), а из них ооцитом становится лишь та, которая контактирует с фолликулярными клетками (описываемыми ниже) (рис. 12, Б). Данный пример иллюстрирует важную роль *связности* клетки (количества ее соседей) для определения ее судьбы (направления дифференцировки). Позже (гл. 3)

Рис. 11. Схема оогенеза пресноводной гидры (по D. Zuerrer, 1983).

Ооцит (в центре) фагоцитирует цитоплазматические фрагменты (апоптические тельца) и целые клетки-кормилки (апоптические клетки), происходящие из интерстициальных клеток. 1-5 — последовательные стадии развития



мы познакомимся с другими примерами дифференцирующей роли связности эмбриональных клеток.

Основная функция трофоцитов — синтез в них рРНК, поступающей по цитоплазматическим мостикам в ооцит в виде комплекса с рибосомными белками, т.е. в виде рибонуклеопротеидов (РНП). Высказано предположение, что РНП-частицы перемещаются из трофоцитов в ооцит электрофоретически, под действием разности электрических потенциалов, достигающей между трофоцитами и ооцитом 10 мВ (отрицательный заряд со стороны трофоцита). Если приложить к данной клеточной системе электрический ток обратной полярности, вещества пойдут в обратном направлении — из ооцита в трофоциты. Механизм возникновения разности потенциалов обсуждается в этой главе позже, в разделе «Поляризация яйцеклетки». Другие авторы считают, однако, что РНП-частицы движутся не электрофоретически, а в основном под действием сил гидростатического давления.

К синтезу желтка трофоциты отношения не имеют. Основная часть желточных белков при нутриментарном способе питания синтезируется в соматических клетках (т.е. желток по происхождению экзогенный) и поступает в ооцит посредством пиноцитоза.

Наиболее распространенный и совершенный способ питания яйцеклеток — *фолликулярный*. Он связан с образованием из соматических клеток гонады одного или нескольких слоев фолликулярного эпителия, который окружает ооцит. Ооцит вместе с фолликулярным эпителием называется *фолликулом*. Фолликулярный способ питания может сочетаться с нутриментарным. В этих случаях (насекомые) фолликулярный эпителий развит относительно слабо и остается однослойным. Фолликулярный способ питания существует у ряда беспозвоночных и у всех хордовых. Особенного развития он достигает у млекопитающих (рис. 13).

Фолликулярный эпителий отделен от ооцита узкой щелью — уже упоминавшимся периооцитным пространством, которое пересекается множеством отростков фолликулярных клеток, иногда тесно контактирующих с плазматической мембраной ооцита.

Рис. 12. Нутриментарный способ питания яйцеклеток (по Т.Б. Айзенштадт, 1984).

А — яйцевая капсула шелкопряда перед началом вителлогенеза. Б — пространственные отношения между потомками оогониев в яичнике дрозофилы после четырех оогональных делений. Только клетки 1 и 2, связанные с соседями четырьмя каналами, становятся проооцитами. Остальные клетки превращаются в клетки-кормилки (кк) — клетки-кормилки, оц — ооцит; фэ — фолликулярный эпителий



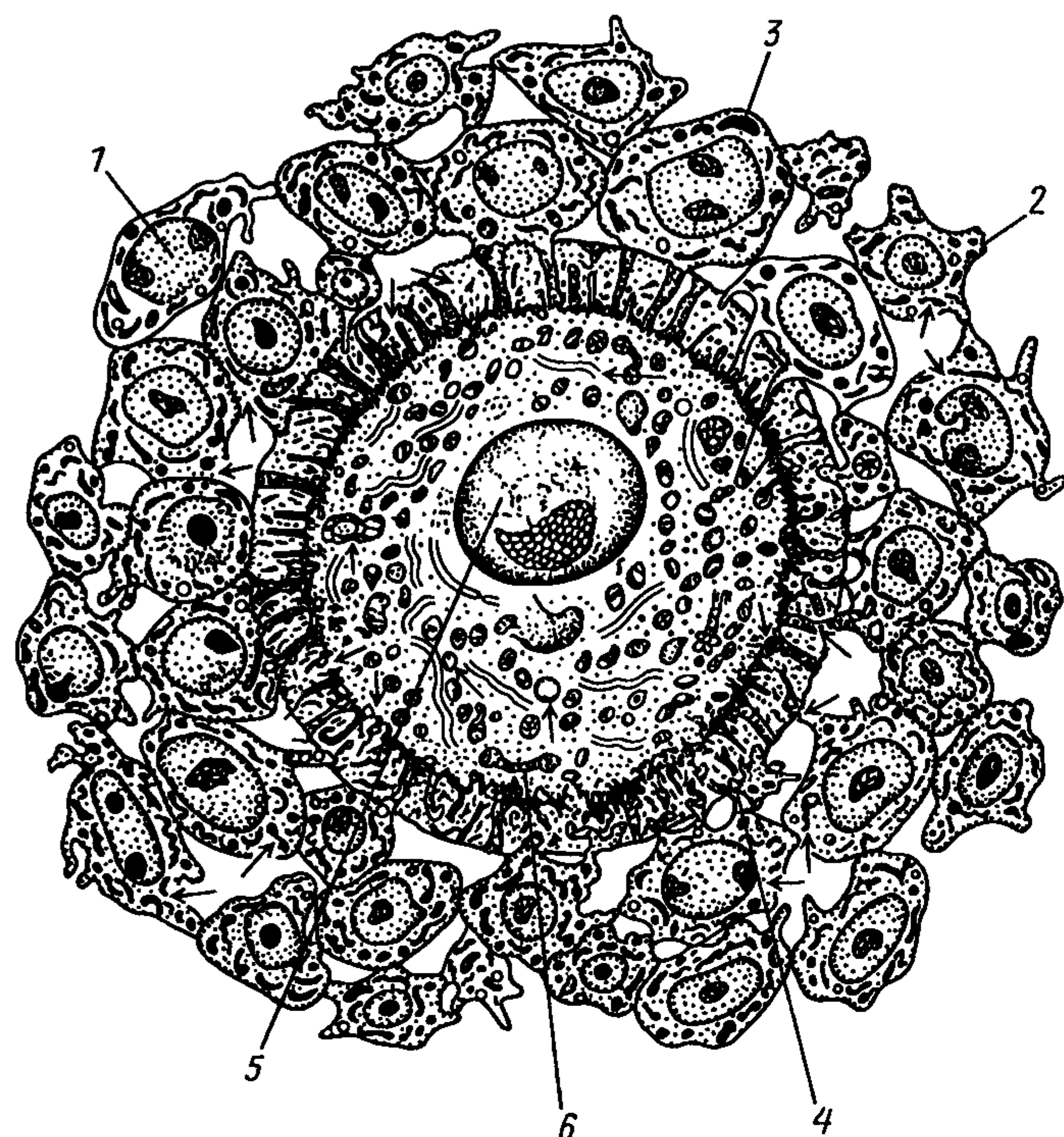


Рис. 13. Фолликул морской свинки (по Т.Б. Айзенштадт, 1984).

В центре — ооцит: 1-3 — клетки фолликулярного эпителия; 4 — оболочка ооцита (*zona pellucida*); 5 — ядро ооцита; 6 — эндоплазматический ретикулум

Предполагается, что через контакты так называемого щелевого типа осуществляется перенос ионов и низкомолекулярных веществ, в частности молекул циклического 3', 5'-аденозинмонофосфата (цАМФ) — универсального регулятора клеточных функций, о котором мы не раз будем в дальнейшем упоминать.

Функции фолликулярных клеток различны. В фолликулярном эпителии некоторых групп животных (рептилий и птиц) синтезируются рРНК, переносимые в ооцит через посредство описанных отростков. Синтез в фолликулярных клетках желточных белков, также впоследствии транспортирующихся в ооцит, достоверно показан только для головоногих моллюсков. Фолликулярные клетки яичников позвоночных функционируют подобно сложно организованной эндокринной железе, поскольку в них синтезируются как эстрогены, так и андрогены. В свою очередь эти функции фолликулярных клеток находятся под контролем гонадотропных гормонов гипофиза.

Однако наряду с этими частными функциями во всех, по-видимому, случаях фолликулярный эпителий играет универсальную роль избирательно проницаемого барьера для белков, поступающих из кровеносных сосудов в периооцитное пространство; эти белки проходят через щели между клетками фолликулярного эпителия. Именно благодаря этой функции фолликулярного эпителия в периооцитном пространстве создается повышенная концентрация вителлогенинов, поглощаемых, как уже говорилось, растущим ооцитом путем пиноцитоза. Таким образом, фолликулярный эпителий служит органом избирательного транспорта к ооциту необходимых ему питательных веществ, синтезированных в печени или других аналогичных органах материнского организма и перенесенных к яичнику с током крови. Кроме того, у многих животных фолликулярные клетки на поздних стадиях оогенеза выделяют белки, идущие на построение так называемой вторичной оболочки яйцеклетки (см. ниже). Рассмотрим более подробно формирование и цикл развития фолликула млекопитающих.

Фолликулярные клетки млекопитающих образуются из так называемого коркового слоя яичника. У зародышей млекопитающих половые клетки, находящиеся еще на стадии оогониев,

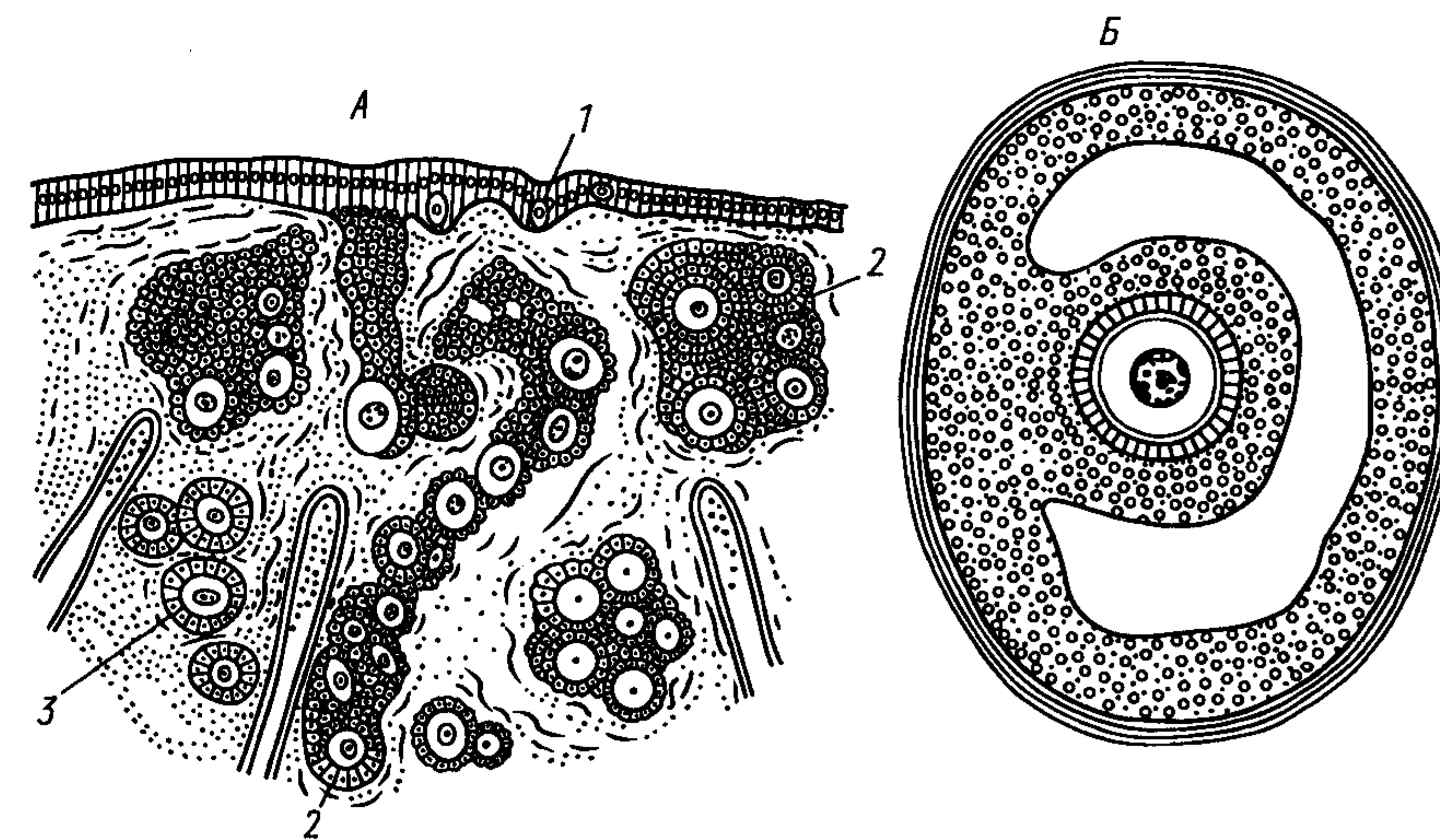


Рис. 14. Оогенез у млекопитающих (по Е. Рысу, 1940).

А — срез через яичник новорожденного теленка: 1 — оогонии; 2 — внедрение ооцитов, окруженных многочисленными фолликулярными клетками в виде тяжей, в соединительнотканную строму яичника; 3 — однослойный фолликул. Б — графов пузырек. Яйцевая клетка в центре бугорка, состоящего из фолликулярных клеток и окруженного фолликулярной жидкостью



лежат в поверхностном слое яичника, который иногда не вполне удачно называется герминативным эпителием (рис. 14, А, 1). Позже, уже став ооцитами, они окружаются тяжами фолликулярных клеток и внедряются в соединительную строму яичника (рис. 14, А, 2). Обособившиеся от этой массы сферические структуры, состоящие из ооцита и окружающих его фолликулярных клеток, называются *первичными фолликулами*. Вначале однослойные (рис. 14, А, 3), фолликулы в результате размножения фолликулярных клеток становятся затем многослойными. Потом фолликулярные клетки начинают выделять особую жидкость и постепенно резорбироваться. На их месте возникают полости, сливающиеся в конце концов в одну. Фолликул на заключительной стадии резорбции называется зрелым, или граафовым, пузырьком (рис. 14, Б). Затем стенка граафова пузырька лопається, яйцеклетка освобождается из яичника и выходит в яйцевод, окруженная слоем прилипших к ней фолликулярных клеток (так называемая *corona radiata*). Процесс выхода яйцеклетки из Граафова пузырька в яйцевод называется *овуляцией*. Вышедший в яйцевод ооцит приступает к делениям созревания, рассматриваемым ниже.

### Созревание ооцита

Созревание ооцита — это процесс последовательного прохождения двух делений мейоза (делений созревания). Как уже говорилось выше, при подготовке к 1-му делению созревания ооцит длительное время находится в фазе диакинеза, когда и происходит его рост и вителлогенез. Выход из фазы диакинеза и начало собственно делений созревания приурочены к достижению самкой половозрелости и определяются половыми гормонами: гонадотропные гормоны гипофиза воздействуют на фолликулярный эпителий, продуцирующий в ответ прогестерон или его аналоги. Гормоны фолликулярного эпителия поступают в ооцит и стимулируют его к созреванию.

Современные представления о механизмах этого процесса таковы. Как уже говорилось, в период роста ооцита он связан с фолликулярными клетками щелевыми контактами, через которые из последних в ооцит поступает цАМФ. Высокий уровень цАМФ блокирует (путем фосфорилирования) белковый *фактор созревания*, который предсуществует в цитоплазме ооцита. Под действием прогестерона или его аналогов щелевые контакты замыкаются, концентрация цАМФ в цитоплазме ооцита падает, и

фактор созревания деблокируется (дефосфорилируется). Далее он способен еще не вполне изученным образом размножаться (амплифицироваться) в цитоплазме: достаточно инъецировать немного этого фактора в незрелый ооцит, чтобы затем его количество возросло. Фактор созревания вызывает дезинтеграцию (разрушение) оболочки ядра ооцита, разрушение ядрышек и миграцию хромосом к будущему анимальному полюсу, где и произойдут деления созревания.

Из двух делений созревания первое у большинства видов является редукционным, так как именно в ходе этого деления гомологичные хромосомы расходятся по разным клеткам. Таким образом, каждая из разделившихся клеток приобретает половинный (гаплоидный) набор хромосом, где каждый ген представлен лишь одной аллелью. Поскольку 1-му делению созревания предшествовала, как и обычному митотическому делению, S-фаза, каждая из разошедшихся хромосом содержит двойное количество ДНК (две хроматиды). Эти генетически идентичные хроматиды и расходятся по сестринским клеткам во 2-м делении созревания, которое является эквационным (как и обычное деление соматических клеток). После двух делений созревания число хромосом в каждой из клеток оказывается гаплоидным ( $1n$ ), а общее количество хроматина в каждом клеточном ядре будет соответствовать  $1c$ .

Основная особенность делений созревания в ооцитах состоит в том, что эти деления резко неравномерны (рис. 15). Перед 1-м делением созревания ядро ооцита мигрирует к его поверхности. Та точка поверхности ооцита, к которой ближе всего располагается ядро, названа *анимальным*, противоположная — вегетативным полюсом яйцеклетки. Затем в результате 1-го деления созревания половина хромосомного набора выталкивается в очень маленькую клетку, которая называется первым *редукционным*, или *полярным* (в старых руководствах — *направительным*), *тельцем*. Впоследствии эта клетка делится на две столь же малые, и никакого участия в дальнейшем развитии они не принимают (за исключением некоторых случаев партеногенеза; см. гл. 3). Яйцевая клетка после выделения I редукционного тельца называется *ооцитом II порядка*. Второе деление созревания осуществляется путем выделения II редукционного тельца таких же размеров, как и I. После его выделения ооцит II порядка превращается в зрелое яйцо. Биологический смысл резкой неравномерности делений созревания очевиден: невыгодно дробить на части накопленный в процессе роста яйцеклетки запас питательных веществ.



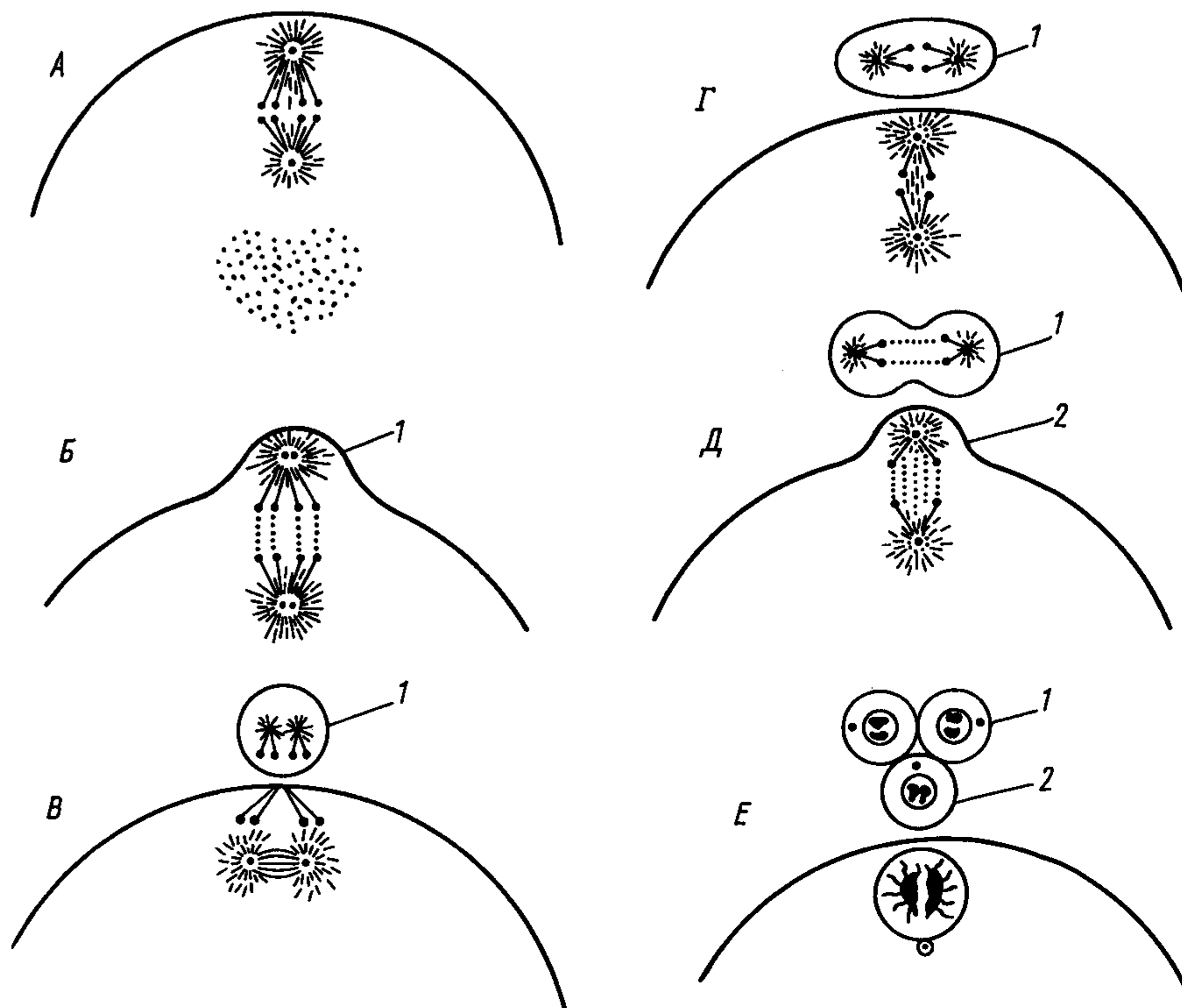


Рис. 15. Схема делений созревания в ооците (по Э. Вильсону, 1940).

А — метафаза 1-го деления созревания; Б, В — выделение I полярного тельца (1); Г, Д — метафаза и анафаза 2-го деления созревания (одновременно делится I полярное тельце); Е — выделение II полярного тельца (2)

Лишь у немногих видов (некоторые кишечнополостные; из иглокожих — морские ежи) мейоз доходит до конца без участия сперматозоида, внедряющегося в яйцеклетку. У большинства животных течение мейоза останавливается на некотором этапе созревания (возникает, как говорят, блок мейоза), и для дальнейшего его протекания требуется оплодотворение яйцеклетки сперматозоидом (или действие другого активирующего агента; см. гл. 3). Различают следующие три типа блока мейоза.

1. Мейоз останавливается на стадии диакинеза, т.е. участие сперматозоида необходимо для протекания обоих мейотических делений. Этот тип блока мейоза наблюдается у губок, отдельных представителей плоских, круглых и кольчатых червей, моллюсков и щетинкочелюстных. Удивительным образом сюда же относятся три представителя млекопитающих: собака, лиса и

лошадь. По данным С.И. Богомолова, у плоского ресничного червя *Convoluta borealis* (класс Turbellaria, отряд Acoela) сперматозоид может войти не только в незрелый, но даже еще в не доросший до окончательных размеров ооцит. Тогда рост последнего прерывается, и ооцит переходит к созреванию. В результате к развитию приступают яйцеклетки разных размеров. Все они жизнеспособны, хотя типы их дробления различны.

2. Мейоз останавливается на метафазе 1-го деления созревания. Такой блок мейоза отмечен у некоторых губок, немуртин, кольчатых червей, моллюсков и почти у всех насекомых.

3. Мейоз останавливается на метафазе 2-го деления созревания. Сюда относятся почти все хордовые. У летучих мышей блок мейоза происходит на анафазе 2-го деления созревания. Именно на этих стадиях созревания происходит овуляция яйцеклетки у млекопитающих. Лишь оплодотворение позволяет завершиться ее созреванию и перейти к дальнейшему развитию.

### Поляризация яйцеклетки

Как говорилось выше, полюс яйцеклетки, на котором выделяются редукционные тельца, называется анимальным, а противоположный ему — вегетативным. Эта анимально-вегетативная поляризация яйцеклетки решающим образом ориентирует последующие морфогенетические процессы: за редкими исключениями (см. гл. 4) первые две борозды делений дробления оплодотворенной яйцеклетки проходят по взаимно перпендикулярным анимально-вегетативным меридианам, пересекаясь на анимальном и вегетативном полюсах, а у взрослых животных передне-задняя ось тела либо совпадает с анимально-вегетативной осью яйцеклетки (так называемые протаксонные животные — многощетинковые черви, позвоночные и др.), либо перпендикулярна ей (плагиаксонные животные — малощетинковые черви, некоторые членистоногие).

Первые морфологические проявления поляризации яйцеклетки приурочены к периоду вителлогенеза: у большинства яйцеклеток желток откладывается преимущественно в вегетативном полушарии, а ядро ооцита отесняется в анимальное полушарие, где больше свободной цитоплазмы. Но только в период делений созревания, а точнее, в период выделения II редукционного тельца поляризация становится устойчивой и необратимой. Это доказывается следующим опытом, поставленным французским ученым Геррье на яйцеклетках моллюсков (виноградный слизень).

Посредством центрифугирования яйцеклетки после выделения I редуционного тельца веретено 2-го деления созревания смещалось со своего обычного положения и II редуционное тельце выделялось не под I тельцем, как обычно, а в другой точке поверхности яйцеклетки. Оказалось, что в последующем развитии таких яйцеклеток ось делений дробления, а отсюда и передне-задняя ось организма соответствовали точке выделения не I, а II редуционного тельца.

Материальные носители полярности яйцеклетки до сих пор полностью не выявлены: но, судя по всему, они локализованы в плазматической мембране яйцеклетки, а не в цитоплазматических включениях (эти включения и особенно желток можно сместить путем центрифугирования в различные положения, а полярная ось сохранит после этого свою исходную ориентацию). Что касается мембранных структур, ответственных за полярность яйцеклетки, интересные данные получены в последние годы с применением электрофизиологических измерений: при помощи так называемых вибрирующих электродов вокруг ооцитов и яйцеклеток ряда животных и растений обнаружены электрические поля. О наличии такого поля вокруг системы «ооцит—трофоциты» у дрозофилы уже говорилось. Особенно подробно были исследованы электрические поля вокруг яйцеклеток бурых водорослей (фукуса и др. — работы Л. Джеффи и других исследователей). Установлено, что через яйцеклетку фукуса протекает электрический ток плотностью порядка  $5 \text{ мкА/см}^2$ , причем в один из полюсов яйцеклетки (из которого впоследствии возникнет ризоид) катионы входят, а из противоположного — выходят наружу. Разность потенциалов между полюсами составляет от 2 до 20 мВ.

Наличие стационарных электрических полей и электрических (ионных) токов объясняется, по-видимому, разной концентрацией ионных каналов и насосов на противоположных полюсах яйцеклеток. На ризоидном полюсе яйцеклетки фукуса сосредоточены преимущественно каналы для ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ ; на противоположном полюсе — насосы, активно откачивающие эти ионы с затратой энергии, аккумулированной в молекулах АТФ. Приложением внешнего электрического поля можно сместить каналы и насосы (которые представляют собой ассоциации белковых молекул, обладающих некоторым суммарным зарядом) с их естественных положений. В результате и яйцеклетка в целом изменяет свою полярность. Из этих опытов следует, что расположение ионных каналов и насосов однозначно определяет полярность яйцеклетки.

Подобные же электрические поля обнаружены вокруг яйцеклетки шпорцевой лягушки: здесь концентрация ионных каналов выше в анимальном, а насосов — в вегетативном полушарии. Электрические поля в системе «ооцит—трофоциты» определяются, по-видимому, тем же обстоятельством: каналы локализованы преимущественно в мембране трофоцитов, а насосы — в мембране ооцита. До сих пор неизвестно, является ли такой электрофизиологический механизм поляризации яйцеклеток универсальным и единственным, но несомненно, что он играет существенную роль в поддержании полярности.

### Оболочки яйцеклетки

Поверх плазматической мембраны яйцо может быть одето еще несколькими оболочками. Различают первичные (желточные), вторичные и третичные оболочки. *Первичные* оболочки представляют собой производные плазматической мембраны яйцеклетки. Они присущи яйцеклеткам почти всех животных (кроме губок и большинства стрекающих), но особенно хорошо развиты у позвоночных, где они пронизаны уже упоминавшимися выше выростами яйцеклетки и фолликулярных клеток. При малых увеличениях микроскопа такая оболочка выглядит поэтому радиально исчерченной и называется *zona radiata*. Первичная оболочка яиц млекопитающих похожа на блестящий ободок и называется *zona pellucida* (см. рис. 13, 2). Возможно, что ее внешняя часть формируется выделениями фолликулярных клеток. Первичные оболочки видоизменяются и дотраиваются после оплодотворения яйцеклетки, о чем речь пойдет в следующей главе.

*Вторичные* оболочки (хорион) образуются в яичниках и представляют собой исключительно продукт выделения фолликулярных клеток. Они есть далеко не у всех яиц и лучше выражены, например, у насекомых. В хорионе имеется одно или несколько узких отверстий (микропиле), через которые сперматозоид проникает в яйцо.

*Третичные* оболочки выделяются железами яйцевода. В ряде групп позвоночных (химеровые рыбы, амфибии, рептилии, птицы) они развиты очень сильно. Поразительной сложности достигают третичные оболочки у акул и химеровых рыб. Часто эти оболочки имеют вытянутую форму, и яйцо в начале развития заполняет только часть пространства внутри плотной роговой третичной оболочки. Последняя представляет собой как бы «люльку», размеры которой точно подогнаны к размеру и форме



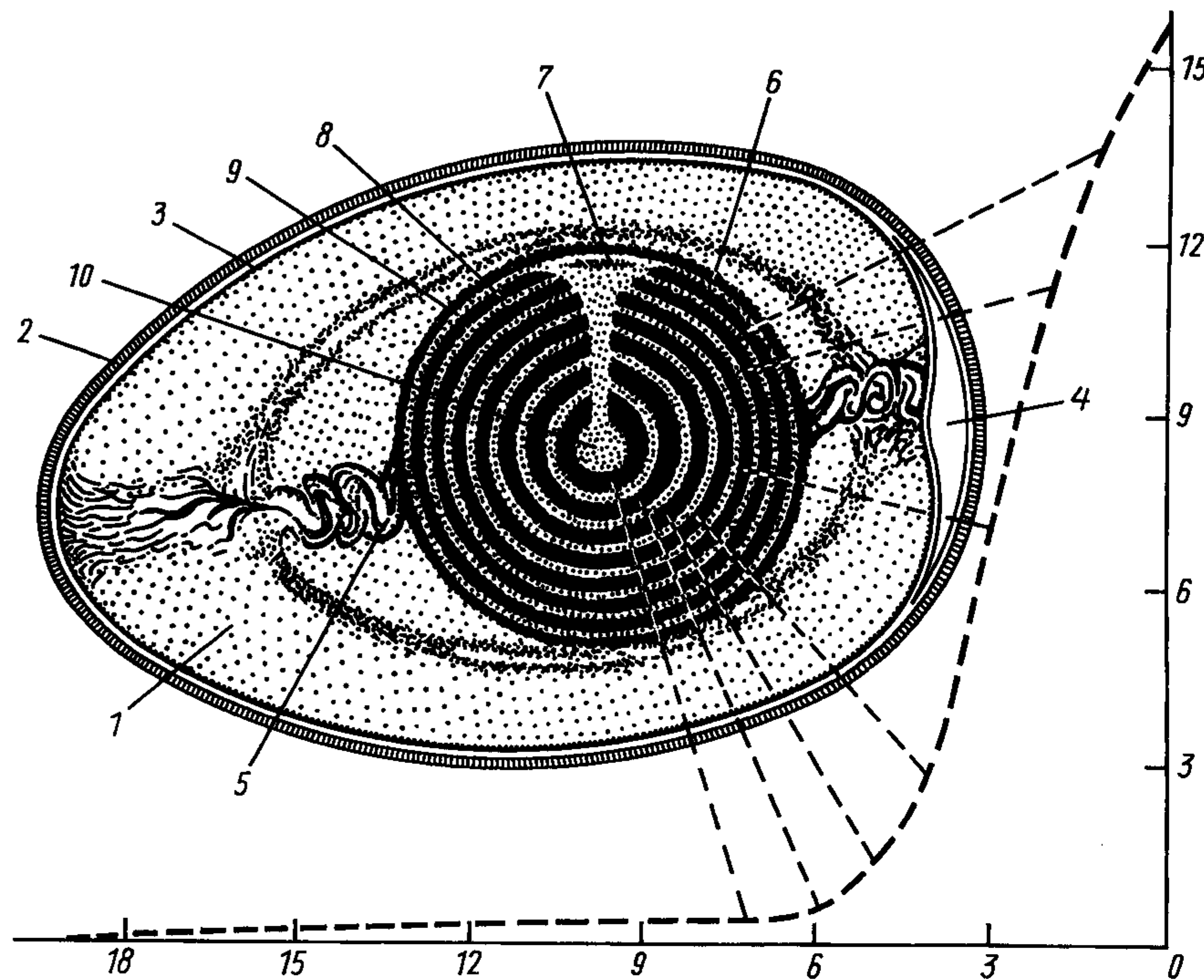


Рис. 16. Строение куриного яйца (по Б. Карлсону, 1988).

1 — белок; 2 — скорлупа; 3 — подскорлуповая оболочка; 4 — воздушная камера; 5 — халаза; 6 — желточная оболочка; 7 — бластодерма (зародыш); 8, 9 — слои желтого и белого желтка соответственно; 10 — латеска (подвеска). Сбоку представлена кривая роста количества яичного желтка. Горизонтальная ось — дни перед откладкой яйца, вертикальная ось — количество желтка, г

зародыша перед вылуплением. У птиц третичные оболочки представлены белком, двумя слоями подскорлуповой пергаментной оболочки и скорлупой (рис. 16). Названные компоненты выделяются последовательно расположенными железами яйцевода по мере движения яйца по яйцеводу вниз. Двигаясь по яйцеводу, яйцо вращается благодаря сокращениям гладкой мускулатуры стенок яйцевода, о чем можно судить по винтовой закрученности халаз — плотных тяжей белкового вещества, которые поддерживают желток в менее плотной массе белка. Интересно, что передне-задняя ось зародыша расположена всегда перпендикулярно направлению движения яйца по яйцеводу, а направление от хвоста зародыша к голове совпадает с направлением вращения яйца. Эта закономерность была впервые отмечена К. Бэром и называется правилом Бэра.

### Особенности сперматогенеза

Мужские половые клетки, как и женские, возникают из первичных гонцитов. При сперматогенезе непосредственными потомками гонцитов являются *стволовые сперматогенные клетки* (у млекопитающих называемые также *сперматогониями типа А*). Они присутствуют не только у зародышей, но и у половозрелых самцов; в семенниках млекопитающих они располагаются в пристеночном слое семенных канальцев (рис. 17, 2). Стволовые клетки время от времени (нерегулярно) делятся, оставаясь в недифференцированном состоянии. Некоторые из них при этом перемещаются ближе к центру семенного канальца, их деления становятся более регулярными, а после каждого деления эти клетки изменяют свою величину и форму. Такие клетки называют либо просто *сперматогониями*, либо *сперматогониями типа В*, а их деления — *сперматогониальными* (рис. 17, 3).

Сперматогониальные деления постоянно происходят у половозрелых самцов. Однако число делений отдельного сперматогония невелико (от 1 до 14) и строго определено для каждого вида животного. Например, у паразитического червя *Discyema* каждый сперматогоний делится всего один раз, у человека, по-видимому, 4 раза, а у рыбки гуппи — 14 раз. Откуда же в таком случае берется столь значительное количество продуцируемых сперматозоидов (до  $10^8$  в сутки у человека и кролика,  $10^{10}$  у хряка и лошади и т.д.)? Очевидно, что в основном за счет делений стволовых клеток. И действительно, подсчитано, что у дрозофилы каждая стволовая сперматогониальная клетка (а всего этих клеток порядка  $2^8$ ) делится 107 раз, т.е. продуцирует  $2^{107}$  сперматогониев, каждый из которых затем делится еще всего 4 раза.

После определенного числа делений сперматогоний передвигается еще ближе к просвету канальца, вступает в профазу 1-го деления созревания и начинает называться *сперматоцитом I порядка*. В результате 1-го деления созревания сперматоцит I порядка делится на два одинаковых *сперматоцита II порядка*, а последние в ходе 2-го деления созревания — на две *сперматиды*, обладающие, как и зрелая яйцеклетка, гаплоидным числом хромосом и количеством ДНК, соответствующим 1с. Затем каждая сперматида в результате сложных цитологических преобразований, не сопровождающихся клеточными делениями, преобразуется в *сперматозоид*. Процесс *спермиогенеза* продолжается несколько дней (4 дня у морского ежа, 23 дня у человека). Более подробно он рассматривается ниже.

Как сперматогонии, так и сперматоциты и сперматиды всех исследованных видов животных почти непрерывно связаны между собой цитоплазматическими мостиками, образуя синцитии (рис. 17, 5). Этим, по-видимому, объясняется высокая степень синхронности делений сперматогониев и сперматоцитов в данном отделе семенного канальца. Деления эти идут последовательными циклами с периодом в несколько дней, а вдоль семенного канальца наблюдается волна сперматогониальных делений и вхождения в спермиогенез. Между сперматидами, соединенными цитоплазматическими мостиками, возможен перенос молекул мРНК.

Важное значение для сперматогенеза имеют соматические клетки, расположенные в стенках семенных канальцев, — так

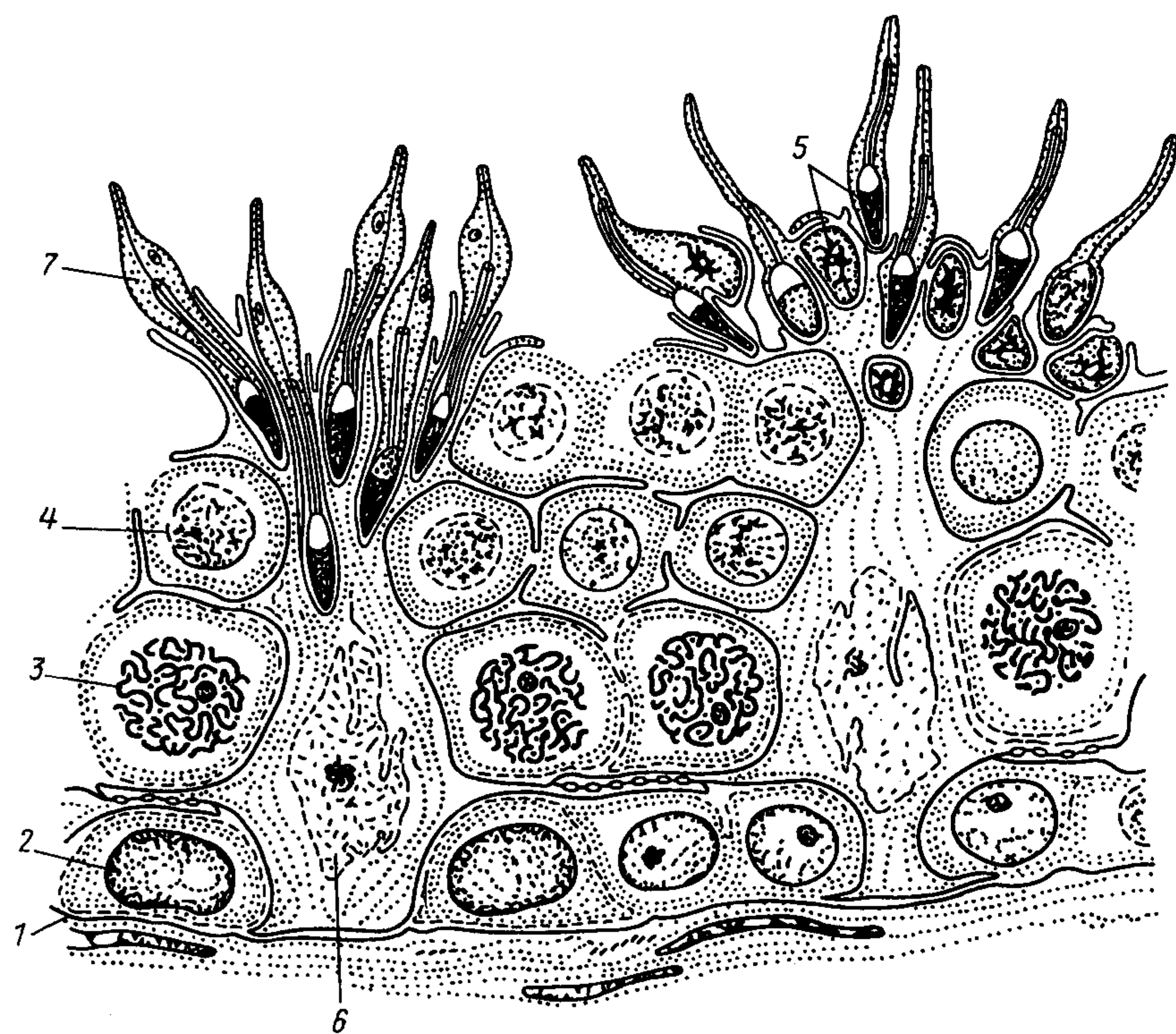


Рис. 17. Участок стенки эпителия семенных канальцев крысы (по Б. Карлсону, 1983).

1 — ограничивающая мембрана; 2 — сперматогонии типа А; 3 — сперматогонии типа В; 4 — сперматоциты в начале редукционного деления (фаза пахитены); 5 — сперматиды; 6 — клетки Сертоли; 7 — пучки дифференцирующихся сперматозоидов, прикрепившиеся к клетке Сертоли

называемые *клетки Сертоли*. К ним прикрепляются сперматиды и уже сформированные молодые сперматозоиды (рис. 17, 6, 7). По-видимому, клетки Сертоли снабжают сперматогониальные клетки питательными веществами и гормонами, способствуют высвобождению уже сформированных сперматозоидов в просвет канальцев, а также фагоцитируют неполноценные сперматозоиды.

Основные процессы, протекающие в ходе спермиогенеза (преобразования сперматиды в сперматозоид), таковы (рис. 18):

1) ядро сперматиды сильно уплотняется, хроматин конденсируется и становится синтетически совершенно инертным;

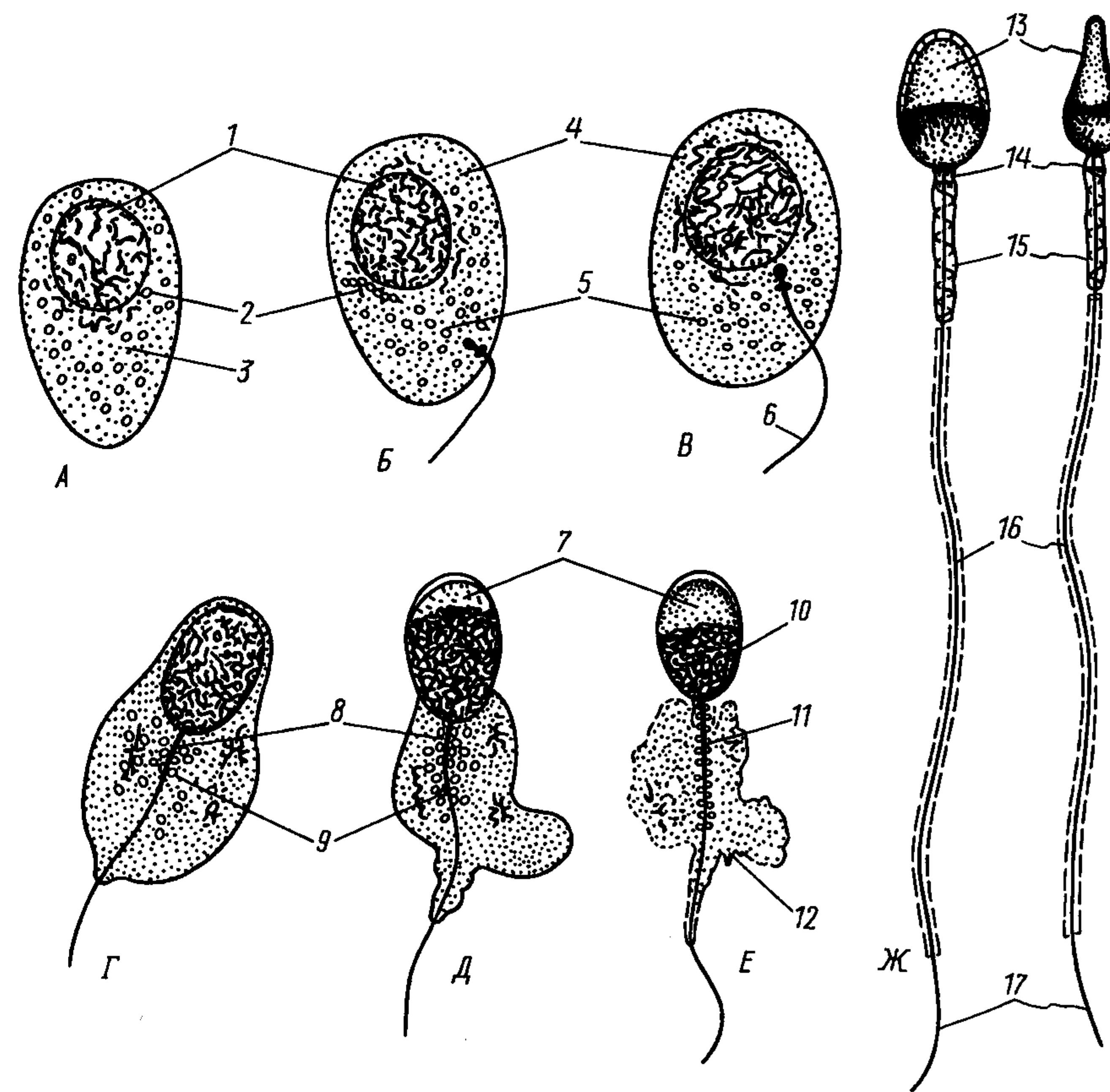
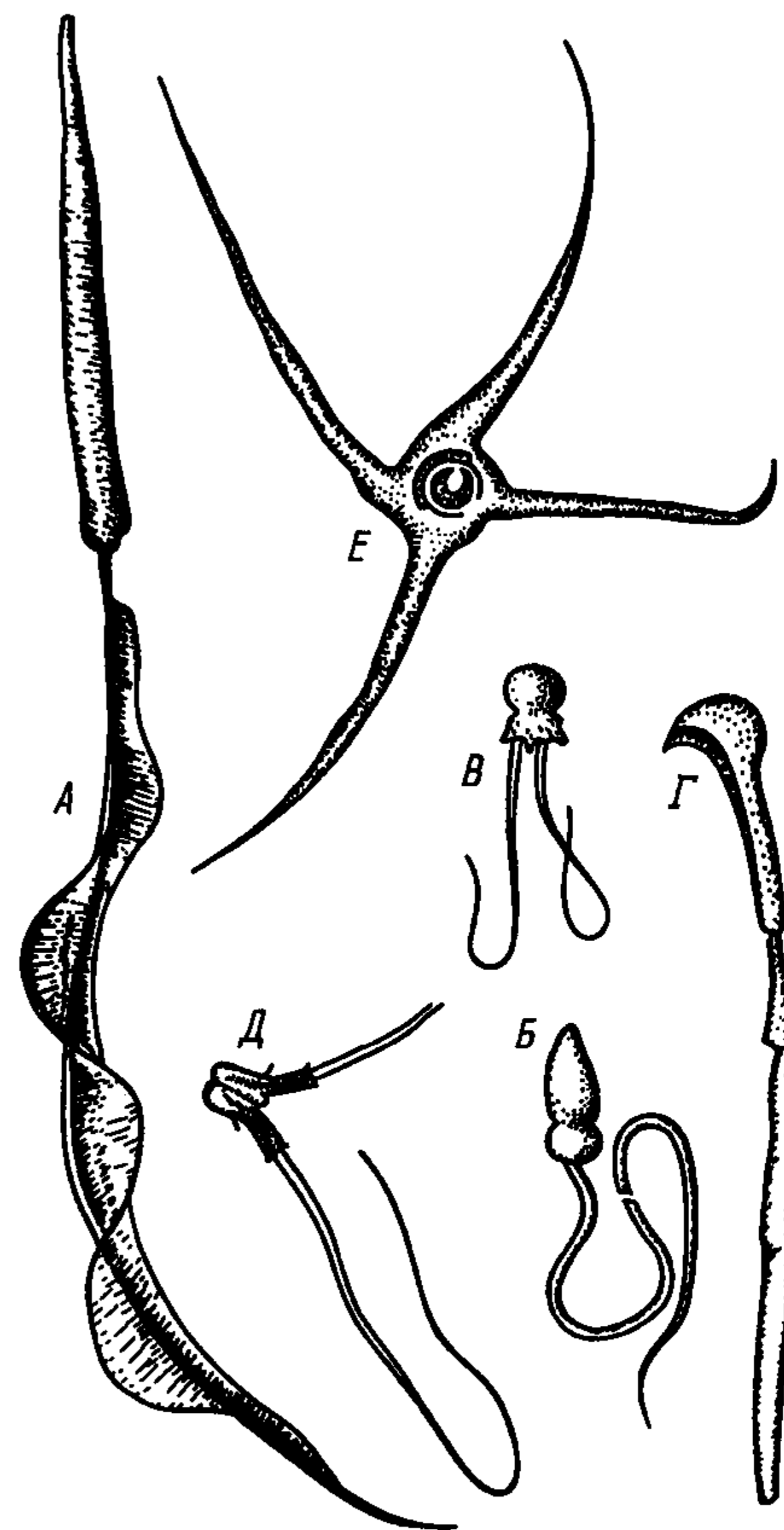


Рис. 18. Последовательные фазы (А-Ж) спермиогенеза (по Б. Карлсону, 1983).

1 — ядро сперматиды; 2 — аппарат Гольджи; 3 — центриоли; 4 — зачаток акросомы; 5 — митохондрии; 6 — жгутики; 7 — акросома; 8 — проксимальная центриоль; 9 — дистальная центриоль; 10 — ядерное вещество, сосредоточенное в головке сперматозоида; 11 — митохондриальная спираль; 12 — остатки цитоплазмы; 13 — головка; 14 — шейка; 15 — средняя часть; 16 — хвост; 17 — концевой участок хвоста



2) происходят перемещения органелл: аппарат Гольджи смещается на апикальный конец сперматозоида (вперед от ядра) и формирует там *акросому* или *акросомный пузырек*, — изолированный от цитоплазмы отсек, содержащий ферменты — *спермолизины*; центриоли, напротив, смещаются на противоположный полюс ядра и располагаются одна ближе к ядру (проксимальная центриоль), а другая дальше (дистальная центриоль) (рис. 18, А-Г);



3) из дистальной центриоли начинает расти жгутик, представляющий собой орган движения сперматозоида (рис. 18, Б-Е). Отметим, что у некоторых видов животных сперматозоиды лишены жгутика (круглые черви, ракообразные). Вокруг основания жгутика, если он есть, располагаются митохондрии в виде спирального чехлика; они поставляют энергию для движения жгута;

4) вся или почти вся цитоплазма отторгается; зрелый сперматозоид практически ее лишен.

Схема строения жгутикового сперматозоида показана на рис. 18, Ж, некоторые жгутиковые и безжгутиковые спермии — на рис. 19.

Рис. 19. Некоторые виды сперматозоидов (по Б.И. Балинскому, 1975).

А-Д — жгутиковые сперматозоиды: А — жабы (с индулирующей мембраной в хвостовом отделе); Б — морского ежа; В — рыбы *Tetradon*; Г — морской свинки (с копьевидной акросомой); Д — опоссума; Е — безжгутиковый сперматозоид речного рака

#### ЛИТЕРАТУРА

- Айзенштадт Т.Е. Цитология оогенеза. — М.: Наука, 1984.  
Данилова Л.В. Ультраструктурное исследование сперматогенеза. — М.: Наука, 1978.

Кафиани К.А., Костомарова А.А. Информационные макромолекулы в раннем развитии животных. — М.: Наука, 1978.

Райцина С.С. Сперматогенез и структурные основы его регуляции. — М.: Наука, 1985.

Рузен-Ранге Э. Сперматогенез у животных. — М.: Мир, 1980.

Происхождение и развитие половых клеток. — М.: ИЛ, 1966.

Современные проблемы оогенеза // Проблемы биологии развития / Под ред. Т.А. Детлаф. — М.: Наука, 1977.

## ОПЛОДОТВОРЕНИЕ И ООПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ СЕГРЕГАЦИЯ

Дистантные взаимодействия гамет. — Контактные взаимодействия гамет. — Сперматозоид внутри яйца. — Перемещения компонентов яйца после оплодотворения. Ооплазматическая сегрегация. — Партеногенез и андрогенез. — Хромосомное определение пола при оплодотворении и партеногенезе

В зрелых половых клетках все жизненные процессы подавлены: клетки фактически находятся в анабиотическом состоянии. Это используется в практике для транспортировки яиц и спермы в замороженном виде. У подавляющего числа животных при нормальном развитии именно *оплодотворение* служит толчком к стремительному выходу яйцеклетки из анабиотического состояния.

Оплодотворением называют слияние сперматозоида с яйцеклеткой, завершающееся объединением их ядер в единое ядро оплодотворенного яйца — *зиготы*. Сперматозоид выполняет две функции. Первая — *активация* яйца, побуждение его к началу развития. Эта функция не специфична для сперматозоида: в качестве активирующего фактора он может быть заменен рядом химических или механических агентов. Развитие яйцеклетки без участия сперматозоида называется *партеногенезом*. Другая функция сперматозоида, в выполнении которой он уже незаменим, — внесение в яйцеклетку генетического материала отца.

Взаимодействие половых клеток — гамет — можно разделить на три фазы: 1) дистантные взаимодействия, осуществляющиеся на некотором расстоянии, до соприкосновения гамет; 2) контактные взаимодействия, происходящие при непосредственном соприкосновении поверхностей гамет; 3) процессы, протекающие после вхождения сперматозоида в яйцо.

### Дистантные взаимодействия гамет

Взаимодействия этого рода осуществляются благодаря выделению яйцеклеткой определенных веществ (аттрактантов), для которых в мембране сперматозоидов того же вида имеются специфические рецепторы. Известны два типа аттрактантов: первые из них активируют движение сперматозоидов, но не придают ему

направленности, вторые же вызывают хемотаксис, т.е. направленное движение сперматозоидов вверх по градиенту концентрации аттрактанта. Хемотаксис достоверно показан для многих групп животных, особенно беспозвоночных: книдарий, моллюсков, иглокожих и полухордовых. По меньшей мере у книдарий только зрелые яйцеклетки начинают выделять хемотаксический фактор. Специфические хемотаксические факторы выделены из яйцеклеток морских ежей: 10-аминокислотный пептид сперакт из яйцеклеток *Strongylocentrotus purpuratus* и 14-аминокислотный пептид резакт из третичной оболочки *Arbacia punctulata*. В течение секунд после введения экстрактов этих веществ в морскую воду сперматозоиды соответствующего вида начинают двигаться вверх по градиенту их концентрации.

В движении сперматозоидов млекопитающих по верхним отделам яйцевода существенное значение имеет явление *реотаксиса*: их способности двигаться против встречного течения жидкости в маточных трубах.

### Контактные взаимодействия гамет

Они начинаются с момента контакта сперматозоида с третичной оболочкой яйцеклетки (а у млекопитающих — с *zona pellucida*). Первый этап этих взаимодействия получил название *акросомной реакции*. Иногда эта реакция может быть вызвана не только контактом с желточной оболочкой яйцеклетки, но также соударением сперматозоида с любой твердой поверхностью или же повышением концентрации  $Ca^{2+}$ . Внешнее, видимое при небольших увеличениях проявление этой реакции — выброс так называемой акросомной нити в сторону яйцевой оболочки. Электронно-микроскопические исследования сперматозоидов, фиксированных в период выбрасывания акросомной нити, показали следующее (рис. 20).

Акросомная реакция начинается со слияния мембраны акросомного пузырька с наружной мембраной сперматозоида. В результате акросомный пузырек открывается наружу (происходит его экзоцитоз). При этом из него изливаются *спермолизины* — ферменты, растворяющие третичную оболочку яйцеклетки. После этого внутренний участок мембраны акросомы начинает быстро выпячиваться, в результате чего образуется одна или целый пучок так называемых акросомных трубочек (или микроворсинок), которые и выглядят при малом увеличении как нити. Акросомная микроворсинка растет в результате быстрой сборки лежащей



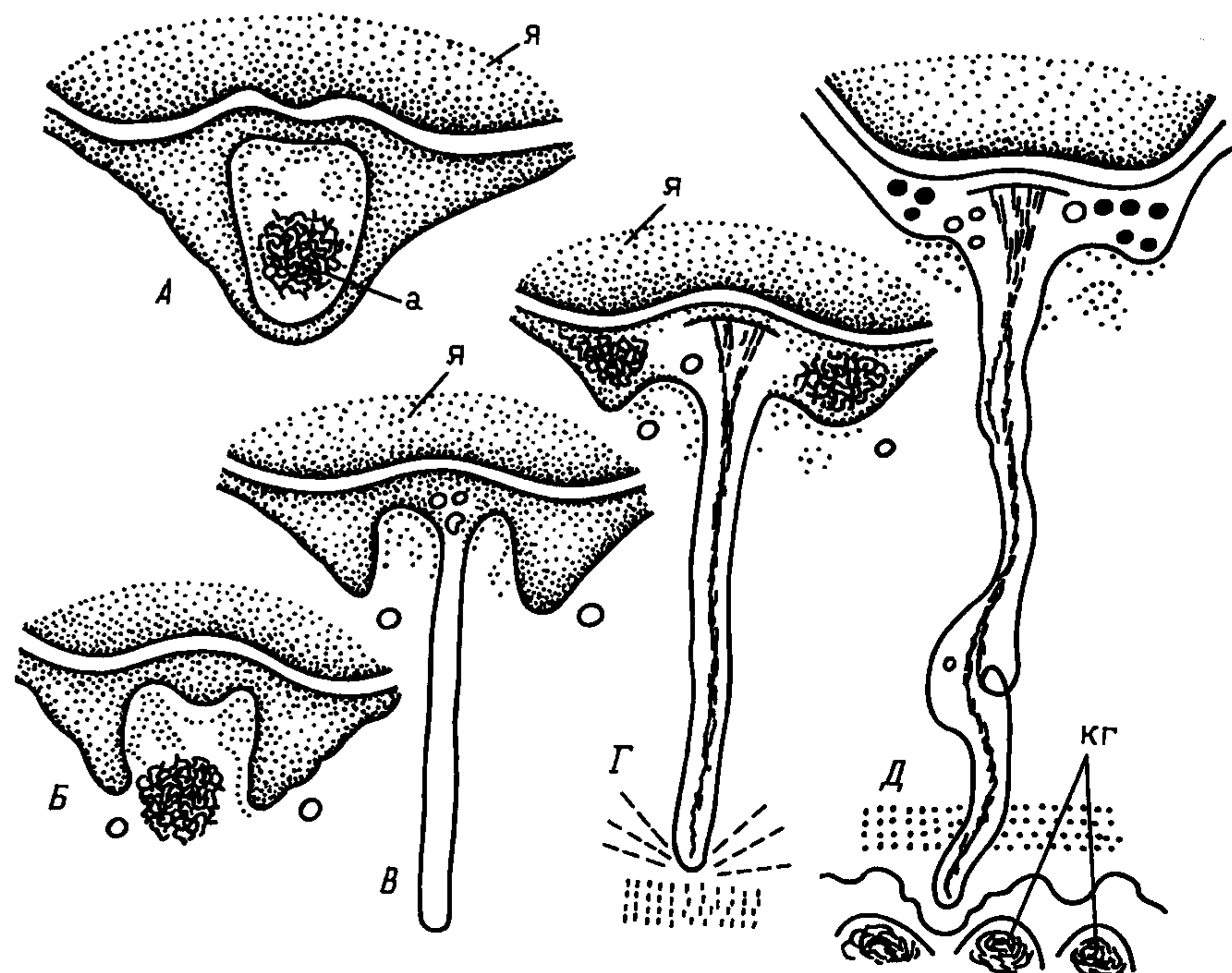


Рис. 20. Акросомная реакция у сперматозоида кишечнодышащего *Saccoglossus kowalevski* (по Л. и А. Колвин, 1963).

А — акросома неактивированного сперматозоида. Б — выделение акросомных гранул. В, Г — последовательные стадии выбрасывания акросомной нити. Д — акросомная нить достигает поверхности яйца. я — ядро сперматозоида; а — акросома; кг — кортикальные гранулы поверхности яйца

в ее основе микрофиламенты из мономеров сократительного белка — актина. При этом в микрофиламенту за 1 с включается около 1500 актиновых мономеров, что обеспечивает удлинение микроворсинки за 1 с примерно на 10 мкм, а за весь период роста — на 0,1 мм. Это один из наиболее быстрых процессов полимеризации актина. Момент соприкосновения акросомной микроворсинки с внутренней, желточной оболочкой яйцеклетки — решающий для взаимного узнавания яйцеклетки и сперматозоида. Это узнавание осуществляется, в случае «правильной» встречи сперматозоида с яйцеклеткой того же вида, благодаря комплементарному взаимодействию особого белка (*биндина*), встроенного в мембрану акросомной микроворсинки (бывшая внутренняя мембрана акросомного пузырька) с соответствующим рецептором на желточной оболочке яйцеклетки. Даже у близких между собой видов биндины различаются по составу. Заключенные, таким

образом, до акросомной реакции внутри акросомного пузырька биндины экспонируются (становятся доступными) для связывания рецепторами благодаря выворачиванию и росту акросомной микроворсинки.

Акросомная реакция сопровождается и регулируется следующими процессами молекулярного уровня. Контакт с гликопротеинами оболочки яйцеклетки вызывает открытие  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Na}^{+}$  каналов плазматической мембраны сперматозоида, благодаря чему данные ионы поступают в цитоплазму из внешней среды. Повышение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме и является тем фактором, который вызывает экзоцитоз акросомного пузырька и, как следствие, высвобождение спермолизина и экспозицию биндинов. С другой стороны, повышение внутриклеточной концентрации  $\text{Na}^{+}$  приводит к оттоку протонов ( $\text{H}^{+}$ ) из цитоплазмы наружу (здесь действует механизм так называемого  $\text{Na}^{+}/\text{H}^{+}$ -обмена), т.е. к возрастанию цитоплазматического рН. Именно последний фактор повышает подвижность сперматозоидов (активируя динеиновую АТФазу — фермент, поставляющий энергию для жгутикового движения) и стимулирует полимеризацию актина, что способствует быстрому удлинению акросомной микроворсинки. Чуть позже мы увидим, что весьма сходные процессы протекают в яйцеклетке в первые моменты после ее активации.

Вслед за реакцией узнавания (образованием комплекса между биндином и его рецептором на желточной оболочке) сперматозоида и яйцеклетки желточная оболочка последней лизируется, после чего на яйцеклетке образуется бугорок оплодотворения, направленный навстречу акросомной микроворсинке. Этот момент считается началом процесса активации яйцеклетки. Формирование бугорка оплодотворения, как и акросомной микроворсинки, сопровождается полимеризацией актина. Мембраны верхушки акросомной микроворсинки и бугорка оплодотворения сливаются между собой, и по образовавшемуся сквозному каналу содержимое сперматозоида (прежде всего ядро и по крайней мере одна из центриолей, но нередко также и хвостовая часть) переходит внутрь яйцеклетки. Участок мембраны сперматозоида встраивается в мембрану яйцеклетки и может сохраняться длительное время, иногда обнаруживаясь иммунологическими методами до стадии личинки (у морского ежа).

*Молекулярные механизмы* активации яйцеклетки связаны с включением в действие так называемой *инозитолфосфатной* системы регуляции, все компоненты которой в неактивном виде присутствуют в плазматической мембране яйцеклетки. Основные компоненты этой системы, подробно рассматриваемой в курсах

молекулярной биологии, — производное углевода инозита фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат (сокращенно  $PIP_2$ ) и фермент фосфолипаза С. Находясь предварительно в неактивной форме, фосфолипаза С активируется в результате контакта между мембранами сперматозоида и яйцеклетки (эта активация осуществляется через посредство также локализованного в мембране G-белка, меняющего свою конформацию после взаимодействия биндина с мембранным рецептором) и расщепляет  $PIP_2$  на остающийся в мембране диацилглицерол (DAG) и выходящий в цитоплазму инозитолтрифосфат ( $IP_3$ ). DAG с помощью другого мембранного фермента, протеинкиназы С, стимулирует работу мембранного механизма, транспортирующего ионы  $Na^+$  внутрь клетки и протоны — наружу ( $Na^+/H^+$ -обменник). Возрастание же внутриклеточного рН стимулирует подъем синтеза белка в цитоплазме яйцеклетки и синтез ДНК в мужском и женском ядрах (см. ниже).

В свою очередь, выделившийся в цитоплазму яйцеклетки  $IP_3$  стимулирует высвобождение ионов  $Ca^{2+}$  из отсеков эндоплазматического ретикулума, где этот ион постоянно содержится в высокой концентрации. В результате в цитоплазме возникает узкая волна повышенной концентрации  $Ca^{2+}$ , которая движется от точки вхождения сперматозоида к противоположной точке поверхности яйцеклетки. Узость волны объясняется тем, что непосредственно после своего освобождения ионы  $Ca^{2+}$  снова связываются, иначе вся активность клетки будет парализована.

Кратковременный подъем концентрации  $Ca^{2+}$  в цитоплазме запускает целый ряд процессов, связанных с активацией яйцеклетки: синтез белка, репликацию ДНК, а также наиболее явный показатель активации яйцеклетки: экзоцитоз так называемых *кортикальных альвеол* (иногда не вполне правильно называемых кортикальными гранулами). Это многочисленные пузырьки, содержащиеся в кортикальном (поверхностном) слое неоплодотворенной яйцеклетки. Со стимуляцией ионами  $Ca^{2+}$  процессов экзоцитоза мы уже познакомились на примере экзоцитоза акросомного пузырька.

При экзоцитозе кортикальных альвеол из них высвобождаются в узкое пространство между плазматической мембраной яйцеклетки и плотно примыкающей к ней желточной оболочкой следующие вещества: 1) протеолитический фермент, разрывающий связи между плазматической мембраной и желточной оболочкой, — вителлиновая деламиназа; 2) протеолитический фермент, освобождающий осевшую на желточной оболочке сперму от связей с этой оболочкой, — сперм-рецепторная гидролаза; 3) гликопротеид, втягивающий воду в пространство между желточной

оболочкой и плазматической мембраной и вызывающий тем самым их расслоение: в результате между желточной оболочкой и плазматической мембраной яйцеклетки возникает обширное пространство, называемое *перивителлиновым*. Образование перивителлинового пространства — наиболее отчетливый признак активации яйцеклетки; 4) фактор, способствующий затвердеванию желточной оболочки (которую теперь называют *оболочкой оплодотворения*), 5) структурный белок гиалин, участвующий в формировании гиалинового слоя, располагающегося у многих яйцеклеток (например, морского ежа) над плазматической мембраной.

Одновременно происходят сборка и перераспределение элементов цитоскелета (в первую очередь актиновых микрофиламентов) в кортикальном слое яйцеклетки. Кортикальный слой в результате приобретает сократимость, необходимую для осуществления делений дробления (см. следующую главу). Образование оболочки оплодотворения надежно предохраняет яйцеклетку от проникновения излишних сперматозоидов — *полиспермии*.

Независимо от инозитольной системы регуляции в первые секунды после контакта гамет резко повышается проницаемость плазматической мембраны яйцеклетки для внешнего  $Na^+$ , что приводит к падению трансмембранного потенциала яйцеклетки от отрицательного (порядка  $-60$  мВ) до слабо положительного (около  $+10$  мВ). Это падение потенциала осуществляет так называемый *быстрый блок полиспермии*, так как в яйцеклетки с положительным трансмембранным потенциалом дополнительные сперматозоиды проникнуть уже не могут.

Ниже приводится хронология некоторых событий, происходящих в яйцеклетке морского ежа после оплодотворения:

Процессы в яйцеклетке после оплодотворения	Время, с
Связывание гамет	0
Сдвиг трансмембранного потенциала в положительную сторону (быстрый блок полиспермии)	менее 3
Слияние мембран сперматозоида и яйцеклетки	30
Начало подъема концентрации $Ca^{2+}$	30
Экзоцитоз кортикальных альвеол	30–60
	Время, мин.
Подъем потребления кислорода	1–2
Увеличение рН цитоплазмы	1–5
Деконденсация хроматина сперматозоида	2–12
Активация синтеза белка	начиная с 5–10
Инициация синтеза ДНК в ядрах обоих гамет	20–40
Митоз	60–80
Образование клеточной перегородки (первое деление дробления)	85–95



Синтез белков, начинающийся, как мы видели, уже в первые минуты после активации яйцеклетки, идет исключительно на запасенных в период оогенеза матрицах (молекулах мРНК, находящихся до активации яйцеклетки в зарепрессированном состоянии в составе информосом) и на тогда же накопленных рибосомах. Присутствие ядра яйцеклетки или сперматозоида для активации синтеза белка не требуется. Активация осуществляется, таким образом, на уровне трансляции и требует, с одной стороны, дерепресии информосом, а с другой — ассоциации отдельных рибосом в полирибосомы. Эти процессы активируются повышением рН и  $\text{Ca}^{2+}$ .

Таким образом, активация яйцеклетки — чрезвычайно быстрая и широкая по охвату реакция, вовлекающая в себя буквально все компоненты яйца. Она является примером кооперативной, самосогласованной и лавинообразно протекающей реакции с положительными обратными связями.

### Сперматозоид внутри яйца

У большинства животных сперматозоид входит в яйцеклетку целиком, включая хвостовую часть; у некоторых видов жгутик остается на поверхности. Но и оказавшись внутри яйцеклетки, жгутик сперматозоида, а также его дистальная центриоль не играют никакой роли. Этого нельзя сказать о проксимальной (ближайшей к ядру) центриоли сперматозоида. Последний сразу же после вхождения в яйцеклетку поворачивается проксимальной центриолью вперед по ходу своего дальнейшего движения; вокруг центриоли возникает характерное «полярное сияние», образованное микротрубочками. Хроматин в ядре сперматозоида деспирализуется. Ядро сперматозоида называют теперь *мужским пронуклеусом*. Хроматин ядра яйцеклетки после завершения делений мейоза тоже деспирализуется. Это ядро называется *женским пронуклеусом*.

Прежде чем сблизиться, пронуклеусы проделывают сложные движения («танец пронуклеусов»). Сначала мужской пронуклеус движется внутрь яйца перпендикулярно поверхности и независимо от положения женского пронуклеуса. Этот отрезок пути называют «дорожкой проникновения». Затем оба пронуклеуса движутся навстречу друг другу по «дорожке копуляции». Движение мужского пронуклеуса осуществляется, по-видимому, благодаря «отталкиванию» растущих микротрубочек полярного сияния от поверхностного слоя яйцеклетки.

После сближения пронуклеусов наступает *кариогамия* — объединение их хромосомных наборов. Кариогамия происходит всегда только после завершения яйцеклеткой делений созревания (как говорилось в предыдущей главе, у большинства животных именно вхождение сперматозоида в яйцеклетку стимулирует завершение этих делений). У тех немногих видов, где сперматозоид проникает в уже зрелую яйцеклетку (например, у морского ежа), кариогамия выражается в непосредственном слиянии пронуклеусов; образуется единое ядро зиготы. В тех случаях, когда между вхождением сперматозоида и кариогамией проходит более длительный срок, оболочки пронуклеусов растворяются еще до их сближения, и хромосомы спирализуются. Тогда кариогамия выражается в том, что хромосомы обоих пронуклеусов располагаются в одной плоскости — плоскости метафазной пластинки 1-го митотического деления оплодотворенного яйца.

При кариогамии или незадолго перед ней в хромосомах обоих пронуклеусов всегда происходит удвоение ДНК. Таким образом, кариогамия непосредственно переходит в 1-е деление зиготы. Существует мнение, что одну или даже обе центриоли веретена этого деления вносит с собой сперматозоид. У некоторых кольчатых червей на концах веретена 1-го деления зиготы центриоли резко неравны по величине. Предполагают, что большая из них принадлежит яйцеклетке, а меньшая — сперматозоиду.

С другой стороны, в яйцеклетке мыши (и, возможно, других млекопитающих) обе центриоли имеют чисто материнское происхождение. Это же относится, конечно, к случаям партеногенеза (развития без участия сперматозоида) — см. ниже в этой главе.

Для яйцеклеток морского ежа и ряда других животных полиспермия — нежелательное явление: если в яйцеклетку проникает больше одного сперматозоида (что может случиться при слишком большой концентрации спермы), дальнейшее развитие идет неправильно. В случае проникновения двух сперматозоидов (диспермное оплодотворение) 1-е деление дробления может превратиться в так называемый 4-полюсный митоз, полюса которого образованы редуцированными центриолями двух сперматозоидов.

Патологическое явление 4-полюсного митоза сослужило большую пользу науке: выдающийся цитолог Т. Бовери в 1903 г. доказал с его помощью неравнокачественность хромосом. Схема его рассуждений была такой. При диспермном оплодотворении исходное число хромосом в зиготе —  $3n$  (по одному гаплоидному набору от каждого сперматозоида и один гаплоидный набор от женского пронуклеуса). В результате 1-го деления дробления число хромосом удваивается и становится равным  $6n$ . Каждая из 4 клеток получает в среднем  $6n : 4 = 3n : 2$  хромосом.



Поскольку для нормального развития достаточно и гаплоидного числа хромосом (см. ниже о гаплоидных партеногетиках), имеющегося количества хромосом (при условии, что все хромосомы равнокачественны) более чем достаточно для нормального развития всех клеток. В действительности, однако, лишь немногие клетки из большого количества дисперсных зародышей нормально развиваются. Используя формулы комбинаторики и зная число хромосом в гаплоидном наборе морского ежа, Бовери подсчитал вероятность того, что в результате случайного распределения хромосом клетка получит хотя бы один *полный* гаплоидный набор. Эмпирически наблюдаемая частота нормального развития отдельных клеток оказалась достаточно близкой именно этой величине. Замечательная работа Бовери — один из редких примеров чисто математического обоснования биологических закономерностей.

### Перемещения компонентов яйца после оплодотворения. Ооплазматическая сегрегация

Непосредственно после проникновения сперматозоида (или воздействия партеногенетического агента) начинаются интенсивные перемещения цитоплазмы яйцеклетки (*ооплазмы*). Иногда при этом происходит расслоение, отщепивание различных составных частей ооплазмы, что обозначается как *ооплазматическая сегрегация*. В ходе этого процесса намечаются основные, хотя и далеко не все, элементы пространственной организации зародыша. Поэтому данный этап развития называют также *проморфогенезом*: имеется в виду, что в это время как бы расставляются вехи для будущих морфогенетических процессов.

Ооплазматическая сегрегация протекает у различных видов с неодинаковой степенью подробности и на разных стадиях раннего развития. Здесь мы рассмотрим лишь те процессы ооплазматической сегрегации, которые протекают до начала дробления яйцеклетки. Сегрегация в течение дробления будет рассмотрена в следующей главе.

У некоторых кишечнополостных сегрегация ограничивается расслоением ооплазмы на внешний ободок эктоплазмы (иногда окрашенный различными пигментами и бедный питательными включениями) и внутреннюю массу эндоплазмы, богатую желтком и другими запасными питательными включениями. Уже такое достаточно простое расслоение влияет на последующие процессы развития, определяя в яйцах гипогенетических медуз радиальную установку веретен делений дробления.

На вегетативном полюсе яйцеклетки брюхоногого моллюска *Lymnaea* (прудовик) вскоре после оплодотворения формируется четко отграниченный сектор так называемой вегетативной полярной плазмы (рис. 21,  $A_1$ ); после делений созревания вещества

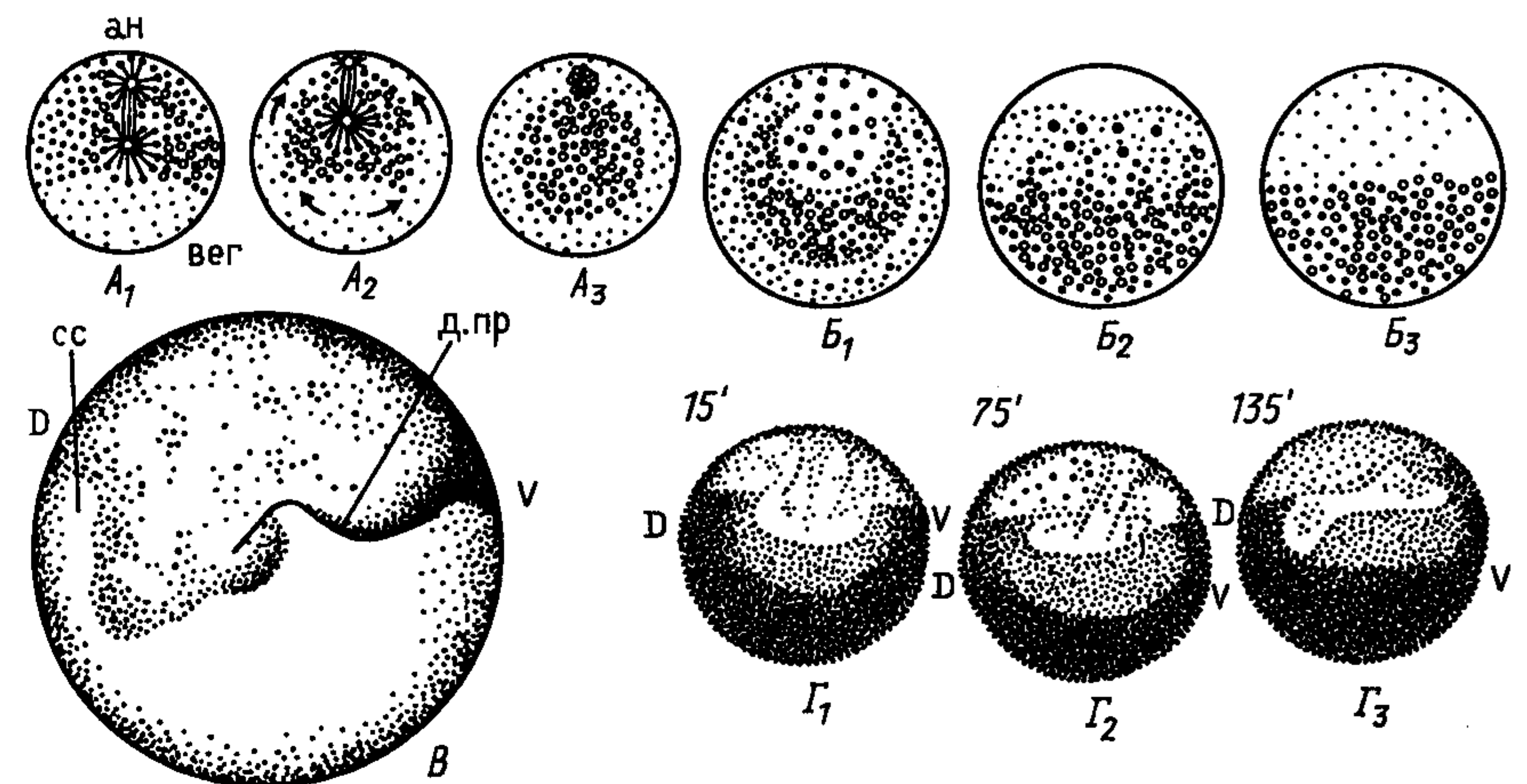


Рис. 21. Процессы ооплазматической сегрегации в яйцеклетках разных групп животных до начала их дробления.

$A_1-A_3$  — смещение вещества полярной плазмы (мелкие точки) от вегетативного (veg) к анимальному (ан) полюсу в период между 1-м делением созревания и слиянием пронуклеусов в яйцеклетке моллюска прудовика (по К. Равену, 1970).  $B_1-B_3$  — сегрегация в яйцеклетках асцидий, связанная с детерминацией их сагиттальной плоскости (по Э. Конклину, 1931):  $B_1$  — неоплодотворенной яйцо;  $B_2$  — яйцо сразу после вхождения сперматозоида;  $B_3$  — яйцо перед первым делением дробления.  $V$  — вхождение сперматозоида в яйцо лягушки (D — дорсальная, V — вентральная сторона; д.пр — дорожка проникновения сперматозоида; с.с — зона серого серпа).  $\Gamma_1, \Gamma_2, \Gamma_3$  — сегрегация внутренних компонентов ооплазмы в яйце хвостатой амфибии *Discoglossus pictus* соответственно через 15, 75 и 135 мин после оплодотворения: D — дорсальная, V — вентральная сторона (по И. Клаагу и Г. Юббельс, 1975)

полярной плазмы быстро растекаются под поверхностью яйцеклетки в направлении анимального полюса (рис. 21,  $A_1-A_3$ ). Наиболее существенные сегрегационные процессы в яйцеклетках моллюсков происходят позже, в период их дробления.

У морского ежа до оплодотворения под всей поверхностью яйца рассеян красный пигмент — эхинохром. После оплодотворения он концентрируется в виде пояса в экваториальной зоне яйца.

В перечисленных случаях сегрегационные процессы симметричны по меньшей мере относительно полярной оси яйца. Теперь рассмотрим такие случаи, когда сегрегация нарушает полярную симметрию и приводит к выделению в яйцеклетке некоторой меридиональной плоскости, соответствующей сагиттальной плоскости будущего зародыша. Именно в этих случаях наиболее ясно выражается проморфологическое значение сегрегационных процессов. Самыми наглядными примерами могут служить яйца асцидий и амфибий.

В яйцах асцидий процессы сегрегации хорошо заметны благодаря разной окраске составных частей яйца. Неоплодотворенное

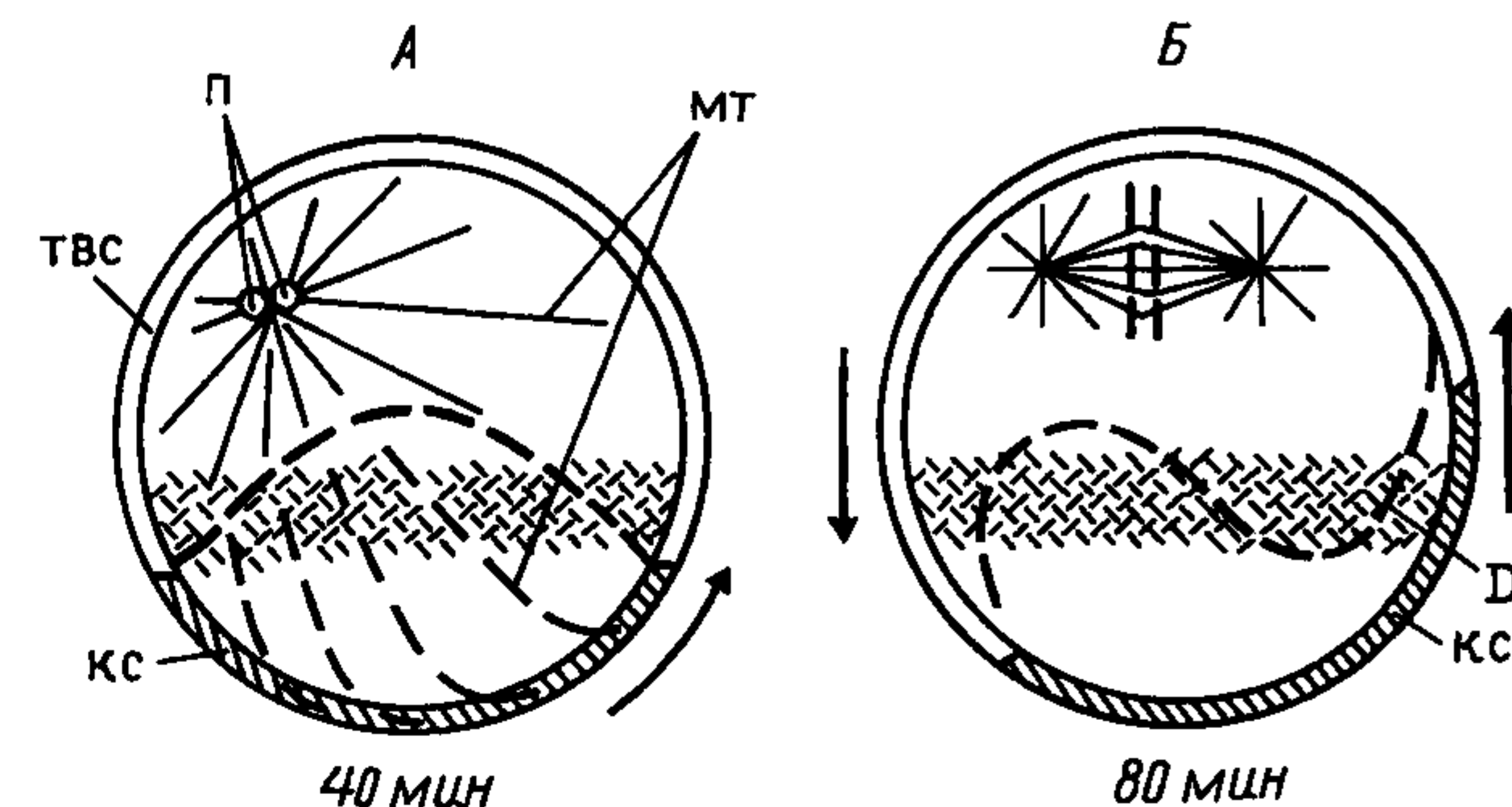


яйцо асцидий *Styela* содержит гомогенно рассеянные по всему кортикальному полю желтые гранулы (рис. 21,  $B_1$ ). После оплодотворения они приходят в движение и текут сначала к вегетативному полюсу, а затем несколько поднимаются к анимальному полюсу по той стороне яйца, куда проник сперматозоид (рис. 21,  $B_2$ ). Там они располагаются под экватором в виде так называемого желтого серпа (рис. 21,  $B_3$ ). На противоположной стороне яйца появляется другой серп, состоящий из светло-серого компонента. Вегетативное полушарие заполняется ооплазмой, богатой желтком и митохондриями, а анимальное — прозрачной безжелтковой цитоплазмой. Каждый из названных компонентов ооплазмы дает впоследствии начало определенной структуре: желтый серп — мезодерме, светло-серый серп — хорде; через середины этих серпов и проходит сагиттальная плоскость: цитоплазма вегетативного полушария соответствует энтодерме, анимального — эктодерме. В области желтого серпа присутствует накопленная в оогенезе мРНК мышечных белков.

В яйцеклетках амфибий положение сагиттальной плоскости и проходящей в ней дорсовентральной оси также определяется процессами ооплазматической сегрегации, которые протекают в первые десятки минут после оплодотворения. Наиболее отчетливый наружный признак формирования дорсовентральности в яйцеклетках хвостатых и некоторых бесхвостых амфибий — появление так называемого *серого серпа*, т.е. серповидного участка поверхности с относительно малым количеством пигмента, расположенного поблизости от экватора яйцеклетки. В нормальном развитии серый серп всегда появляется напротив точки вхождения сперматозоида. В области серого серпа возникает позже, при гастрюляции, дорсальная губа бластопора (см. гл. 5).

Решающим для определения дорсовентральности будущего организма и соответственно положения серого серпа является *поворот оплодотворения*. Он сводится к повороту в вертикальной плоскости примерно на  $30^\circ$  всего кортикального слоя (кортекса) яйцеклетки (толщина которого у шпорцевой лягушки составляет от 2 до 5 мкм) относительно внутренней массы желтка (рис. 22). Именно плоскость этого поворота совпадает с сагиттальной плоскостью, а направление поворота — с вентродорсальным направлением: та сторона яйцеклетки, с которой частицы кортикального слоя опускаются, становится вентральной, а сторона, на которую они поднимаются, — дорсальной (рис. 22,  $B$ ,  $D$ ). Поскольку непигментированный вегетативный кортекс светлее пигментированного анимального, сектор дорсальной области, по которой поднимается вегетативный кортекс, и выглядит как серый серп.

Рис. 22. Схема вентродорсального поворота кортикального слоя яйцеклетки шпорцевой лягушки относительно внутренней цитоплазмы («поворот оплодотворения») (по Дж. Герхардту с соавт., 1989, с изменениями).



$A$  — исходная стадия, 40 мин после вхождения сперматозоида.  $B$  — схема поворота, 80 мин после вхождения сперматозоида; кс — кортикальный слой яйцеклетки; мт — микротрубочки; п — пронуклеусы; твс — точка вхождения сперматозоида;  $D$  — будущая дорсальная губа бластопора. Слева показаны лучи спермастера и встреча двух пронуклеусов, справа — веретено первого деления дробления. Точками обозначена специфическая зона внутренней цитоплазмы яйцеклетки, жирным пунктиром — верхняя граница тяжелой вегетативной фракции желтка, стрелками — направление поворота

Таким образом, в ходе поворота оплодотворения более вегетативная область кортикального слоя (заштрихована на рис. 22) вступает в контакт с более анимальной областью внутренней цитоплазмы яйцеклетки (обозначена на том же рисунке крестиками). Кроме того, асимметрично перераспределяется наиболее тяжелая фракция желтка. Она опускается на будущей дорсальной стороне, оставляя там лишь узкий пристеночный слой (так называемую желточную стену) и перетекает в противоположную, вентральную сторону (пунктирная линия на рис. 22, ср.  $A$  и  $B$ ).

Интересно, что аналогичные процессы взаимного скольжения кортикального слоя и внутренней цитоплазмы яйцеклетки можно вызвать искусственным поворотом яйцеклетки в произвольной вертикальной плоскости в первые десятки минут после оплодотворения. Если закрепить яйцеклетку в повернутом положении, то кортикальный слой останется неподвижным, а внутренняя цитоплазма будет перетекать относительно него под действием силы тяжести. Теперь та сторона яйцеклетки, откуда внутренняя цитоплазма оттекает, станет дорсальной (там возникает серый серп, иногда дополнительный к основному), а противоположный — вентральной. Очевидно, что соотношения между дорсовентральной осью будущего организма и взаимными перемещениями слоев яйцеклетки в данной искусственной ситуации такие же, как и в норме, хотя запускаются они разными факторами: в норме — сперматозоидом (точнее, спермастером), а в эксперименте — просто силой тяжести.



Поворот оплодотворения, как нормальный, так и индуцированный экспериментально, подавляется агентами, препятствующими сборке микротрубочек, — колхицином, нокадазолом, ультрафиолетовым облучением или просто охлаждением. Яйцеклетки, подвергнутые этим воздействиям вскоре после оплодотворения, в дальнейшем дробятся и формируют некоторые ткани, но возникшие из них зародыши остаются радиально-симметричными и не имеют дорсальных структур (хорды, сомитов, нервной трубки с ее производными; см. гл. 5). Таким образом, микротрубочки необходимы для осуществления поворота оплодотворения и обусловленной им дорсализации. Они организуются около отцовской центриоли и, как всегда, обращены к ней своими медленно растущими минус-концами, тогда как их быстро растущие плюс-концы расположены напротив. Полимеризация тубулина идет наиболее интенсивно на тех плюс-концах, которые обращены к вегетативному полюсу яйцеклетки (поскольку там выше концентрация тубулина). В результате в вегетативном полушарии уже через несколько десятков минут после оплодотворения возникает мощный слой параллельно ориентированных микротрубочек, которые в связи с эксцентричной локализацией в яйцеклетке отцовской центриоли расположены косо относительно радиусов яйцеклетки. Поскольку микротрубочки обладают некоторой жесткостью и работают «на распор», их вегетативные концы при контакте с мембраной яйцеклетки немного изгибаются в сторону ее будущей дорсальной стороны. В этом же направлении вдоль микротрубочек перемещается один из связанных с ними «моторных белков» — кинезин, который как раз и обладает свойством двигаться в сторону плюс-концов. Кинезин способен перемещать цитоплазматические пузырьки — везикулы с различными веществами. Главным из них при повороте оплодотворения считается особый белок, английское название которого — *dishevelled*. Переместившись из своего исходного вегетативного положения на будущую дорсальную сторону, этот белок участвует в запуске целых каскадов молекулярных превращений, которые в конце концов приводят к первичной эмбриональной индукции (см. гл. 6).

В яйцеклетках ряда животных для ооплазматической сегрегации важное значение имеет сократимость актиновых микрофиламентов кортикального слоя яйцеклетки, активируемая ионами  $Ca^{2+}$ . Так, в яйцеклетке асцидий можно вызвать в произвольном месте образование желтого серпа, если приложить к этому месту вещество, делающее поверхность проницаемой для ионов  $Ca^{2+}$ , — так называемый кальциевый ионофор. В ооплазматической сегрегации

яйцеклетки амфибий также существенную роль играет сокращение того участка ее поверхностного слоя, которого изнутри касается полярная лучистость мужского пронуклеуса. Кроме того, в ооплазматической сегрегации определенную роль играет своеобразное явление взаимного сродства гомологичных внутриклеточных структур: желточных гранул друг к другу, митохондрий к митохондриям и т.п. Из-за этого возникают зоны с преимущественным содержанием того или иного компонента.

### Партеногенез и андрогенез

Как уже говорилось, яйца многих животных могут быть активированы естественно или искусственно без помощи сперматозоида. Развитие без участия сперматозоида называют *партеногенезом*. Естественный партеногенез типичен для летних поколений некоторых ракообразных и коловраток; он обнаружен у пчел, ос, ряда чешуекрылых, а из позвоночных — у некоторых видов ящериц и змей. Успешные опыты по искусственному партеногенезу относятся ко второй половине XIX в. А.А. Тихомирову удалось в 1886 г. стимулировать развитие неоплодотворенных яиц тутового шелкопряда кратковременным нагреванием или потиранием щеткой. Американский биолог Ж. Леб (Loeb) (1859–1924) вызывал партеногенез у яиц морского ежа широким набором агентов — действием гипер- или гипотонической морской воды, кислотами, мочевиной, сахарозой. Французский эмбриолог Э. Батайон (Bataillon) в конце XIX в. активировал яйцо лягушки уколом иглы, смоченной в лягушиной крови.

У млекопитающих также отмечались случаи вступления яйцеклеток на путь партеногенетического развития — либо самопроизвольно, либо под влиянием различных активирующих агентов, например электростимуляции, теплового шока, этанола. Однако развитие таких зародышей всегда останавливалось на ранних стадиях — рождения партеногенетиков никогда не наблюдалось. В некоторых случаях спонтанного партеногенеза дробящиеся зародыши становятся источниками опухолей яичника — тератом, в которых могут развиваться зачатки органов. Полноценное развитие партеногенетиков у млекопитающих невозможно, потому что в женских хромосомах заблокированы (в результате метилирования) определенные участки ДНК, присутствующие в активной форме в мужских хромосомах. Именно поэтому самец не может быть заменен у млекопитающих партеногенетическим агентом.



Лишь в редких случаях партеногенетически развивающиеся организмы являются гаплоидами (таковы самцы медоносной пчелы). В большинстве случаев после партеногенетической активации яйцеклетки в ней восстанавливается диплоидный набор хромосом. Существуют два основных способа диплоидизации. При *амейотическом* партеногенезе выпадает процесс редукции числа хромосом. При *мейотическом* партеногенезе редукция числа хромосом происходит, но диплоидный набор восстанавливается путем объединения хромосомных наборов обоих ядер, получившихся в результате митотического деления гаплоидного ядра яйцеклетки. Позже мы опишем работы, в которых явления мейотического и амейотического партеногенеза вызывались искусственно в целях управления полом возникающего организма.

Своеобразной разновидностью партеногенеза является *гиногенез* — оплодотворение спермой другого (родственного) вида, которая лишь активирует яйцеклетку, но не вносит свой генетический материал в геном зародыша. Например, яйца серебряного карася могут быть стимулированы спермой сазана, плотвы, обыкновенного карася. В популяциях гиногенетических животных встречаются только самки. Имеются данные, что гиногенез может быть вызван искусственно термошоком или облучением яйцеклетки.

*Андрогенез* — явление, обратное партеногенезу, т.е. развитие яйцеклетки с участием только мужского ядра. Известны случаи естественного андрогенеза; андрогенетики встречаются у табака и кукурузы, иногда у тутового шелкопряда.

Андрогенез может быть вызван и искусственно. Еще в начале нашего века были поставлены опыты по оплодотворению фрагментов яиц морского ежа, лишенных собственного ядра. Такая разновидность искусственного андрогенеза, когда оплодотворяется фрагмент яйца, называется *мерогонией*. Опыты по мерогонии были использованы для решения важнейшего вопроса генетики: передается ли наследственность только через ядро или также через цитоплазму. Так как сперматозоид практически не содержит цитоплазмы, то в случае если андрогенетический организм будет нести только отцовские признаки, следует исключить цитоплазматическую передачу наследственности. Для опытов по мерогонии брали самца и самку разных видов морских ежей, отличающихся типом строения скелета. У полученных андрогенетиков действительно наблюдался скелет чисто отцовского типа, тогда как у истинных гибридов скелет был промежуточной формы.

У млекопитающих андрогенез невозможен, так же как партеногенез, и по аналогичным причинам (заблокирование некоторых участков хромосом самца).

### Хромосомное определение пола при оплодотворении и партеногенезе

Как известно, в подавляющем числе случаев пол организма определяется набором его половых хромосом (гоносом). Наблюдаются два варианта определения пола: 1) у некоторых животных в диплоидном наборе особи женского пола обладают двумя одинаковыми гоносомами XX, а мужского — разными гоносомами XY или, в частных случаях, при отсутствии хромосомы Y — гоносомами XO (ноль). Это животные с *гетерогаметным* мужским полом и *гомогаметным* женским. Сюда относятся большинство млекопитающих (включая человека), некоторые амфибии, нематоды, моллюски, иглокожие, большинство членистоногих; 2) у других представителей различных систематических групп животных, напротив, гетерогаметен женский пол (гоносомы ZW), а гомогаметен мужской (гоносомы обозначаются как ZZ или XX). К этой категории принадлежат птицы, пресмыкающиеся, а из насекомых — тутовый шелкопряд.

Понятно, что при нормальном оплодотворении оба варианта обеспечивают статистически равный процент мужских и женских особей. Однако при различных типах партеногенеза и при андрогенезе будут возникать особи лишь одного пола. Рассмотрим это на примере гетерогаметного вида — тутового шелкопряда.

Очевидно, что в случае амейотического партеногенеза особи будут иметь те же гоносомы, что и незрелая яйцеклетка, т.е. ZW, и все будут самками. При мейотическом партеногенезе (с последующей аутодиплоидизацией) будут возникать наборы ZZ и WW. Из особей с первым набором будут развиваться самцы, а особи с набором WW нежизнеспособны. Таким образом, при мейотическом партеногенезе будут возникать исключительно самцы. То же самое будет при андрогенезе.

Эти закономерности были успешно использованы в прикладных целях для направленной регуляции пола у тутового шелкопряда Б.Л. Астауровым и В.А. Струнниковым. Поскольку в коконах гусениц мужского пола содержится больше шелка, нежели в коконах самок, было бы выгодно получать преимущественно или исключительно особей мужского пола. Для этого применяют три метода.

1. Андрогенез: ядро яйцеклетки инактивируют кратковременным прогревом или облучением, после чего оплодотворяют. Андрогенез при этом является диспермным: из большого количества проникших в яйцеклетку сперматозоидов лишь у двух пронуклеусы

сливаются, образуя диплоидное ядро с хромосомным набором ZZ (Б.Л. Астауров).

2. Мейотический партеногенез, стимулируемый 2-часовым охлаждением яйцеклеток (В.А. Струнников).

3. Метод сбалансированных леталей. Была выведена радиационным методом генетически особая порода тутового шелкопряда, у которой в обеих Z-хромосомах самцов имеются летальные гены, расположенные в негомологичных друг другу положениях. У особей с двумя гоносомами, т.е. у самцов, действие каждой летали компенсируется нормальным геном другой гоносомы, и самцы вполне жизнеспособны. У самок же компенсирующая гоносома отсутствует, отчего все они на ранних стадиях развития погибают. Таким образом, этот способ позволяет в неограниченном количестве получать особей только мужского пола (В.А. Струнников).

Это пока что единственные полностью успешные работы по определению пола у животных. Было бы привлекательно решить такую задачу на млекопитающих, но имеющиеся здесь трудности преодолеть пока не удалось. Поскольку, как уже говорилось, партеногенетические особи млекопитающих нежизнеспособны, единственным радикальным способом регуляции пола этих гетерогамных животных было бы разделение «сперматозоидов на самца» и «сперматозоидов на самку», т.е. содержащих либо гоносому X либо гоносому Y. Пока подходы для такого разделения не найдены. Английские ученые Р. Эдвардс и Р. Гарднер извлекали из матки кролика зародышей, цитологически определяли их пол и затем возвращали в матку зародышей определенного пола. Приживалось и успешно развивалось до 20% зародышей с заранее установленным полом.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Астауров Б.Л. Генетика и развитие. — М.: Наука, 1976.  
Гинзбург А.С. Закономерности оплодотворения у животных. — М.: Знание, 1977.

## ДРОБЛЕНИЕ

Определение и биологическое значение дробления. — Синхронный и асинхронный периоды дробления. Особенности клеточных циклов при дроблении. — Пространственная организация дробления. — Дифференцировка бластомеров в ходе дробления. — Временные механизмы («часы») дробления. — Бластуляция.  
— Типы бластул

### Определение и биологическое значение дробления

Мы уже говорили, что после объединения хромосомных наборов обоих пронуклеусов без всякого перерыва начинается митотическое деление ядра зиготы. За этим первым делением следует серия следующих делений ядер и цитоплазмы, общие свойства которых таковы:

1. Разделившиеся клетки зародыша не растут, т.е. в промежутке между делениями масса их цитоплазмы не увеличивается. В результате суммарный объем и масса всех возникших клеток не превышает объема и массы яйцеклетки во время оплодотворения.

2. Между тем количество ДНК в ядре удваивается после каждого деления, как и при обычном митозе, так что все клетки сохраняют диплоидность. Эта серия делений называется *дроблением* яйцеклетки. Действительно, из-за отсутствия роста клеток после деления яйцеклетка как бы дробится на все более мелкие клетки. Последние называются *бластомерами*, а разделяющие их плоскости — *бороздами дробления*. Таким образом, дробление — это многократные митотические деления зиготы, в результате которых зародыш становится многоклеточным, не меняя при этом существенно своего объема.

Образование многоклеточности — первая и основная биологическая функция дробления. Вторая его функция состоит в увеличении так называемого ядерно-плазменного отношения. Еще задолго до возникновения современных представлений о роли ДНК в клеточном метаболизме было понято, что для нормальной жизнедеятельности клетки должно поддерживаться определенное отношение между количеством ядерного и цитоплазматического вещества. Это отношение было названо ядерно-плазменным



отношением и обозначалось как я/пл. Для нормальной жизнедеятельности обычной соматической клетки требуется определенная, не слишком малая величина я/пл. Между тем нетрудно видеть, что я/пл резко падает в ходе большого роста ооцита. Например, если у веслоногих раков в ооците до начала роста я/пл составляет примерно 1/15, то в ходе большого роста оно падает до 1/1260; для ооцитов морского ежа соответственные величины равны 1/6 и 1/550. Еще значительно падает я/пл в яйцах с большим количеством желтка. Основное биологическое значение дробления и состоит в восстановлении примерно тех величин я/пл, которые существовали до периода большого роста. Обоим рассмотренным объектам для этого потребуется от 6 до 7 делений дробления (у веслоногих рака я/пл уменьшилось в 84 раза, у морского ежа — в 91 раз; после 6 делений дробления объем протоплазмы в каждом бластомере уменьшится в  $2^6 = 64$  раза, после 7 делений — в  $2^7 = 128$  раз).

### Синхронный и асинхронный период дробления. Особенности клеточных циклов при дроблении

Первые деления дробления у большинства яйцеклеток проходят синхронно, так что число бластомеров составляет  $2^n$ , где  $n$  — число делений дробления. Продолжительность синхронного периода дробления различна у разных видов. Один из наиболее длительных периодов синхронного дробления — до 7 делений — наблюдается в яйцеклетках иглокожих. У амфибий (аксолотль) полностью синхронны 4 первых деления дробления, а 7 последующих делений (до 11-го) проходят «волнами», начинающимися от анимального полюса и прокатывающимися до вегетативного. У моллюсков последнее синхронное деление дробления обычно 3-е, а у круглых червей, млекопитающих и некоторых других групп периода синхронных делений нет вообще: уже два первых бластомера делятся вразнобой.

Наличие или отсутствие синхронности дробления важно не только само по себе: оно указывает на глубокие перестройки клеточных циклов бластомеров, которые в свою очередь отражают синтетическую активность бластомеров и степень активности их генетического аппарата. Рассмотрим эти явления подробнее. Период синхронных делений дробления характеризуется укороченными клеточными циклами, из которых фактически выпадает так называемый пресинтетический, или  $G_1$ -период, составляющий у обычных делящихся клеток большую часть клеточного

цикла. Синтез ДНК для каждого следующего деления дробления (т.е. S-фаза этого деления) начинается уже в телофазе предыдущего деления, так что количество ДНК в синхронно делящихся бластомерах почти всегда удвоенное. Оставшиеся фазы клеточного цикла — S,  $G_2$  и сам митоз — протекают также очень быстро. Наиболее короткие клеточные циклы наблюдаются в раннем дроблении насекомых: длительность их у дрозофилы не превышает 10 мин., из которых 3,5 мин. приходится на S-фазу. Такая поразительно высокая скорость, которой нет ни в каких других клетках растений или животных, объясняется в основном следующим.

1. В яйцеклетках заранее запасены (в период оогенеза) непосредственные предшественники ДНК (цитидин- и тимидин-3-фосфаты), а также ядерные белки (гистоны) или мРНК для них. В других клетках таких запасов нет, они синтезируются по мере клеточного цикла.

2. При синхронных делениях дробления, и только при них, репликация ДНК начинается одновременно во всех репликациях (автономно реплицирующихся участках молекулы ДНК), в то время как в обычных клетках различные репликоны удваиваются разновременно. Иными словами, ДНК синхронно делящихся бластомеров имеет значительно больше точек одновременного начала (инициации) репликации, нежели ДНК других клеток эукариот.

Главные синтетические процессы в синхронно делящихся бластомерах, таким образом, — синтез ДНК и гистонов. Другие синтетические процессы в них выражены слабо, и собственный геном их неактивен.

Основным регулятором сокращенного клеточного цикла ранних делений дробления является уже знакомый нам фактор созревания, который деблокировался в ооцитах прогестероном и стимулировал переход ооцита к делениям созревания (с. 56). Концентрация фактора созревания циклически колеблется в соответствии с фазами делений дробления, причем эти колебания сохраняются даже в бластомерах, лишенных клеточных ядер. В норме при дроблении активность фактора созревания наивысшая в фазе митоза и наименьшая — в S-фазе. Если задержать бластомеры в S-фазе, подействовав на них ингибитором синтеза белка, а затем ввести фактор созревания, то ядерная оболочка разрушается, хроматин конденсируется и бластомер входит в митоз. Когда фактор созревания деградирует, хромосомы возвращаются в S-фазу.

Активность самого фактора созревания регулируется другим белковым веществом — *цитостатическим фактором*, а этот последний — ионами  $Ca^{2+}$ . Цитостатический фактор стабилизирует фактор созревания, задерживая клетки в середине митоза, а  $Ca^{2+}$  инактивирует цитостатический фактор, стимулируя переход к S-фазе. После очередной деградации фактора созревания в промежутке между митозом и S-фазой синтезируется новая порция фактора созревания либо на основе накопленной в оогенезе мРНК, либо на основе посттрансляционных изменений предшественника фактора созревания.

Таким образом, в дробящихся бластомерах происходят устойчивые *автоколебания* концентрации фактора созревания, а возможно, и других веществ. Наличие таких автоколебаний — характерная черта далеких от термодинамического равновесия самоорганизующихся систем.

В период асинхронных делений дробления появляется фаза  $G_1$ , удлиняется продолжительность всех остальных фаз цикла. Начинается синтез различных видов РНК на матрицах собственной ДНК, т.е. пробуждается транскрипционная активность генома зародыша. Гены, внесенные в геном зародыша со сперматозоидом (в частности, летальные), проявляют свое действие именно в этот период и во всяком случае не раньше окончания периода синхронного дробления. По выражению американского биолога Дэвидсона, именно в это время «зародыш берет свою судьбу в собственные руки» и перестает быть генетической копией матери.

Поскольку период асинхронности начинается, как мы видели, после разного числа делений дробления, то и пробуждение транскрипционной активности начинается при соответственно разном количестве бластомеров: у млекопитающих и круглых червей практически с самого начала развития, у иглокожих (морской еж) примерно со стадии 32 бластомеров, амфибии со стадии бластулы; см. об этой стадии ниже.

Более точное представление о времени активации генов зародыша, а также о времени жизни молекул материнской мРНК, синтезированной еще в оогенезе, дает табл. 1.

Не следует думать, что при переходе к асинхронности клеточные деления сразу утрачивают всякий временной порядок. Первые асинхронные деления всегда прокатываются волнами, которые начинаются у анимального полюса и распространяются к вегетативному. Более точные наблюдения последнего времени показали, что эти волны распространяются в яйцеклетках амфибий не точно в анимально-вегетативном направлении, а несколько косо — от левовентрального угла зародыша к праводорсальному.

Таблица 1

### Хронология транскрипционной активности в раннем развитии некоторых организмов

Организм	Время начальной обнаружимой транскрипции в клеточных ядрах	Время появления основной массы транскриптов	Время жизни функционирующей материнской мРНК
Млекопитающие (мышь)	Конец одноклеточной стадии (11–17 ч)	8–16-клеточная ранняя морула (3-й день)	Стадия четырех бластомеров (2–4-й дни)
Амфибии (шпорцевая лягушка)	12-е деление дробления (7 ч)	12-е деление дробления (средняя бластула; 7 ч)	Стадия нейрулы (15–30 ч)
Иглокожие (морские ежи)	Зигота (стадия двух пронуклеусов; около 0,5 ч)	Средняя бластула (128 клеток; 11 ч)	Поздняя бластула (15 ч)
Насекомые (дрозофила)	Синцитиальная бластодерма после 10-го деления ядер (2,5 ч)	Клеточная бластодерма после 14-го деления ядер (3,5 ч)	Средний органогенез (около 15 ч)

Таким образом, уже на ранних стадиях развития в яйцеклетках позвоночных выявляется не только дорсовентральная асимметрия, но также и лево-правая, хотя и не в такой явной форме, как в яйцеклетках ряда беспозвоночных животных (см. ниже). В яйцеклетках шпорцевой лягушки волна вступления бластомеров в 13-й цикл делений распространяется от левовентральной к праводорсальной стороне приблизительно за 7 мин. В современной литературе период асинхронных делений дробления иногда называют периодом *бластуляции*. Мы сохраним термин «бластуляция» для описания процесса формирования бластулы, который рассмотрим в конце этой главы.

### Пространственная организация дробления

За редким исключением, бластомеры дробящихся яиц располагаются в строгом порядке как относительно друг друга, так и относительно полярной оси яйца. Кроме того, бластомеры обладают закономерными (обычно полярными) различиями в размерах. Эти проявления пространственной организации определяются в основном 1) закономерным расположением интерфазных ядер в бластомерах; 2) закономерной ориентацией веретен последовательных делений дробления; 3) движениями бластомеров на различных фазах клеточных циклов.



**Закономерности, связанные с наличием и распределением желтка.** На первые две категории процессов (которые раньше считались вообще единственными, влияющими на пространственную организацию) сильное влияние оказывает расположение желтка в яйцеклетках. Очень простые правила зависимости между расположением желтка и положением ядер и веретен были сформулированы в конце XIX в. немецким эмбриологом О. Гертвигом на основе правил, предложенных ранее ботаником Ю. Саксом для растительных меристем. Сакс отметил, что в верхушечных меристемах растений ядра располагаются в геометрических центрах клеток, а веретена ориентируются по их наиболее длинным поперечникам. Гертвиг модифицировал эти правила для яиц, содержащих желток, следующим образом: 1) клеточное ядро стремится расположиться в центре чистой, свободной от желтка цитоплазмы; 2) веретено клеточного деления стремится расположиться по направлению наибольшего протяжения свободной от желтка цитоплазмы. Рассмотрим, как интерпретируется дробление разных типов яиц согласно этим правилам.

Мы уже говорили, что по количеству желтка различаются яйцеклетки поли-, мезо-, олиго- и алецитальные. Другой признак, по которому их классифицируют, — расположение желтка относительно полярной оси яйца. По этому признаку яйцеклетки принято делить на тело-, гомо (изо)- и центролецитальные. *Телолецитальные* яйцеклетки обладают ясной полярностью в расположении желтка: его количество постепенно или резко нарастает в анимально-вегетативном направлении. В *гомо (изо) лецитальных* яйцеклетках желток распределен равномерно. Наконец, к *центролецитальному* типу относятся яйца многих членистоногих. Это совершенно особый тип яиц, обладающих благодаря развитию в яйцевых трубочках с самого начала эллипсоидной формой. Анимально-вегетативная полярность этих яиц не выражена, так как место выделения редуцированных телец может быть различным и не связано с осями яйца. Вместо анимального и вегетативного полюсов у этих яиц говорят о переднем и заднем полюсах. В центре яйца расположено ядро, а по периферии — ободок свободной от желтка цитоплазмы. Оба этих района — центр и периферия яйца — связаны тонкими цитоплазматическими мостиками, а все промежуточное пространство заполнено желтком.

Полилецитальные яйца могут быть по распределению желтка центролецитальными (членистоногие) и телолецитальными (рыбы, кроме осетровых, рептилии, птицы). В полилецитальных яйцах дробление распространяется только на свободную от желтка ци-

топлазму. Такой тип дробления называется *частичным*, или *мезобластическим*.

Все мезолецитальные яйца являются в то же время телолецитальными (осетровые рыбы, амфибии). Наконец, олиголецитальные яйца принято относить к изо (гомо) лецитальным, хотя они иногда имеют более или менее выраженные полярные различия в распределении желтка.

Несколько иную классификацию яйцеклеток предложил С.Г. Соин. Он подчеркивает, что важно не только, как желток распределен в яйцеклетке, но и то, смешан ли он с цитоплазмой или образует отдельную фракцию. Яйцеклетки первого типа, где гранулы желтка распределены хотя бы и неравномерно, но по всей цитоплазме, С.Г. Соин предлагает называть *плазмолецитальными* (например, яйцеклетки амфибий), а термин телолецитальный он оставляет лишь тем яйцеклеткам, где желток отделен от цитоплазмы и расположен в вегетативном полушарии (яйцеклетки костистых рыб, рептилий, птиц). Классификация С.Г. Соина, несомненно, отражает важные цитофизиологические особенности яйцеклеток, но для целей формального описания дробления достаточна классификация Сакса–Гертвига.

Согласно первому правилу Сакса–Гертвига, только в изолецитальных яйцах ядро будет располагаться в геометрическом центре; в телолецитальных оно окажется более или менее смещенным к анимальному полюсу. В центролецитальных яйцах членистоногих первое правило Сакса–Гертвига выполняется следующим образом: после слияния пронуклеусов ядро зиготы делится на много ядер, которые по цитоплазматическим мостикам переходят во внешний слой свободной от желтка цитоплазмы (периплазму) и равномерно там распределяются (рис. 23, А–Г). Здесь ядра еще несколько раз синхронно делятся, из округлых становятся удлиненными, и в них появляются ядрышки. На этой стадии, еще до возникновения клеточных перегородок, ядра окружаются особыми структурами из микротрубочек. Затем деления ядер становятся асинхронными, между ядрами формируются клеточные перегородки и образуется базальная мембрана, отделяющая периплазму от центральной массы желтка. Возникший слой клеток называется *бластодермой*, а данный способ дробления — *поверхностным*.

При поверхностном дроблении ведущую роль в миграции ядер из центра яйцеклетки в периплазму играют центриоли. Определенными химическими агентами (афидиколин) можно подавить синтез ДНК, и тогда на поверхность яйцеклетки на той же стадии развития выходит множество центриолей. Вокруг них также обособляются участки периплазмы.

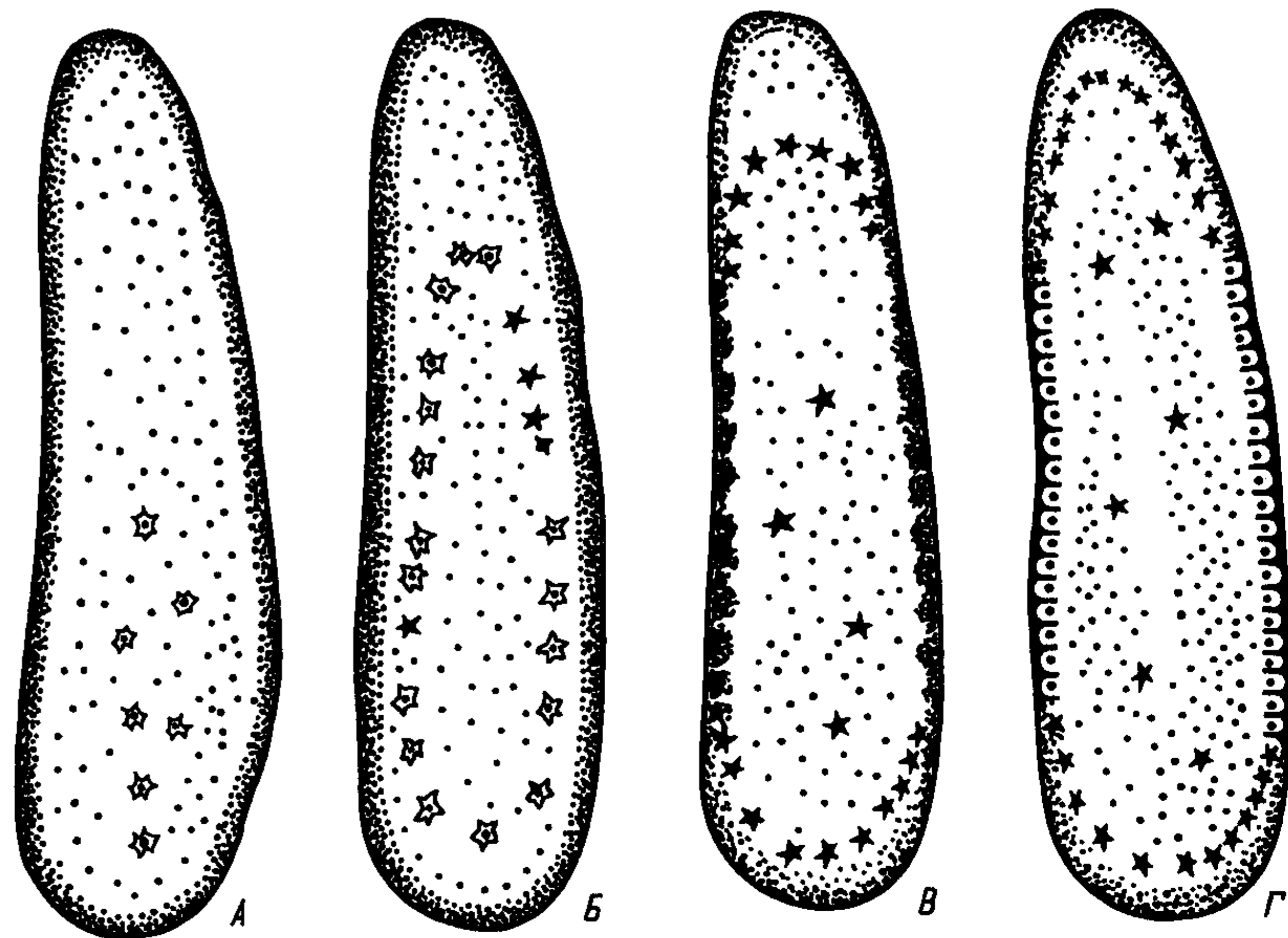


Рис. 23. Последовательные стадии (А-Д) поверхностного дробления жука (по Е. Коршельту и К. Гейдеру, 1936).

Ядра дробления постепенно выходят на поверхность яйцеклетки, образуя бластодерму

Дробление теллецитальных яйцеклеток называется *дискоидальным*. Рассмотрим его на примере костистых рыб (рис. 24, А-Д). Вскоре после оплодотворения яйцеклетки основная масса цитоплазмы, которая ранее тонким равномерным слоем накрывала желток, перетекает к анимальному полюсу, где с самого начала было расположено ядро зиготы. В результате на анимальном полюсе формируется *бластодиск*, где и начинается дробление. Согласно второму правилу Сакса-Гертвига, веретёна делений дробления будут ориентированы тангенциально (параллельно поверхности яйцеклетки), пока горизонтальные поперечники бластомеров превышают по длине вертикальные. Потом веретёна ориентируются в радиальных направлениях. Таким образом формируется сначала однослойная, а затем и многослойная группа бластомеров — *дискобластула*. Между ней и поверхностью желтка (которая также покрыта одним слоем бластомеров) возникает подзародышевая полость (рис. 24, Д).

Дискоидальное дробление птиц (рис. 25) идет по сходному пути, с той главной разницей, что бластодиск, лежащий на желтке, значительно тоньше, нежели у костистых рыб, и поэтому должно пройти больше делений дробления, прежде чем дискобластула станет многослойной.

Мезо- и олиголецитальные яйца дробятся целиком: имеющийся у них желток включается в вегетативные бластомеры. Такой тип дробления называется *полным*, или *голобластическим*. Наиболее общая закономерность голобластического дробления — взаимная перпендикулярность (*ортогональность*) первых трех борозд, причем две первые проходят по меридианам яйца. Исключения из этого правила редки. Для мезолецитальных яиц ортогональность непосредственно выводится из правил Сакса-Гертвига. В них веретено 1-го деления дробления располагается параллельно экватору яйца; в данном случае говорят, однако, не о тангенциаль-

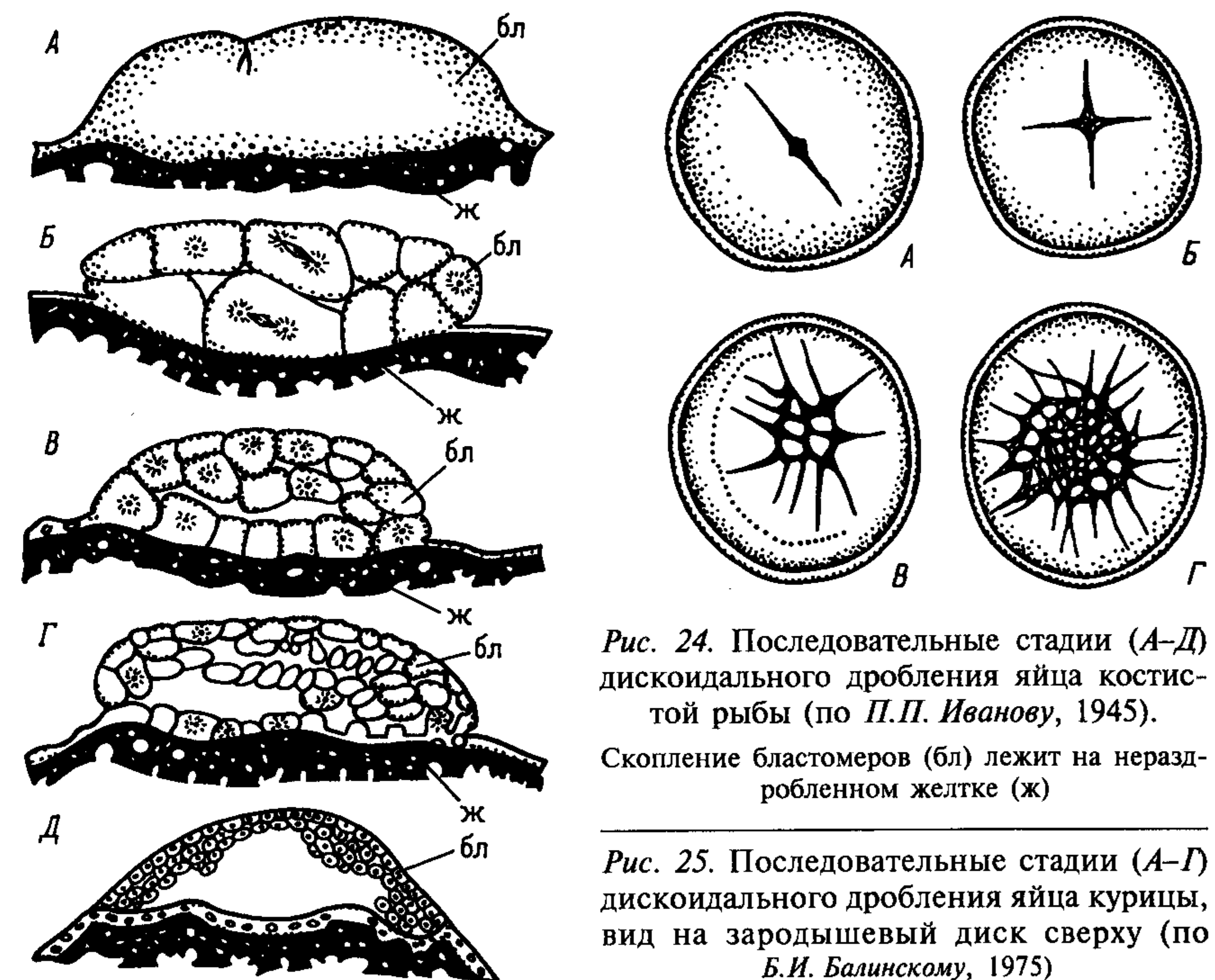


Рис. 24. Последовательные стадии (А-Д) дискоидального дробления яйца костистой рыбы (по П.П. Иванову, 1945).

Скопление бластомеров (бл) лежит на нераздробленном желтке (ж)

Рис. 25. Последовательные стадии (А-Г) дискоидального дробления яйца курицы, вид на зародышевый диск сверху (по Б.И. Балинскому, 1975)

ном, а о широтном направлении, поскольку веретено находится не под самой поверхностью яйца. Соответственно борозда 1-го деления располагается меридионально (рис. 26, А, Б). Веретена обоих вторых делений дробления по тому же правилу расположены в той же широтной плоскости, но под прямым углом к первому; легко понять, что именно эти направления теперь примерно соответствуют наибольшему протяжению свободной от



желтка цитоплазмы. В результате яйцо разделяется двумя меридиональными бороздами, расположенными под прямым углом (рис. 26, В). Первые 4 бластомера мезолецитальных яиц равны между собой и иногда обозначаются как квадранты яйца.

После этого направление наибольшей протяженности свободной цитоплазмы в каждом квадранте уже совпадает с меридианами яйца, так как широтные поперечники квадрантов короче меридиональных. Поэтому все четыре веретена третьих делений дробления встают меридионально. Вместе с тем их центры остаются смещенными к анимальному полюсу, так как вегетативная область занята желтком. Поэтому борозды третьих делений дробления расположены по широте яйца, смещенной в анимальную сторону от экватора. Образуются 4 более мелких анимальных бластомера (микромера) и 4 более крупных вегетативных бластомера (макромера), содержащие весь желток (рис. 26, Г). Позже дробление утрачивает общую правильность, но анимальные бластомеры все время остаются мельче вегетативных (рис. 26, Д, Е).

**Закономерности, связанные с формой и движениями бластомеров.** В олиголецитальных яйцах ортогональность и другие законо-

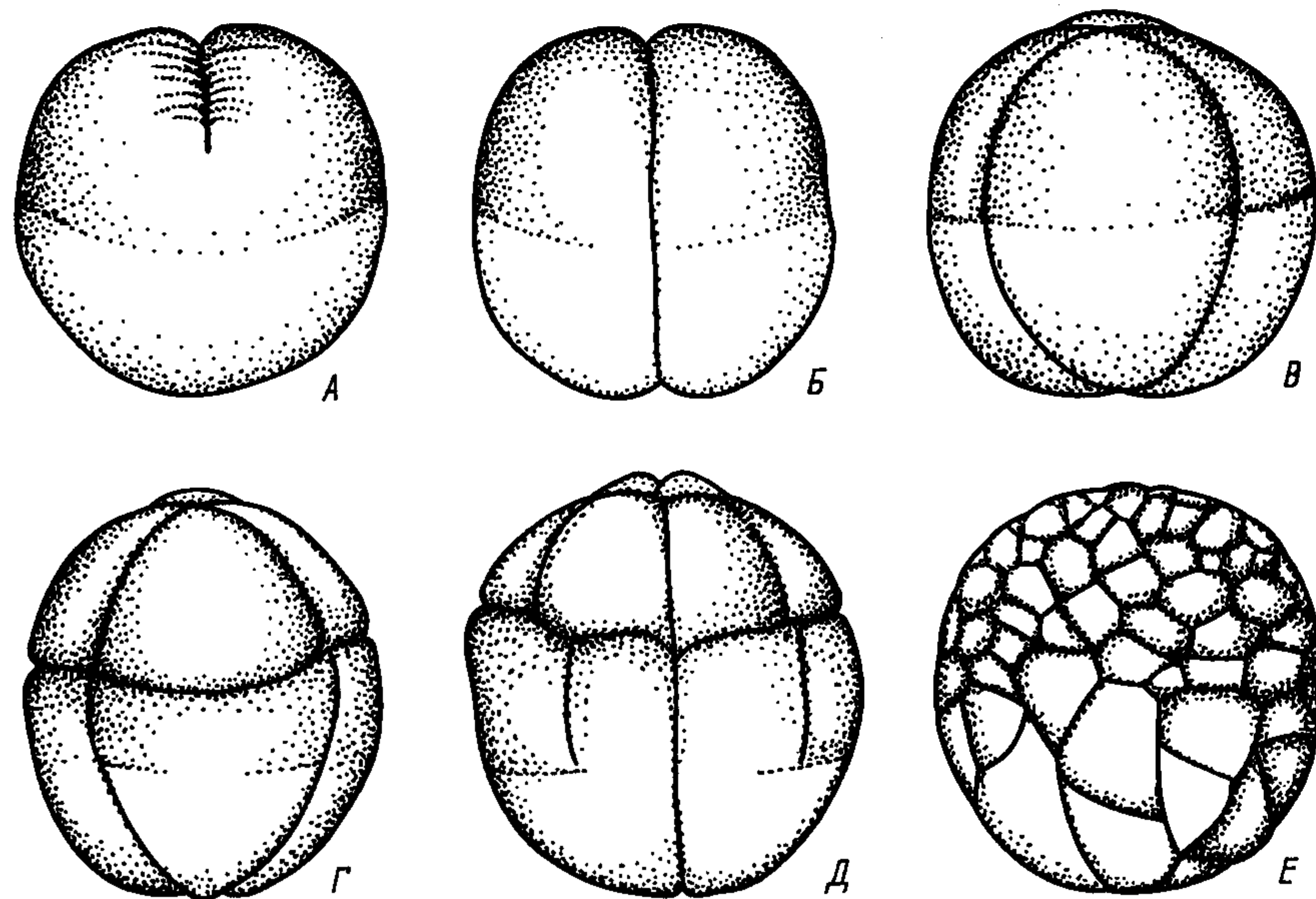


Рис. 26. Последовательные стадии (А–Е) дробления яйца лягушки (полусхематично, по Б.И. Балинскому, 1975)

мерности расположения веретен уже не удастся объяснить исходя из расположения желтка, так как его слишком мало. В этой связи высказывались различные гипотезы о факторах ориентации веретен, но правильной оказалась самая простая: чтобы объяснить ориентацию веретен в олиголецитальных яйцах, надо вернуться к правилам Сакса для клеток растительных меристем. В бластомерах олиголецитальных яиц веретена ориентируются по наибольшему поперечнику либо бластомера в целом, либо той его части, где веретено расположено: нередко веретена оказываются в стороне от геометрического центра бластомера и очень часто поблизости от возникшей при последнем предыдущем делении данного бластомера перегородки (контактной зоны). Поэтому веретена располагаются, как правило, параллельно плоскости контактных зон предыдущих делений и, следовательно, перпендикулярно веретенам этих делений. Этим и объясняется ортогональность веретен. Если же разобщить бластомеры и тем самым уничтожить контактную зону раньше, чем установится веретено следующего деления, то его ориентация будет случайной.

Однако пространственная организация дробления маложелтковых яиц не ограничивается ортогональностью делений. Независимо от наличия строгой ортогональности или отклонений от нее известно несколько типов расположения бластомеров, из которых мы отметим лишь главные.

**Радиальный** тип дробления присущ голобластическим хордовым (ланцетник, круглоротые, осетровые, амфибии), иглокожим и некоторым другим группам. При этом типе дробления бластомеры разных широтных ярусов располагаются, по крайней мере на ранних стадиях, довольно точно один над другим, так что полярная ось яйца служит осью поворотной симметрии. Радиальный тип дробления в его идеализированном варианте выводится из правила ортогональности веретен последовательных делений дробления. С радиальным неравномерным дроблением мы уже познакомились на примере яйца лягушки (см. рис. 26). Равномерное радиальное дробление протекает в яйцах иглокожих (рис. 27).

**Спиральный** тип дробления, наблюдающийся в наиболее ясном виде у моллюсков, кольчатых и ресничных червей (все эти формы объединяются в группу *Spiralia*), характеризуется утерей элементов симметрии уже на стадии четырех (а иногда и двух) бластомеров.

Свое название этот тип дробления получил из-за того, что при взгляде с анимального полюса последовательно отделяющиеся

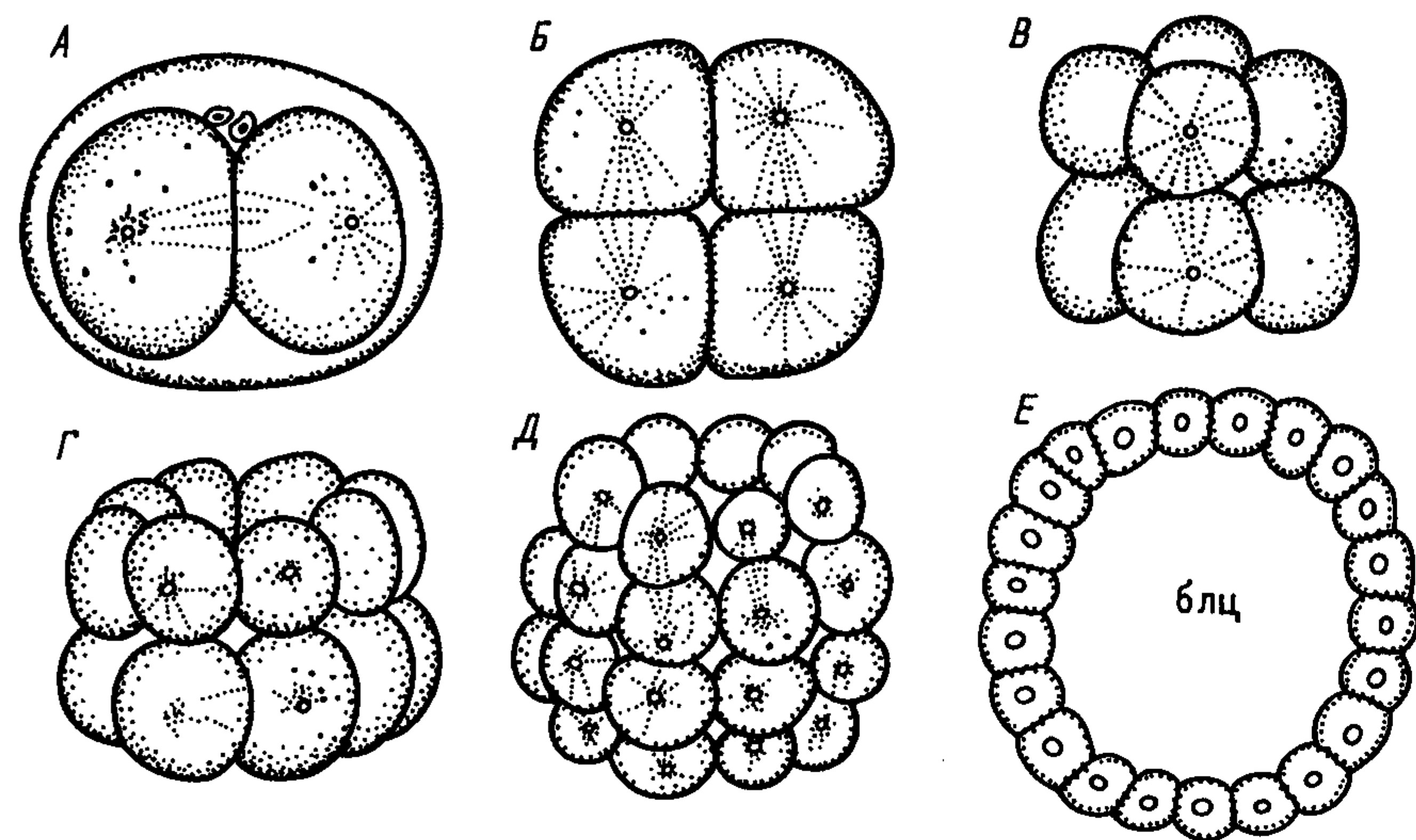


Рис. 27. Последовательные стадии (А–Д) радиального дробления в яйцах голотурии (по Е. Коршельту и К. Гейдеру, 1936).

Е — целобластула; блц — бластоцель

четверки (квартеты) бластомеров поворачиваются относительно анимально-вегетативной оси то в правую, то в левую сторону, как бы образуя при наложении друг на друга спираль. Всего в ходе спирального дробления образуется от 4 до 6 таких кварталов. У большинства видов *Spiralia* нечетные кварталы — 1, 3 и 5-й — поворачиваются относительно анимально-вегетативной оси по часовой стрелке, а четные кварталы против часовой стрелки. Такой тип спирального дробления называется декситропным, а соответствующие яйцеклетки — декстральными. У других видов (например, брюхоногий моллюск *Physa acuta*) нечетные кварталы поворачиваются против часовой стрелки, а четные — по часовой. Это леотропное дробление; такие яйцеклетки называются синистральными.

Более подробное описание спирального дробления требует ознакомления с разработанной для него так называемой буквенно-цифровой генеалогией — системой, в которой каждому бластомеру присваивается свой собственный набор буквенно-цифровых обозначений. Такая система необходима потому, что при спиральном дроблении (как и при некоторых других типах дробления) почти каждый бластомер обладает индивидуальностью, закономерно отличаясь от других бластомеров расположением и будущей судьбой.

Зиготу *Spiralia* принято в данной системе обозначать набором из четырех первых заглавных букв латинского алфавита — ABCD, а первые 2 бластомера, на которые она делится, — АВ и CD. Если эти бластомеры равной величины и поэтому неразличимы (случай гомоквадрантного спирального дробления, характерного для брюхоногих моллюсков), то наименования присваиваются им произвольно (рис. 28, А), а если они различаются по величине (гетероквадрантное дробление кольчатых червей), то меньший бластомер обозначается АВ, а больший — CD (рис. 28, Б). На стадии четырех бластомеров два противоположащих (несестринских) бластомера соприкасаются между собой (образуют так называемую линию кресса), а два других не соприкасаются. При гомоквадрантном дроблении одна пара несестринских бластомеров соприкасается на анимальном полюсе и не соприкасается на вегетативном. Эта пара обозначается буквами А и С. Другая пара несестринских бластомеров (В и D) соприкасается на вегетативном полюсе и не соприкасается на анимальном (рис. 28, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>). При гетероквадрантном дроблении одна и та же пара бластомеров — В и D — соприкасается на всем протяжении анимально-вегетативной оси (рис. 28, Г). Из рис. 28, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> видно, что уже четырехбластомерные конфигурации у декстральных и синистральных яйцеклеток зеркальны друг другу.

При переходе от стадии четырех к стадии восьми бластомеров как раз и отделяется в анимальном направлении 1-й квартал бластомеров. Обычно бластомеры 1-го квартета называют микромерами, поскольку они меньше бластомеров основного квартета, остающихся в вегетативной части яйцеклетки. При отделении 1-го квартета оси митотических делений наклонены относительно полярной оси яйцеклетки, что и обуславливает описанный выше либо правый (декстральный), либо левый (синистральный) поворот (рис. 28, Д<sub>1</sub>, Д<sub>2</sub>). Бластомеры 1-го квартета сохраняют те же буквы, что и их «родители», но уже не заглавные, а строчные. При этом как они, так и бластомеры основного квартета на стадии восьми бластомеров приобретают индекс 1. Таким образом, от бластомера 1А отделяется в анимальном направлении бластомер 1а, от 1В — 1в и т.д. Бластомеры 1-го квартета в точности повторяют конфигурацию бластомеров основного квартета (т.е. бластомеры 1а и 1с соприкасаются на анимальном полюсе, так же как и их «родители» — бластомеры 1А и 1С) (рис. 28, Е).

При переходе от стадии восьми к стадии шестнадцати бластомеров бластомеры основного квартета отделяют между собой, и



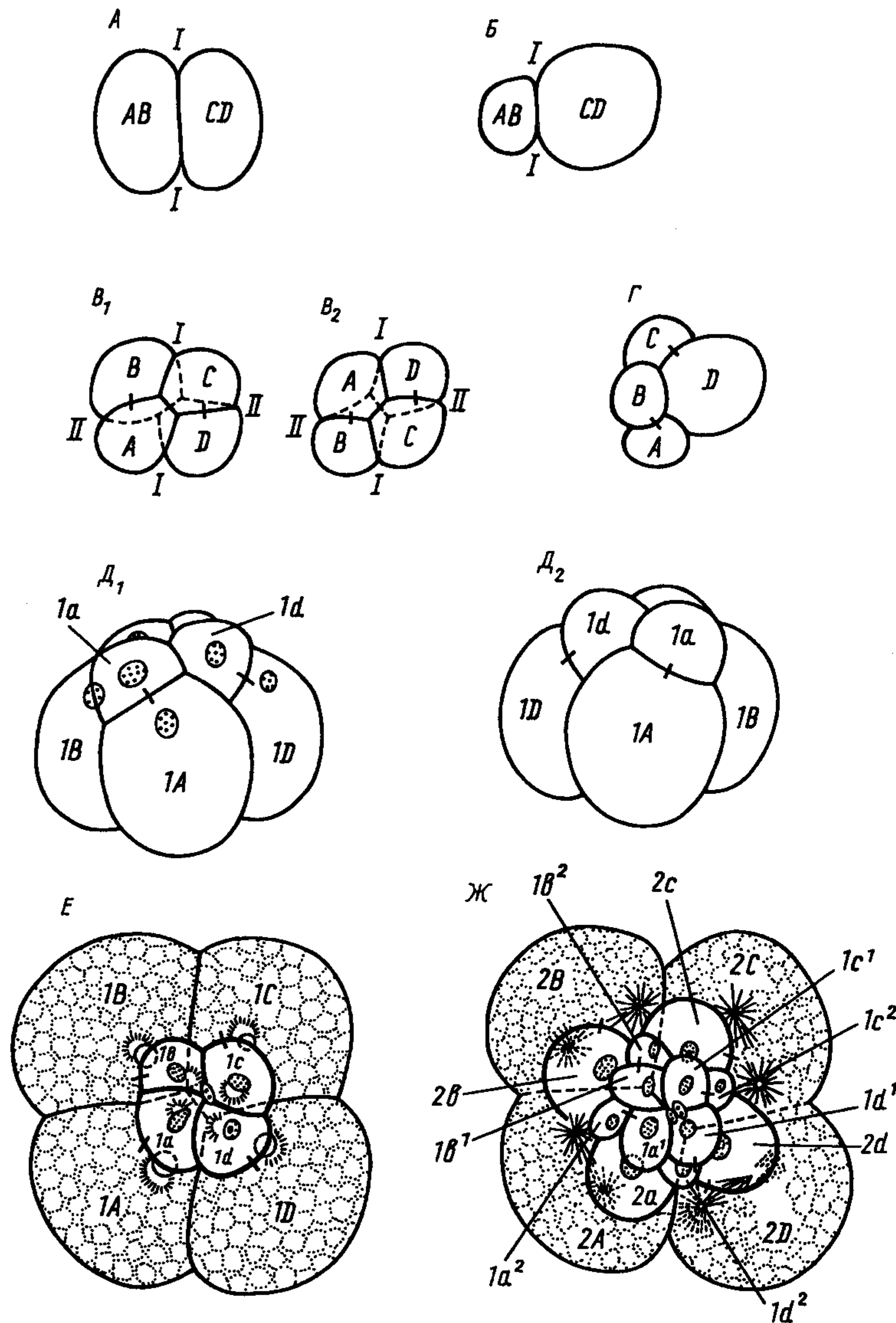


Рис. 28. Спиральное дробление (по О.М. Ивановой-Казас, 1980).

А, В, Д, Е, Ж — стадии гомоквадрантного; Б, Г — гетероквадрантного дробления; А, Б — стадия двух бластомеров, вид с анимального полюса; В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, Г — стадия четырех бластомеров, вид с анимального полюса; В<sub>1</sub> — декстральное, В<sub>2</sub> — синистральное дробление; Д<sub>1</sub> — стадия восьми бластомеров, вид сбоку при декстральном, Д<sub>2</sub> — при синистральном дроблении; Е — стадия восьми бластомеров; Ж — стадия шестнадцати бластомеров при неравномерном гомоквадрантном декстральном дроблении, вид с анимального полюса. Римские цифры I, II, III означают номера борозд дробления; черточки на В, Г, Д, Е, Ж отмечают сестринские бластомеры

бластомерами первого квартета бластомеры второго квартета, обозначаемые по тем же правилам 2а, 2б, 2с и 2д; бластомеры основного квартета на этой стадии называются 2А, 2В, 2С, 2Д. Напомним, что если 1-й квартет был повернут относительно полярной оси по часовой стрелке, то 2-й — против часовой. На той же стадии бластомеры 1-го квартета также отделяют от себя и тоже против часовой стрелки четверку бластомеров (рис. 28, Ж). Эта четверка приобретает обозначения 1а<sup>1</sup>, 1б<sup>1</sup>, 1с<sup>1</sup>, 1д<sup>1</sup>, а та четверка бластомеров, от которой она отделилась, — 1а<sup>2</sup> (читается «один а два»), 1б<sup>2</sup>, 1с<sup>2</sup>, 1д<sup>2</sup>. При дальнейших делениях дробления используется то же правило: номер квартета и буква, обозначающая бластомер, сохраняются за всеми потомками данного бластомера, а к «показателю степени» бластомера добавляется 1, если он расположен анимальнее своего партнера, и 2, если вегетивнее. Так, бластомер 1а<sup>1</sup> делится на бластомеры 1а<sup>11</sup> (более анимальный) и 1а<sup>12</sup> (более вегетивный). Их обозначения читаются соответственно «один а один один» и «один а один два». Бластомер 1б<sup>2</sup> делится на бластомер 1б<sup>21</sup> и 1б<sup>22</sup> и т.д. Легко видеть, что такие двузначные индексы появляются при условии синхронного деления всех бластомеров или (что то же самое) 3-го квартета: на стадии 64 бластомеров (4-го квартета) появляются трехзначные индексы, например 1а<sup>111</sup> (анимальное производное бластомера 1а<sup>11</sup>) или 1а<sup>112</sup> (его же вегетивное производное).

Подробно изучена индивидуальная судьба каждого из отмеченных разными индексами бластомеров. Эти данные излагаются в монографиях по эмбриологии беспозвоночных (например, Иванова-Казас, 1977; Дондуа, 2004, 2005). Для курса общей эмбриологии достаточно указать судьбу двух бластомеров, которые у Spiralia вносят наибольший вклад в развитие зародыша. Это бластомер 2-го квартета 2д (так называемый первый соматобласт) и бластомер 4-го квартета 4д (второй соматобласт). Из первого формируется почти вся эктодерма зародыша, из второго — целомическая мезодерма. Более подробно их дифференцировка будет описана ниже, а также в гл. 5.

Мы разобрали в общих чертах кинематику спирального дробления. Но каковы причины, вызывающие его дексio- или леотропность, т.е. закономерные повороты бластомеров? Полного ответа на этот вопрос нет, но тем не менее накоплены важные факты, с которыми мы сейчас и познакомимся.

Прежде всего уже давно было установлено (на брюхоногих моллюсках *Physa acuta*), что знак спирального дробления (т.е. его

дексио-или леотропность) определяется геном матери данной особи: от дексиотропных матерей рождаются в ( $F_1$ ) дексиотропные дети, от леотропных — леотропные, независимо от генома, внесенного сперматозоидом (изучение генетики спирального дробления сильно облегчается тем обстоятельством, что знак дробления совпадает со знаком закручивания раковины взрослого моллюска). Однако в следующем поколении ( $F_2$ ) геном сперматозоида уже проявляется, так что знак поворота наследуется в точном соответствии с законами Менделя, но со сдвигом на поколение. При этом декстральный ген оказывается доминантным. Эти данные делают вероятным, что знак спирального дробления определяется каким-то фактором, синтезированным в период оогенеза под влиянием материнского генома.

Определенный свет на природу этого фактора пролили опыты американского биолога Г. Фримана. Он инъецировал в яйцеклетки декстральных форм небольшое количество цитоплазмы от синистральных форм и наоборот. В результате ему удалось изменить знак дробления у синистральных форм с левого на правый: однако у декстральных форм, несмотря на инъекцию некоторого количества синистральной цитоплазмы, знак оставался прежним. По-видимому, у синистральных форм недостает какого-то цитоплазматического фактора, имеющегося у декстральных форм и ответственного за «правизну» дробления. Такой результат может быть объяснен мутацией у синистральных форм гена, обеспечивающего в норме декстральность дробления.

На что может действовать продукт данного гена? Для прояснения этого вопроса важное значение имеют работы П. Геррье и В.Н. Мещерякова. Геррье показал, что знак спирального дробления не зависит от ориентации веретен дробления относительно полярной оси зародыша: как ни поворачивать (путем центрифугирования яйца) веретена деления дробления, правые яйцеклетки останутся правыми, а левые — левыми. Значит, гипотетический фактор расположен по яйцеклетке равномерно.

В.Н. Мещеряков обнаружил, что бластомеры любой пары (будь то первая пара или изолированная от соседей пара бластомеров последующих поколений) в анафазе своего митотического деления закономерно поворачиваются относительно друг друга: у декстральных яйцеклеток ближайший к наблюдателю бластомер всегда поворачивается по часовой стрелке, а дальний — против часовой; у синистральных повороты обратные (рис. 29). Из этого правила инвариантных анафазных поворотов в сочетании с пра-

вилами Сакса-Гертвига можно вывести всю кинематику спирального дробления.

Действительно, конфигурации четырех бластомеров у декстральных и синистральных яйцеклеток именно такие, какие должны быть, если бластомеры сестринских пар (т.е. А и В, С и D) поворачиваются относительно друг друга согласно вышеприведенному правилу (стрелки на рис. 29). При переходе к стадии восьми бластомеров сдвиги бластомеров 1-го квартета относительно бластомеров основного квартета соответствуют поворотам того же знака (в данном случае вза-

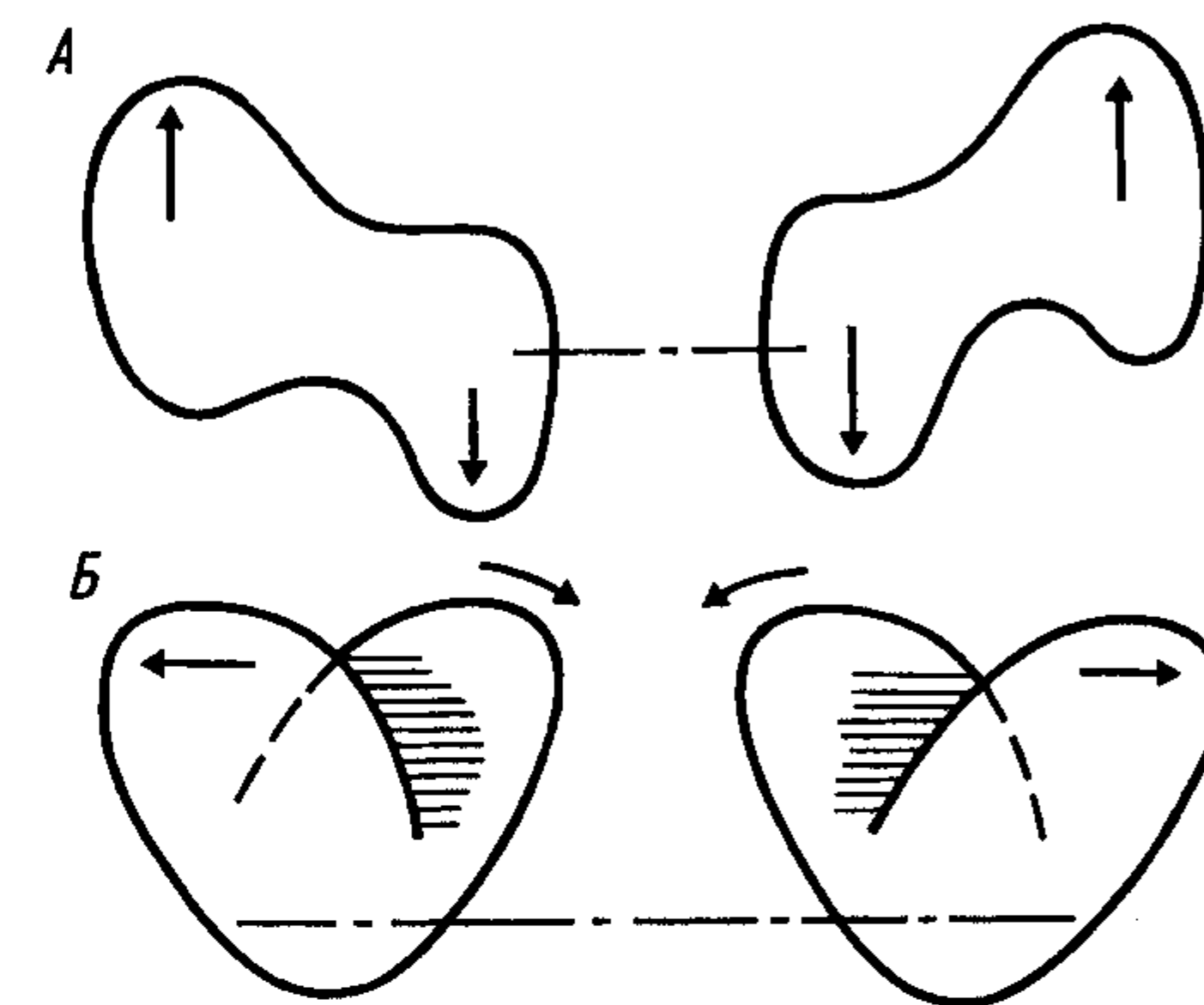


Рис. 29. Взаимные повороты сестринских бластомеров при спиральном дроблении (по В.Н. Мещерякову, 1977).

Слева — поворот против часовой стрелки; справа — поворот по часовой стрелке (А — вид сверху; В — вид сбоку)

имно поворачиваются 1А и 1а, 1В и 1б, 1С и 1с, 1D и 1d). При дальнейших делениях дробления повороты бластомерных пар происходить не могут (хотя у изолированных пар эти возможности сохраняются), поскольку бластомеры тесно скреплены со своими соседями контактами, препятствующими поворотам. Почему же в таком случае происходит чередование направлений поворотов последовательных квартетов бластомеров? Оказывается, видимость этих поворотов исчерпывающе объясняется ортогональностью последовательных делений дробления на основе правил Сакса-Гертвига. Как видно из рис. 28,  $D_1$ ,  $D_2$ , если исходно бластомеры 1-го квартета были повернуты (наклонены) относительно бластомеров основного квартета в ту или другую сторону, то ортогональность борозд последовательных делений дробления и создает впечатление чередующихся поворотов бластомеров, если смотреть все время с одного (например, анимального) полюса. Таким образом, чередование направлений поворотов — явление кажущееся, зависящее от точки зрения наблюдателя (если смотреть все время в ось каждого последующего деления дробления, т.е. встать «на точку зрения» делящейся пары бластомеров, то направления поворотов чередоваться не будут).



А чем же обусловлены сами инвариантные анафазные повороты? Полного ответа на этот вопрос пока нет, но наиболее вероятно, что они как-то связаны со структурой микрофиламентов кортикального слоя яйцеклетки: либо сами микрофиламенты существуют в двух генетически детерминированных энантиоморфных разновидностях, либо они образуют спирально закрученные правые и левые структуры.

Кроме радиального и спирального известны и другие закономерно организованные типы голобластического дробления, хотя

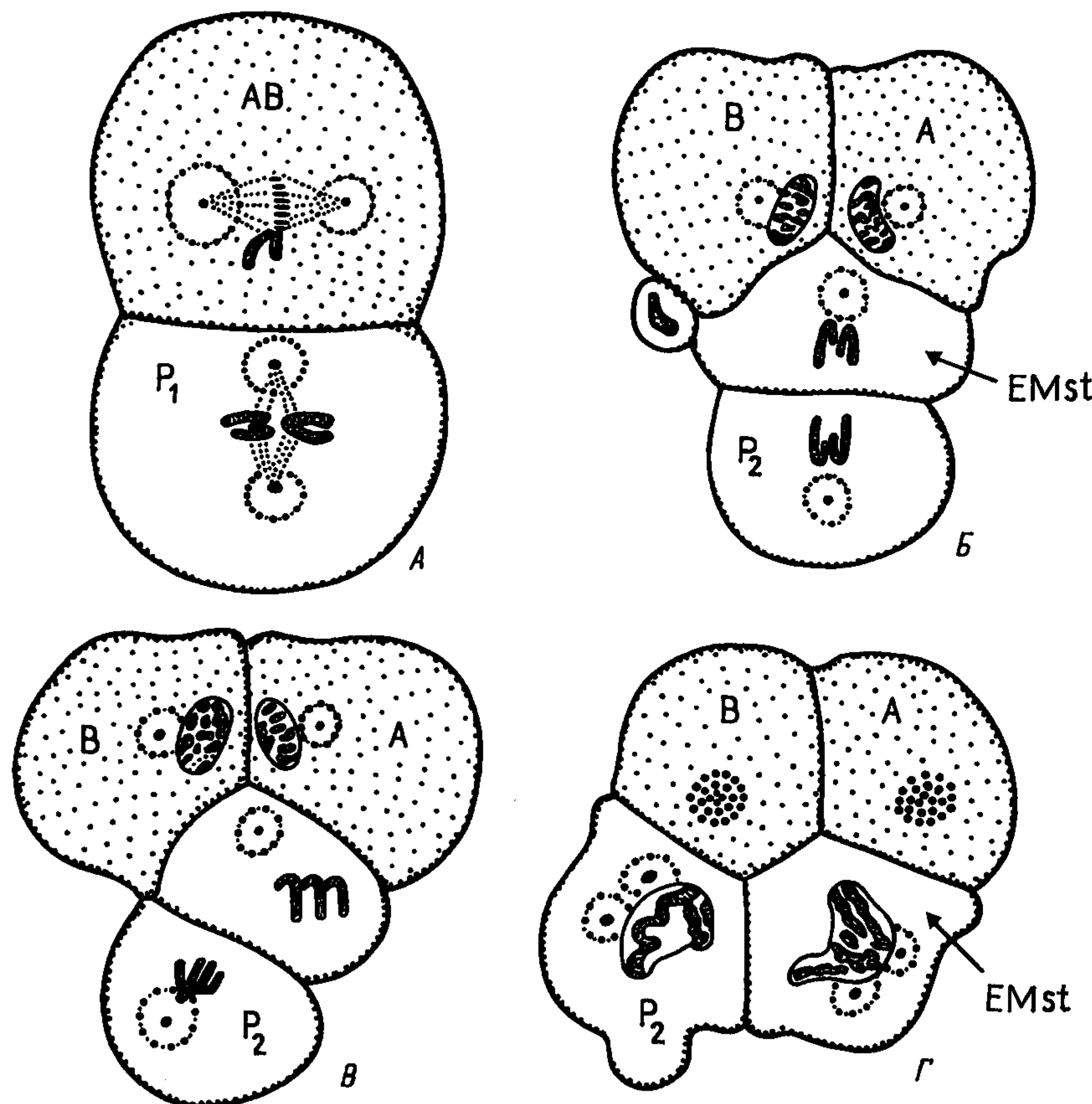


Рис. 30. Дробление яйца аскариды (по Т. Бовери, 1899).

А — стадия двух бластомеров с веретенами следующих делений. Б — стадия четырех бластомеров до поворота вегетативной пары. В — начало поворота вегетативной пары бластомеров. Г — ромбическая фигура из четырех бластомеров после завершения поворота. Обозначения бластомеров см. в тексте

они встречаются реже. Например, у некоторых групп беспозвоночных встречаются различные типы так называемого *билатерального* дробления, характеризуемого наличием одной плоскости симметрии. Для примера рассмотрим дробление яйца круглого червя — аскариды (рис. 30). В противоположность подавляющему большинству яиц веретено 1-го деления дробления у него ориентировано меридионально, и 1-я борозда поэтому проходит приблизительно экваториально (рис. 30, А).

Анимальный бластомер на 2-клеточной стадии обозначается буквами АВ, а вегетативный — P<sub>1</sub>. При следующем делении дробления анимальный бластомер разделяется меридиональной бороздой на бластомеры А и В, а вегетативный — широтной бороздой на бластомеры, получившие наименования: наиболее вегетативный — P<sub>2</sub>, а «средний» — EMst (рис. 30, Б). Затем та клеточная стенка бластомера EMst, которая примыкает к анимальному бластомеру А, увеличивает свою площадь. В результате вегетативная пара бластомеров поворачивается относительно анимальной пары и т-образная фигура, показанная на рис. 30, Б, преобразуется в ромбическую (рис. 30, В, Г). Перед нами — пример так называемого интерфазного клеточного движения, происходящего в промежутке между клеточными делениями (в противоположность дисимметричным анафазным поворотам, присущим, как мы знаем, спиральному дроблению). Вообще интерфазные движения могут быть различными. У других круглых червей они выражаются в том, что 2 первые пары бластомеров, поначалу ориентированные крест-накрест, затем поворачиваются так, что тоже оказываются в одной плоскости, образуя ромб. Нередко наблюдаются интерфазные движения типа наползания бластомеров друг на друга. Они бывают как в самом раннем развитии, на стадии 2 бластомеров, так и в более позднем развитии, когда они связаны с дифференцировкой бластомеров.

Вернемся, однако, к четырехбластомерной стадии яйцеклетки аскариды. Каковы судьбы каждого из бластомеров? Оказывается, уже на этой стадии они четко предопределены. Анимальные бластомеры А и В дадут начало покровной эктодерме, причем бластомер А образует ее переднюю часть, а бластомер В — заднюю. Бластомер P<sub>2</sub> — предок гоноцитов, то есть первичных половых клеток. Сложное наименование бластомера Emst объясняется тем, что он при последующих делениях даст начало энтодермальному зачатку (Е), мезодермальному зачатку (М) и зачатку глотки, или стомодеума (st). На данной стадии развития между бластомерами

происходят взаимодействия, которые и определяют их дальнейшую судьбу. О сигнальных путях, опосредующих эти взаимодействия, речь пойдет в гл. 9.

Наконец, у некоторых низших беспозвоночных (тип Стрекающие, класс Гидроидные полипы) наблюдается *анархическое*

дробление: бластомеры располагаются друг относительно друга без видимого порядка, и даже сестринские клетки могут быть резко различной величины

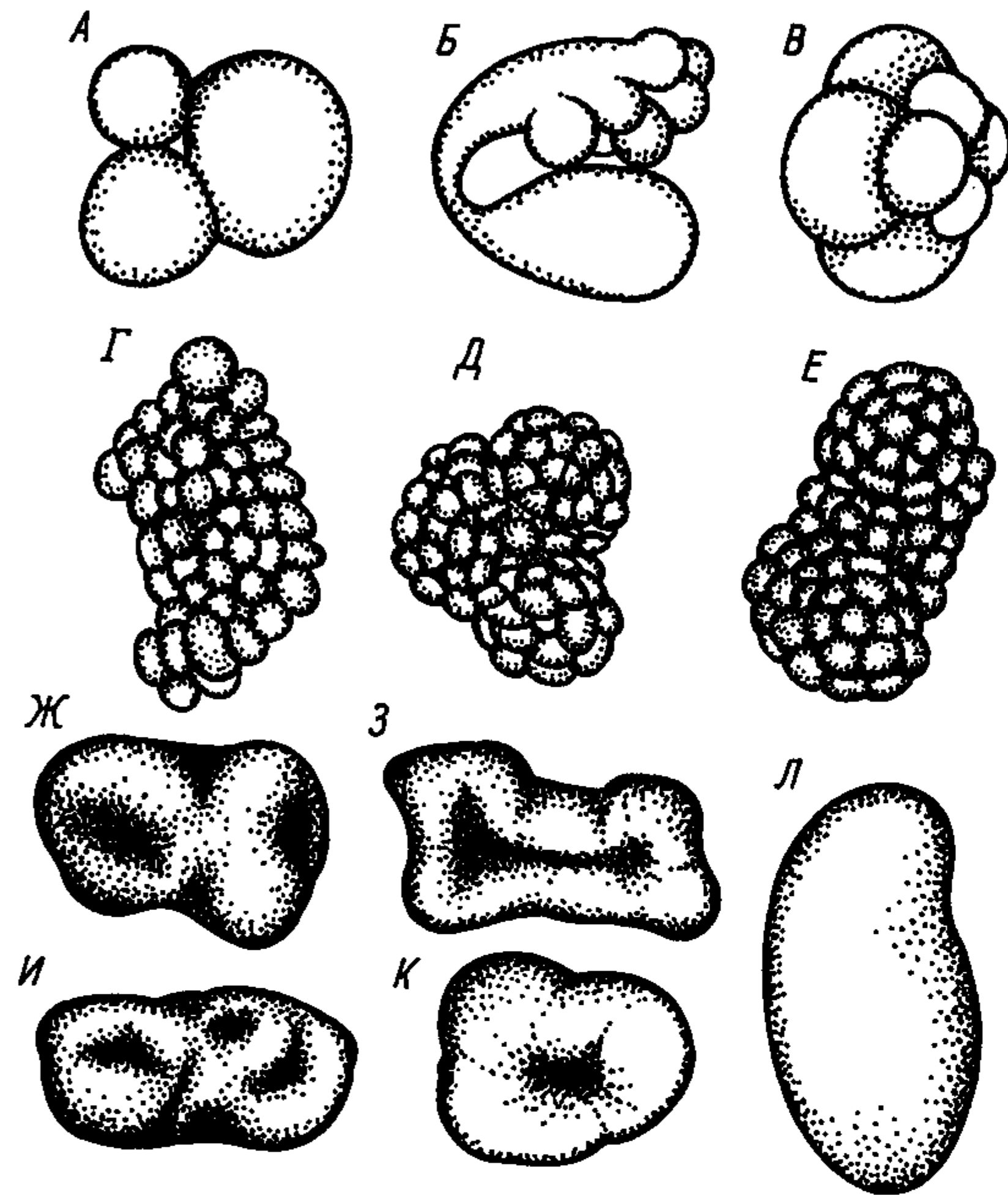


Рис. 31. Вариабельность и эквифинальность развития гидроидного полипа *Dуnаtеnа rufilа* (по Ю.А. Краус и В.Г. Черданцеву, 1999).

А-В — раннее дробление. Г-Е — различные варианты строения зародыша в период позднего дробления. Ж-К — на более поздних стадиях образуются различные желобки и впадины, впоследствии исчезающие. Л — эквифинальная (одинаковая для всех зародышей) форма личинки-планулы

(рис. 31, А-В). У некоторых видов морфологический беспорядок может сохраниться и на более поздних стадиях развития, так что даже зародыши, взятые из одной кладки, отличаются друг от друга по клеточной структуре и по наличию желобков и впячиваний на поверхности (рис. 31, Г-К). Это обозначается как *вариабельность* развития. В дальнейшем, однако, неоднородности сглаживаются, и зародыши приходят к одной и той же форме личинки-планулы, почти одинаковой для всех представителей Стрекающих. Приход, по мере развития, к одной и той же конечной форме от различных исходных конфигураций называется *эквифинальностью*. Явления вариабельности и эквифинальности встречаются, хотя и не столь ярко, и при других типах развития. Они имеют большой теоретический интерес, указывая на то, что эмбриональному развитию присущи черты самоорганизации (см. об этом подробнее в гл. 11).

### Дифференцировка бластомеров в ходе дробления

Дробление у многих беспозвоночных (гребневиков, круглых и кольчатых червей, моллюсков) издавна называлось *детерминативным*. Этим хотели сказать, что уже с ранних стадий дробления различные бластомеры закономерно отличаются друг от друга по величине, расположению, форме и иногда другим внутренним свойствам. Как будет подробнее рассмотрено в 6-й главе, у этих форм разные бластомеры при изоляции дают начало строго определенным зачаткам, т.е. их судьба рано детерминируется. Столь ранняя детерминация обусловлена, по-видимому, как ооплазматической сегрегацией в течение дробления, так и взаимодействиями между бластомерами.

**Ооплазматическая сегрегация в ходе дробления.** У форм с детерминативным дроблением именно в ходе делений дробления разыгрываются решающие процессы ооплазматической сегрегации. Так, в яйцах гребневиков до начала дробления наблюдается концентрическое расположение двух типов ооплазмы (рис. 32, А).

Снаружи расположен ободок ооплазмы, кажущийся при наблюдении на темном фоне зеленым (эктоплазма). Внутренняя ооплазма бесцветна. При образовании каждой последующей борозды деления зеленая эктоплазма смещается в борозду, но потом снова распространяется по периферии яйцеклетки. Это продолжается в течение первых трех делений, в результате которых возникает 8 одинаковых крупных бластомеров (рис. 32, А-Д). Потом деления становятся резко неравномерными: крупные бластомеры отпочковывают от себя мелкие

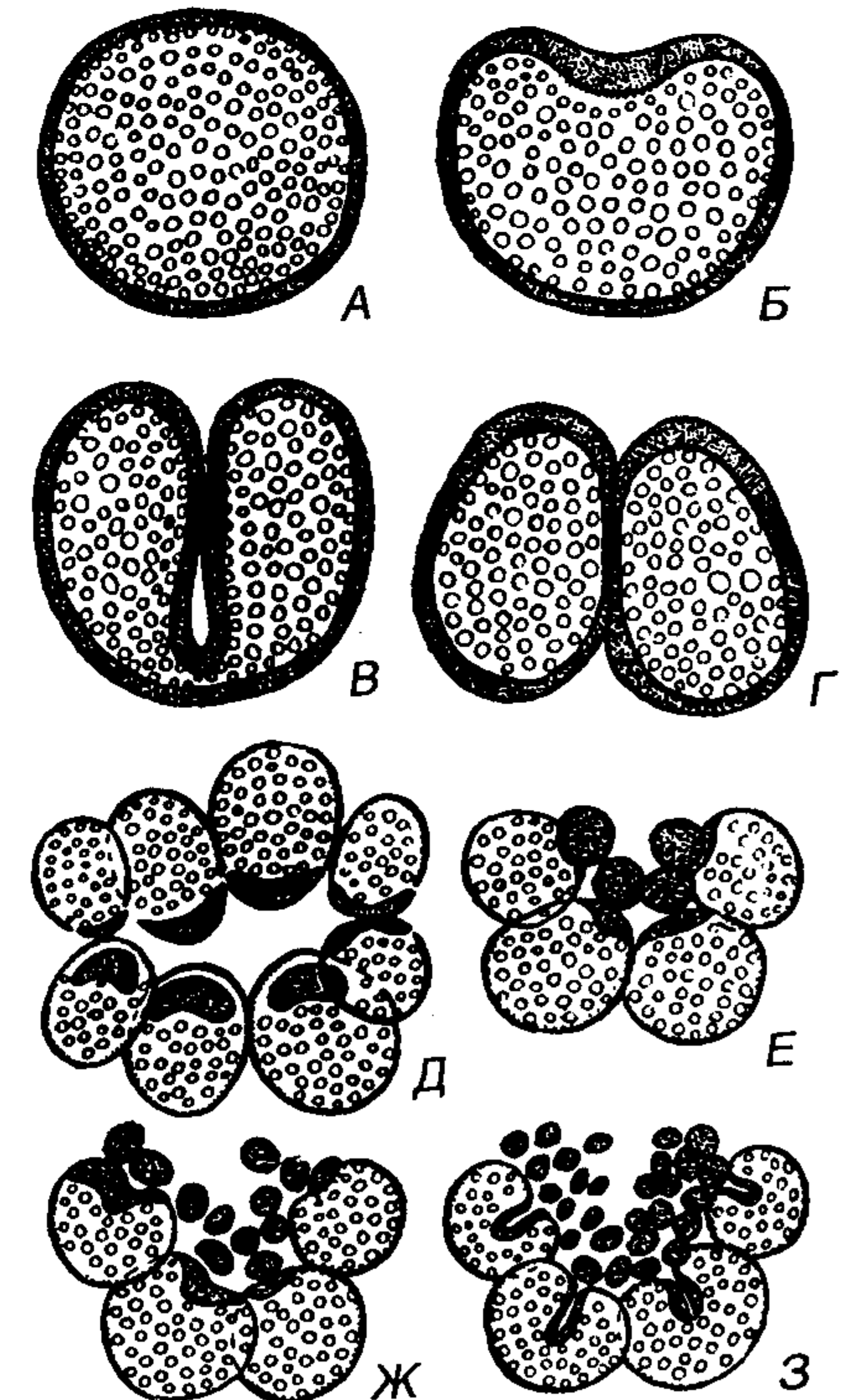


Рис. 32. Сегрегация эктоплазмы (зачернена) и эндоплазмы в ходе дробления (А-З) гребневиков (по Дж. Иберту, 1968)



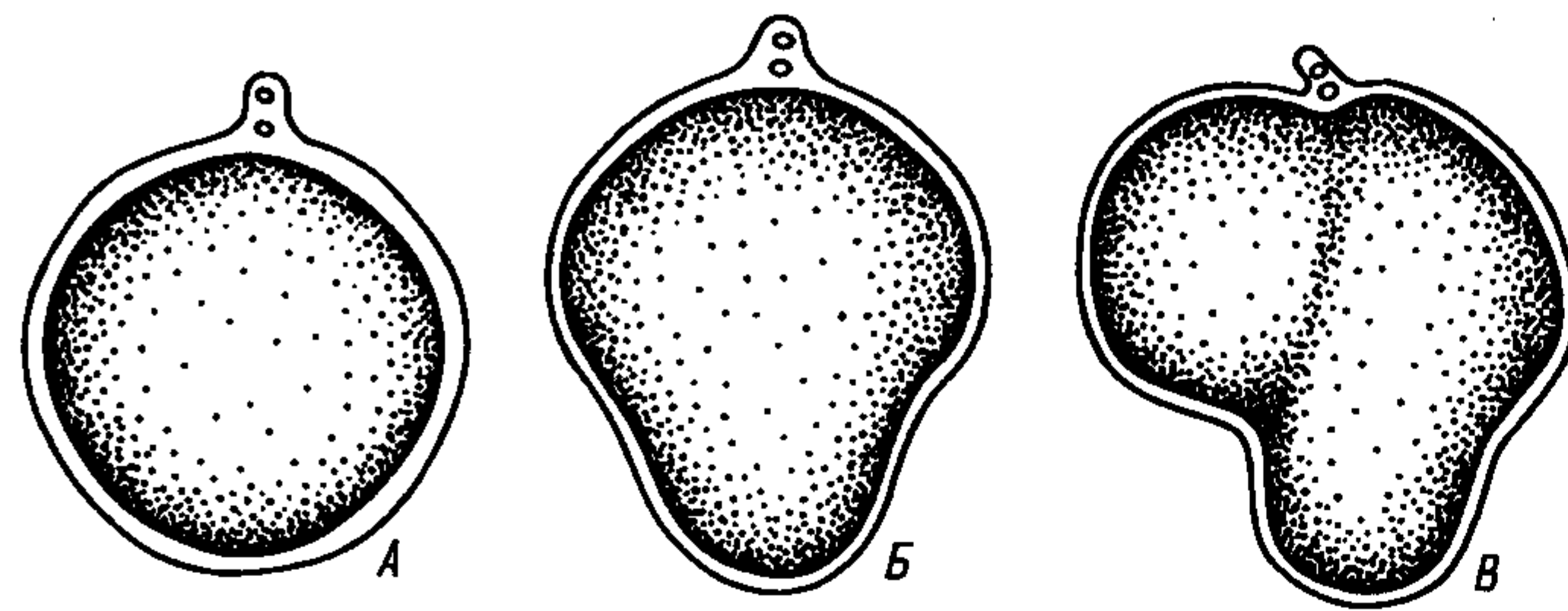


Рис. 33. Попадание вегетативной полярной плазмы в один из первых двух бластомеров моллюска *Mytilus edulis* в результате неравномерного 1-го деления дробления (по Дж. Иберту, 1968).

А — выделение полярных телец. Б — формирование полярной лопасти. В — 1-е деление: полярная лопасть попадает в правый бластомер

клетки (микроммеры) (рис. 32, Е-З). Они целиком состоят из зеленой эктоплазмы, но часть ее еще осталась и в макромерах. Последовательные поколения микроммеров продолжают отделяться, пока запасы эктоплазмы не исчерпываются и крупные бластомеры не окажутся полностью бесцветными. На этом ооплазматическая сегрегация у гребневика заканчивается. Микро- и макромеры резко отличаются по своей будущей судьбе и не способны в экспериментальных условиях ее изменить.

Среди форм со спиральным дроблением ооплазматическая сегрегация особенно наглядна у некоторых кольчатых червей (*Tubifex*) и моллюсков (*Dentalium*, *Pyanassa*), в яйцах которых еще до начала дробления на вегетативном полюсе имеется ооплазма особого вида, так называемая *полярная плазма*. У моллюсков она периодически, в ходе каждого деления дробления, выпячивается в виде лопасти, отчего и получила название *полярной лопасти* (рис. 33, Б). Борозда 1-го деления дробления и нескольких последующих делений в нормальном развитии никогда не рассекает полярную плазму, а огибает ее сбоку (рис. 33, В). При этом заранее неизвестно, с какой стороны борозда обогнет полярную плазму. Как бы то ни было, вся полярная плазма после 3-го деления дробления попадает в один бластомер, расположенный в вегетативном полушарии зародыша на его будущей спинной стороне. Этот бластомер принято обозначать символом 1D. Затем полярная плазма распределяется между его потомками, попадая по преимуществу в более анимальный бластомер 2d и в более вегетативный бластомер 4d. Их потомки образуют большую часть органов личинки. Потомки 2d остаются на поверхности тела, и из них развивается большая часть эктодермы, а из

потомков 4d развивается кроме прочего *целомическая мезодерма* (см. следующую главу). Если удалить полярную лопасть на стадиях 1-го или 2-го деления дробления, то возникают личинки, лишенные мезодермы и некоторых эктодермальных закладок.

Таким образом, вещества полярных плазм закономерно распределяются по бластомерам в ходе дробления и оказывают несомненное влияние на дифференцировку бластомеров. Однако природа этих влияний до конца неизвестна. Постепенно накапливается все больше данных, показывающих, что влияния эти далеко не прямые, а передаются через длинный ряд последовательных звеньев: например, полярные плазмы влияют на скорость деления тех бластомеров, в которых они содержатся. У моллюсков *Pyanassa* и *Lymnaea* бластомеры с полярными плазмами дробятся заметно быстрее других бластомеров, у моллюсков *Patella* и *Trochus* — медленнее, а после удаления полярных плазм различия в темпе делений разных бластомеров исчезают, так же как и различия в их судьбе. Между тем длительность клеточного цикла может оказать влияние на дифференцировку.

Ооплазматическая сегрегация в ходе дробления тесно взаимосвязана с другим кругом явлений, которому приписывается в современных исследованиях большое значение для дифференцировки бластомеров. Речь идет о событиях, относящихся к контактным взаимодействиям бластомеров.

**Значение контактных взаимодействий между бластомерами для их дифференцировки.** Во 2-м делении дробления очень многих видов яиц борозды, возникающие в сестринских бластомерах, не упираются своими медиальными концами точно одна в другую (просто в силу малой вероятности такого совпадения). В результате из четырех возникающих бластомеров два граничат на данном (анимальном или вегетативном) полюсе лишь с двумя другими бластомерами, а два других бластомера имеют каждый по три соседа. Например, как на анимальном, так и на вегетативном полюсе два бластомера имеют по два соседа, а другие два — по три соседа (см. рис. 28, В).

В яйцах неспирального типа подобные различия хотя и встречаются, но не имеют значения для определения судьбы бластомеров. Иное положение у спирально дробящихся форм. Так, у моллюсков с равномерным дроблением между бластомерами вегетативного полюса происходит нечто вроде «борьбы» за «право» уйти с поверхности и вступить в контакт с анимальными

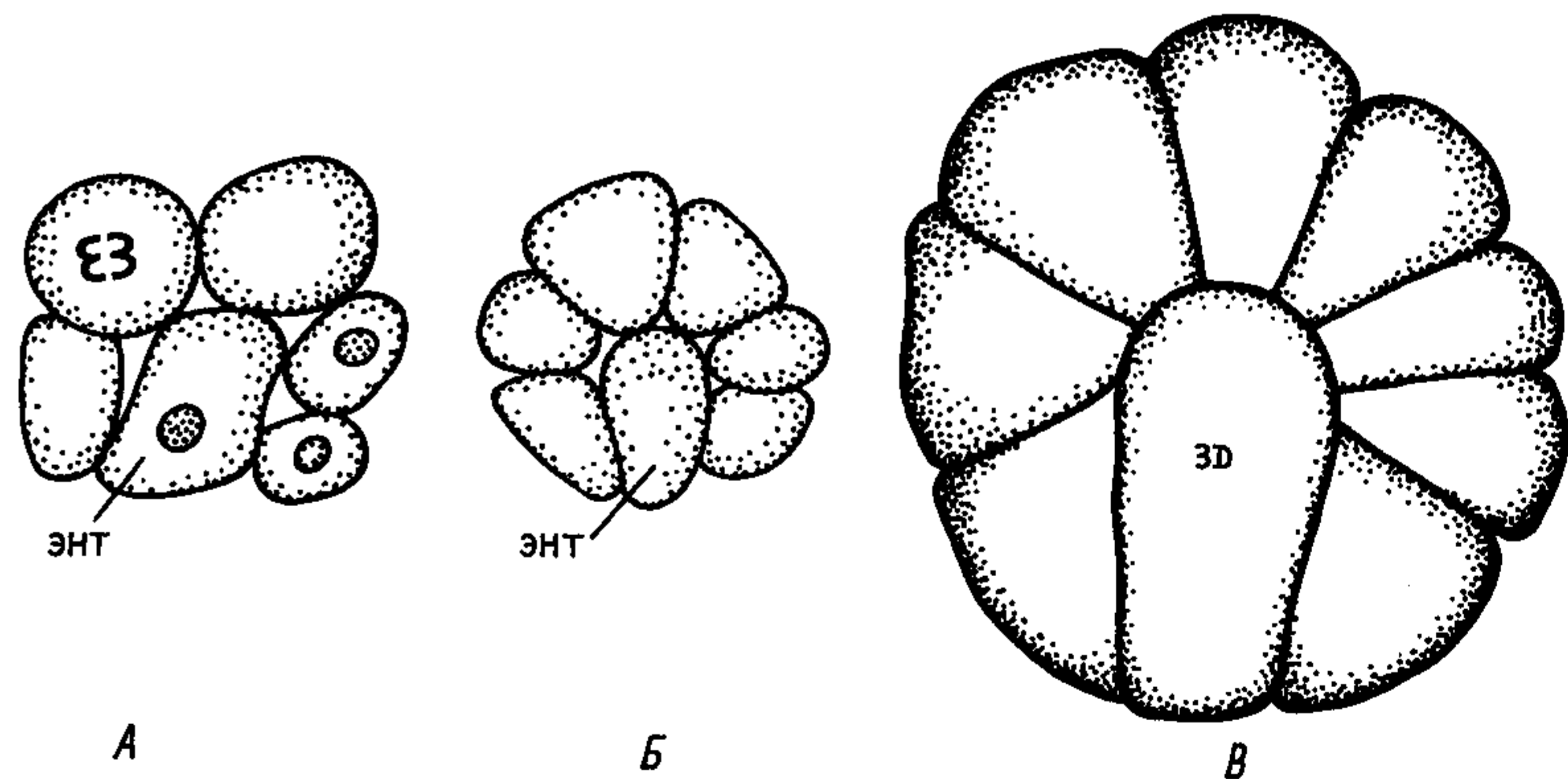


Рис. 34. Значение количества соседей у бластомеров для их дифференцировки. А, Б — выделение энтодермальных бластомеров (энт) как обладающих наибольшим количеством соседей у нематоды *Pantonema vulgare* и гастротрихи *Turbanella cornuta* соответственно (по В.В. Малахову, В.Г. Черданцеву, 1975). В — стадия 24 бластомеров у брюхоногого моллюска *Lymnaea stagnalis* (по В.Н. Мещерякову, 1976). Бластомер 3D, производные которого дают впоследствии целомическую мезодерму, обладает наибольшим количеством соседей

бластомерами. Шансами на победу в этой борьбе обладают лишь потомки бластомеров, имеющих по три соседа. Среди них же победитель заранее, по-видимому, не предопределен. Подчеркнем в связи с этим, что до начала делений дробления невозможно предугадать, из какого участка яйца возникнут бластомеры, имеющие по три соседа. Это целиком зависит от ориентации веретен делений дробления. Если принудительно повернуть (сдавливанием яйца) веретено 1-го деления в необычное положение, то бластомеры с тремя соседями возникнут из других участков ооплазмы, нежели в норме, но будут в конце концов иметь ту же судьбу, что и нормальные бластомеры с тем же числом соседей. Эти опыты подчеркивают решающее значение топологии дробления для дальнейших судеб бластомеров. Приведем еще несколько примеров особенно важного морфогенетического значения установления межбластомерных контактов. Выяснено, что в ходе развития некоторых моллюсков бластомер, обозначаемый индексом 3D, увеличивается в размерах и устанавливает контакты со всеми другими бластомерами (рис. 34, В). Впоследствии этот бластомер дает начало мезодерме и значительной части энтодермы. Кроме того, он передает анимальным бластомерам какие-то необходимые для их развития факторы. Но этот бластомер может быть заменен в своей роли и каким-либо другим: если последний установит те же контакты, то он будет обладать той же морфогенетической судьбой (см. с. 348:

Задача 2). В дроблении круглых червей уже после 3-го деления тоже выделяется бластомер, окруженный со всех сторон другими бластомерами: впоследствии он даст энтодерму (рис. 34, А, Б). Подобного рода движения, связанные с возрастанием контактов одного или нескольких «избранных» бластомеров с соседними, можно рассматривать как предвосхищение гастрюляционных движений, о которых мы будем говорить позже.

### Временные механизмы («часы») дробления

Целый ряд фактов свидетельствует о том, что в период дробления в яйцеклетке существуют и устойчиво работают даже при подавлении делений дробления внутренние ритмические (автоколебательные) механизмы и что по крайней мере иногда зародыш обладает способностью «считать» количество протекших ритмов. Так, безъядерные фрагменты яйцеклетки лягушки изменяют свою форму (как установлено, за счет сборки — разборки кортикальных микрофиламент) синхронно с делениями дробления целых яйцеклеток. Это свидетельствует о наличии некоторого автономного осциллятора в цитоплазме яйцеклетки. Если в яйцеклетке морского ежа подавить (путем помещения в гипотоническую морскую воду) 1, 2 или даже 3 первых деления дробления, то особые мелкие бластомеры — родоначальники мезенхимы (микромеры) выделяются опить-таки в тот же момент, что и в нормальном развитии. Установлено, что в яйцеклетке с подавленными делениями дробления сохраняются колебания концентрации сульфгидрильных групп белков, протекающие синхронно с делениями дробления. Выделение микромеров происходит всегда на 4-м цикле возрастания концентрации сульфгидрильных групп независимо от того, протекают деления дробления или нет.

Один из наиболее интересных примеров «часовых механизмов» дают яйцеклетки асцидий. У них в будущих мышечных клетках фермент ацетилхолинэстераза начинает синтезироваться лишь в том случае, если данные клетки прошли не менее 8 последовательных циклов репликации ДНК. Протекали или нет при этом деления клеточного тела (т.е. возникали ли клеточные перегородки) — несущественно. По-видимому, и у зародышей амфибий переход от периода дробления к бластляции и связанной с ней активации генов зародыша (см. ниже) определяется числом циклов репликаций ДНК (у зародышей шпорцевой лягушки их



должно пройти 12), причем это число в свою очередь определяется величиной ядерно-плазменного отношения. Если последнее искусственно увеличить, отсосав часть цитоплазмы яйцеклетки, то бластуляция и связанные с ней события наступят раньше.

В зародышах существует и несколько других «часов», определяющих время наступления гастрюляции или же восприимчивости тканей к действию индукторов (см. гл. 5, 6). Интересно, что различные «часы» слабо зависят друг от друга. Например, время наступления гастрюляции не связано жестко с числом прошедших клеточных делений или же временем включения генов зародыша. Проблема «часов» раннего развития — одна из интереснейших и наименее изученных в эмбриологии.

### Бластуляция

У многих яйцеклеток еще на ранних стадиях дробления внутренние концы бластомеров расходятся, и между ними возникает сначала небольшая, а затем все увеличивающаяся полость дробления — *бластоцель*. Периодически объем этой полости то увеличивается, то уменьшается. К концу дробления бластоцель у некоторых типов яйцеклеток может достигать значительных размеров (см. следующий раздел); зародыш на этой стадии развития называется бластулой. В ходе дальнейшего развития бластоцель превращается в первичную полость тела. Она является основной полостью тела у ряда низших беспозвоночных (например, у плоских и круглых червей), а у высших беспозвоночных и позвоночных почти нацело вытесняется возникающей позже вторичной полостью тела (целомом).

Бластоцель — первый возникающий по ходу развития отсек внутренней среды организма, отличающийся по своему ионному составу от наружной среды. Это объясняется тем, что клетки стенок бластоцеля, отгораживающие его от наружной среды, образуют между собой так называемые плотные контакты (см. курсы цитологии), непроницаемые для ионов. Поэтому весь транспорт ионов из внешней среды в бластоцель и обратно проходит через клетки стенки бластоцеля и контролируется следующими особенностями строения их плазматических мембран.

На наружной (обращенной к внешней среде) мембране клеток расположены в основном ионные каналы для  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  и других ионов, обеспечивающие перенос этих ионов по градиентам концентрации, а на внутренней (обращенной к бластоцелю) мембра-

не — ионные насосы, работающие против градиентов. В результате ионы  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  в основном перекачиваются из наружной среды в бластоцель, где и создается избыток их концентрации. Перечислим наиболее важные для зародыша следствия такого транспорта ионов. Во-первых, избыток одновалентных ионов в бластоцеле создает там повышенное осмотическое давление, которое вызывает в свою очередь перенос воды в бластоцель и повышение в нем тургорного давления. Это давление растягивает поверхность зародыша, что, по-видимому, важно для его последующего организованного развития. Во-вторых, по мнению некоторых исследователей, избыток концентрации ионов  $\text{Na}^+$  в бластоцеле может оказывать влияние на скорость клеточных циклов и стимулировать экспрессию генов в клетках бластулы.

Как уже упоминалось выше, у зародышей амфибий именно на стадии средней бластулы происходит активация генома зародыша. Этот процесс имеет следующие особенности: приобретают транскрипционную активность только те гены, которые кодируют транспортную, рибосомную (5S РНК) и некоторые типы низкомолекулярной РНК. При этом гены активируются во всех без исключения клетках зародыша: избирательна активация определенных генов в определенных клетках, лежащая в основе клеточной дифференцировки, проявляется лишь позже, в период гастрюляции.

### Типы бластул

Строение бластулы зависит от типа дробления данного яйца, а тип дробления в значительной мере определяется, как мы видели, количеством и расположением желтка. Яйца с малым количеством желтка развиваются в бластулу с тонкими однослойными стенками и обширным бластоцелем — *целобластулу*. Наиболее типичными считаются почти сферические целобластулы иглокожих (см. рис. 27, *Е*). У кишечнополостных с анархическим дроблением целобластулы имеют вытянутую или неправильную форму (рис. 35, *А, Б*). У некоторых кишечнополостных бластоцель вообще не возникает, и дробление заканчивается на стадии плотного комка клеток — *морулы* (рис. 35, *В<sub>1</sub>*). Бластула со стенкой равномерной толщины и очень маленьким центрально расположенным бластоцелем (некоторые кишечнополостные, моллюски и черви) называется *стерробластулой*.

Чем больше в яйце желтка, тем неравномернее протекает дробление, тем крупнее вегетативные бластомеры и тем толще вегетативное дно бластулы. В мезолецитальных яйцах амфибий дно бластулы занимает все вегетативное полушарие, а бластоцель смещен в анимальную половину. Он покрыт сверху значительно более тонкой *крышей* бластулы. Бластула такого строения называется *амфибластулой*. Амфибластула встречается и у некоторых других форм, например у малощетинковых червей. В этом случае

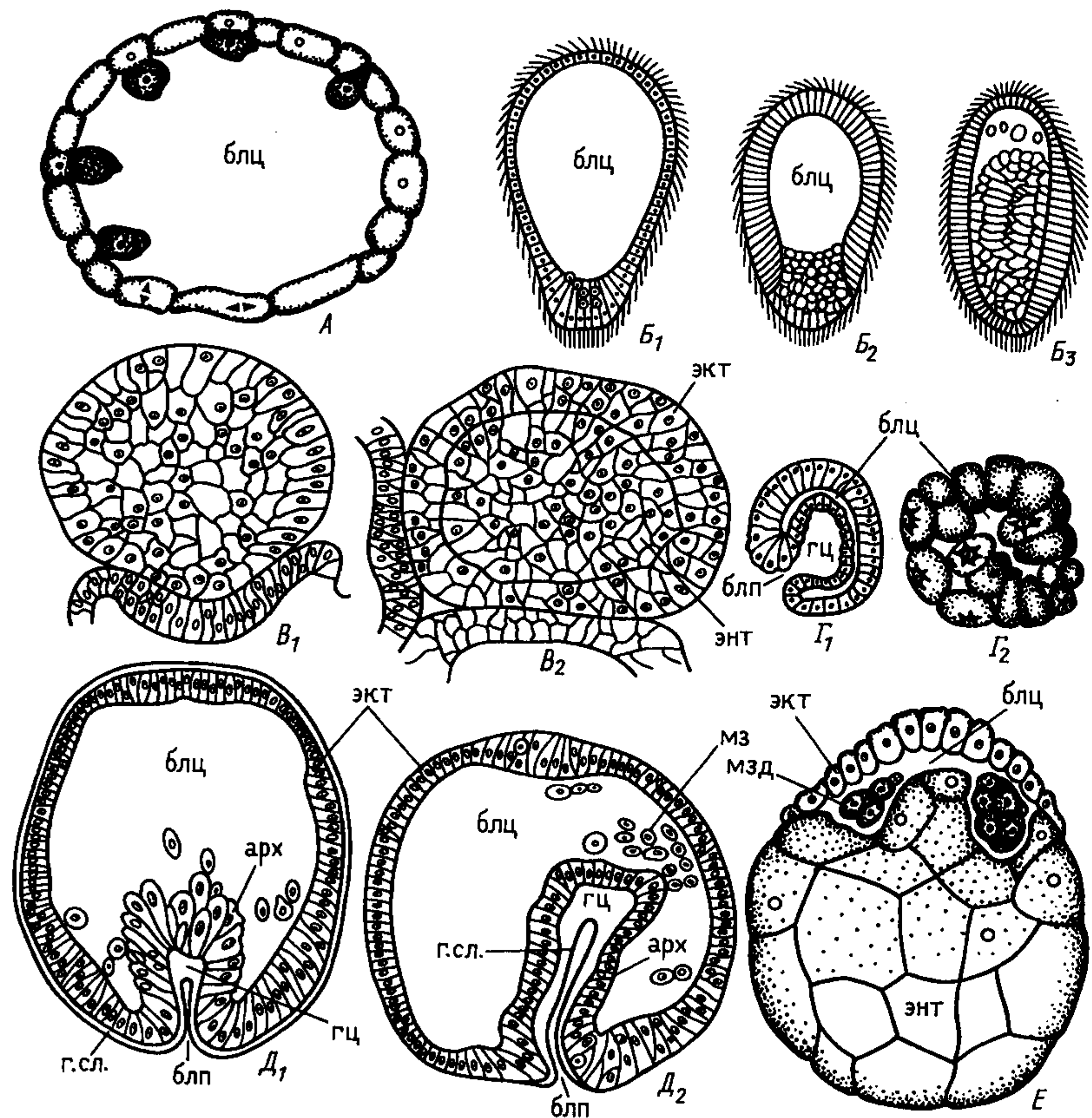


Рис. 35. Типы гастрюляции.

A — мультиполярная иммиграция. B<sub>1</sub>–B<sub>3</sub> — последовательные стадии униполярной иммиграции. B<sub>1</sub>–B<sub>2</sub> — деламинация у гидроидного полипа *Clava multicornis*. G<sub>1</sub> — гастрюляция у сцифомедузы *Aurelia flavidula*; G<sub>2</sub> — у *Aurelia marginalis*. D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> — последовательные стадии гастрюляции у морского ежа. E — эпиволия у малощетинкового червя *Rhynchelmis*; арх — стенка архентерона; блп — blastopore; блц — blastocoel; гц — gastrocoel; г.сл. — гиалиновый слой, покрывающий поверхность бластул иглокожих; мз — эмбриональная мезенхима; мзд — целомическая мезодерма; экт — эктодерма; энт — энтодерма (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> — по Т.В. Остроумовой, с согласия автора; D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> — ориг., остальное по П.П. Иванову, 1937)

бластоцель еще меньше, чем у амфибий, крыша тоньше, а вегетативное дно толще (рис. 35, E).

В полилецитальных яйцах рыб и птиц дробление, как говорилось, дискоидальное. В результате такого дробления бластодиск образует сначала один, а затем несколько слоев клеток (*бластодерму*). Бластодерма несколько выгибается над желтком, и между ними возникает полость, которую называют подзародышевой полостью, или же (чаще применительно к костистым рыбам) бластоцелом. Зародыш на этой стадии развития называется *дискобластулой* (см. рис. 24, Д).

Заключительная стадия поверхностного дробления в центролецитальных яйцеклетках членистоногих называется *перибластулой* (см. рис. 23, Г).

#### ЛИТЕРАТУРА

Мещеряков В.Н., Белоусов Л.В. Пространственная организация дробления // Итоги науки и техники. Сер. Морфология человека и животных. Антропология. 1978. Т. 8.

Дэвидсон Э. Действие генов в раннем развитии. — М.: Мир, 1972.

Нейфах А.А., Тимофеева М.Я. Молекулярная биология процессов развития. — М.: Наука, 1977.

Ротт Н.Н. Клеточные циклы в раннем эмбриогенезе животных. — М.: Наука, 1987.



## ГАСТРУЛЯЦИЯ И ФОРМИРОВАНИЕ ОСНОВНЫХ ЗАКЛАДОК

Основные способы гастрюляции. — Закладка мезодермы. — Гастрюляция у амфибий. — Карты презумптивных зачатков зародышей амфибий. — Нейруляция и формирование осевых органов у зародышей амфибий. — Механизмы морфогенетических движений гастрюляции и нейруляции. — Роль механических напряжений в организации гастрюляционных и нейруляционных движений

### Основные способы гастрюляции

После того как зародыш достиг стадии бластулы, в нем начинают интенсивные передвижения отдельных клеток и обширных участков стенки бластулы, приводящие в конце концов к тому, что более или менее однородный перед этим зародыш расчленяется на два или три слоя, которые называются *зародышевыми листками*. Самый внутренний зародышевый листок называется *энтодермой*, внешний — *эктодермой*. На эти листки расчленяются зародыши всех многоклеточных животных: лишь у губок дальнейшая судьба листков настолько необычна, что понятия экто- и энтодермы к ним обычно не применяют. У всех животных, кроме губок и кишечнополостных, формируется еще и средний зародышевый листок — *мезодерма*, располагающийся между двумя первыми. Процесс расчленения зародыша на зародышевые листки называется *гастрюляцией*, а сам зародыш на стадии расчленения — *гаструлой*.

Способы гастрюляции довольно разнообразны. Они отчасти связаны со строением бластулы, но эта связь далеко не однозначна. Особенно разнообразны типы гастрюляции у низших беспозвоночных — кишечнополостных. У них распространен *иммиграционный* тип гастрюляции, который был описан в 1886 г. И.И. Мечниковым для некоторых гидромедуз и может считаться эволюционно наиболее древним. Этот процесс сводится к вселению в полость бластоцеля отдельных клеток, выклинивающихся из стенки бластулы. Иногда процессы иммиграции идут без особого порядка по всей поверхности бластулы. Тогда говорят о *мультиполярной иммиграции* (см. рис. 35, А). Большей же частью выселение идет с одного определенного полюса — *униполярная им-*

*миграция* (см. рис. 35, B<sub>1</sub>–B<sub>3</sub>). Известна также биполярная иммиграция, когда выселение идет с противоположных полюсов.

У тех кишечнополостных, где дробление заканчивается морулой без полости, наблюдается другой тип гастрюляции, который получил название *деламинация* (расслоение). Он ограничивается выравниванием внутренних стенок клеток наружного слоя, причем такое выравнивание нередко идет волной, от одной соседней клетки к другой. Вдоль выровненных поверхностей формируется *базальная мембрана*, отделяющая этот внешний клеточный слой (эктодерму) от внутренней массы клеток, которая вся становится энтодермой (см. рис. 35, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>). При деламинации, таким образом, клеточные перемещения почти отсутствуют.

Наконец, некоторым высшим кишечнополостным (сцифоидные медузы, коралловые полипы) присущ иной тип гастрюляции, широко распространенный у более высших форм: *впячивание*, или *инвагинация* (небольшое впячивание в месте униполярной иммиграции обнаружено и у некоторых гидроидных полипов). В этих случаях внутрь бластоцеля входят не отдельные клетки, а клеточный пласт, не утративший эпителиальной структуры. Впрочем, этот способ гастрюляции легко заменяется другим, более примитивным. Так, сцифомедузе *Aurelia flavidula* свойственна более или менее выраженная инвагинация (см. рис. 35, Г<sub>1</sub>) *Aurelia marginalis* — мультиполярная иммиграция (см. рис. 35, Г<sub>2</sub>), *Aurelia aurita* — нечто вроде униполярной иммиграции с последующей эпителизацией. Для ряда видов гидроидных полипов тоже характерны различные сочетания иммиграционных и деламинационных процессов или же у них последовательно протекают оба процесса. Во всяком случае, гастрюляционные процессы у кишечнополостных крайне variabelны.

В других группах животных деламинация и иммиграция тоже представляют собой компоненты гастрюляционного процесса. Например, у иглокожих путем иммиграции с вегетативного полюса закладывается так называемая первичная мезенхима, из которой потом формируются некоторые временные органы личинки (скелет, органы выделения). В целом же процесс гастрюляции приобретает более организованный характер и осуществляется обычно путем *инвагинации* (вворачивания) вегетативной стенки бластулы (см. рис. 35, Д<sub>1</sub>, Д<sub>2</sub>). Полость вворачивания называется *гастроцелем*, а ведущее в нее отверстие — *бластопором* (первичным ртом). Край бластопора называется его губами.

Так как при инвагинации механическая целостность стенки бластулы не нарушается, очевидно, что вворачивание дна бластулы

должно сопровождаться более или менее значительным смещением клеточного материала боковых стенок в вегетативном направлении (вегетопетально). Действительно, такие движения всегда происходят, и скорость их, как правило, не меньше скорости вворачивания. Вегетопетальные движения того слоя, который в данный момент еще находится на поверхности гастрюлы, называют *эпиболией (обрастанием)*. Существует немало случаев чисто эпиболической гастрюляции, когда инвагинация невозможна из-за малых размеров бластоцеля или инертности крупных, богатых желтком вегетативных макромеров. Так обстоит дело, например, у ряда малощетинковых червей: макромеры здесь просто накрываются наползающими на них микромерами (см. рис. 35, *Е*).

Материал, оставшийся на поверхности зародыша после завершения гастрюляции, есть наружный зародышевый листок, или *эктодерма*. Что касается погрузившегося внутрь материала, то лишь у кишечнополостных он представляет собой чистую *энтодерму* — внутренний зародышевый листок, формирующий впоследствии стенку пищеварительного тракта с его производными. У всех вышестоящих систематических групп погрузившийся внутрь в ходе гастрюляции материал содержит кроме энтодермы еще и материал будущего среднего зародышевого листка — мезодермы, который потом отделяется от энтодермы.

### Закладка мезодермы

Принято различать два принципиально различных типа закладки мезодермы. Первый — *телобластический* — встречается в наиболее чистом виде у спирально дробящихся форм. Выше упоминалось (с. 99) о бластомерах *2d* и *4d*, получивших в ходе делений дробления всю полярную плазму. Две крупные клетки потомства бластомера *4d*, симметрично расположенные в полости бластоцеля в области губ бластопора, дают начало всей так называемой целомической мезодерме личинки. Эти бластомеры называются *мезобластами*, или *мезотелобластами*. Более мелкие мезодермальные клетки отпочковываются от этих крупных бластомеров путем серии последовательных делений. В результате возникает пара так называемых мезодермальных полосок. Позже они подразделяются на парные отдельные — *сомиты*, внутри которых путем расхождения клеток образуются участки вторичной полости тела, или *целома*. Способ образования полостей путем расхождения клеток называется *шизоцельным*, или *кавитационным*. Таким образом, при телобластическом способе закладки целомическая мезодерма

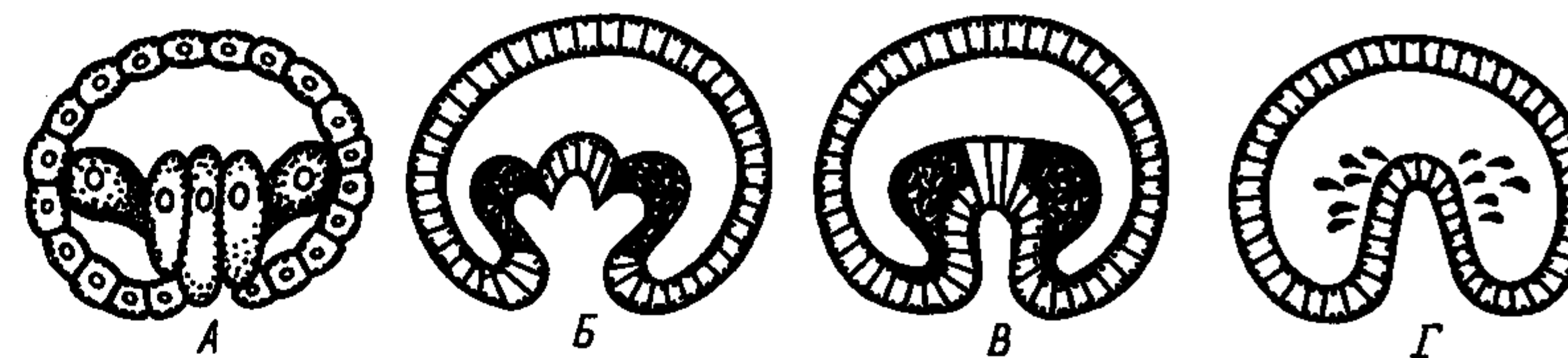


Рис. 36. Способы закладки мезодермы (по В.В. Малахову, 1977).

*А* — телобластический; *Б* — энтероцельный; *В* — деламинационный; *Г* — пролиферационный. Густым пунктиром обозначены зачатки целомической мезодермы

образуется из двух бластомеров со строго определенной генеалогией (рис. 36, *А*), Мезодерма при этом никак не связана с энтодермой, образующейся из других бластомеров.

Закладка мезодермы из отдельных предназначенных к тому бластомеров имеет место также у большинства круглых червей, некоторых ракообразных и в ряде других групп первичноротых животных. В разных систематических группах генеалогия порождающих мезодерму бластомеров весьма различна.

Принципиально другой — *энтероцельный* — способ закладки мезодермы наблюдается в наиболее ясной форме у иглокожих, ланцетника, кишечнодышащих, плеченогих. Здесь материал будущей мезодермы вворачивается вместе с энтодермой в составе единого гастрального впячивания (рис. 36, *Б*), и в процессе инвагинации граница между обеими закладками, как правило, неразличима. Только прослеживая судьбу закладок в ретроспективном порядке, т.е. идя от поздних стадий развития назад, к ранним, можно выяснить, какую часть гастрального впячивания выстилает материал будущей мезодермы. Такое впячивание, включающее в себя материал и энтодермы и мезодермы (а у хордовых еще и хорды), называется *первичным кишечником*, или *архентероном*. Соответственно гастрюль в этих случаях называется полостью первичной кишки, или полостью архентерона. Мезодерма выделяется из архентерона путем выпячивания его стенок и отшнуровки возникших выпячиваний, реже — путем деламинации стенок архентерона (рис. 36, *В*) или иммиграции клеток из них (рис. 36, *Г*). После отделения мезодермы в составе стенки архентерона остается уже чисто энтодермальный материал, и архентерон превращается в полость вторичной (дефинитивной) кишки.

Как и полость сомитов первичноротых, полость отшнуровавшихся мезодермальных пузырьков (часть бывшей полости архентерона) называется целомом. Дальнейшую дифференцировку мезодермы мы рассмотрим ниже.



Уже говорилось, что и телобластический и энтероцельный способы в чистом виде встречаются у сравнительно немногих форм. Но эти формы относятся к двум разным ветвям животного мира — к первично- и вторичноротым животным. Как известно из курса зоологии, первичноротыми называют животных, у которых отверстие бластопора непосредственно превращается в ротовое отверстие, а вторичноротыми — у которых ротовое отверстие закладывается вторично, на стороне тела, противоположной бластопору (бластопор же нередко превращается в анальное отверстие).

«Сердцевину» ствола первичноротых образует группа Spiralia с телобластической закладкой мезодермы. Огромный тип членистоногих, у которых телобластичность почти утрачена, естественно выводится из типичных Spiralia — кольчатых червей. С другой стороны, у основания ствола вторичноротых следует поставить иглокожих с ярко выраженной энтероцельностью. Хордовые, у большинства которых энтероцельность затушевана, несомненно, относятся к тому же стволу.

Подробное описание закладки зародышевых листков у представителей различных групп — задача курсов сравнительной эмбриологии. Позже (гл. 7) мы коснемся лишь особенностей гастрюляции у высших позвоночных. Теперь же разберем подробнее гастрюляционные процессы у амфибий.

### Гастрюляция у амфибий

Гастрюляция амфибий — сложный комплексный процесс, состоящий из множества разнородных клеточных движений. Основными его компонентами принято считать эпиболию и инвагинацию. В первом приближении это можно принять, но не следует забывать, что сами названные процессы имеют составной характер, и кроме того, они дополняются процессами иммиграции и деламинации. Как мы знаем, вегетативная стенка бластулы амфибий сложена из крупных, богатых желтком макромеров. Поэтому на вегетативном полюсе не может возникнуть такое обширное впячивание, как у иглокожих и ланцетника. Однако, по-видимому, некоторые богатые желтком наружные макромеры все же погружаются внутрь зародыша. Эти движения иммиграционного типа получили название предгастрюляционных. Они приводят к сокращению светлой вегетативной зоны на поверхности зародыша и к соответственному увеличению темной (пигментированной) анимальной зоны. Последний процесс можно рассматривать как первую фазу эпиболии.

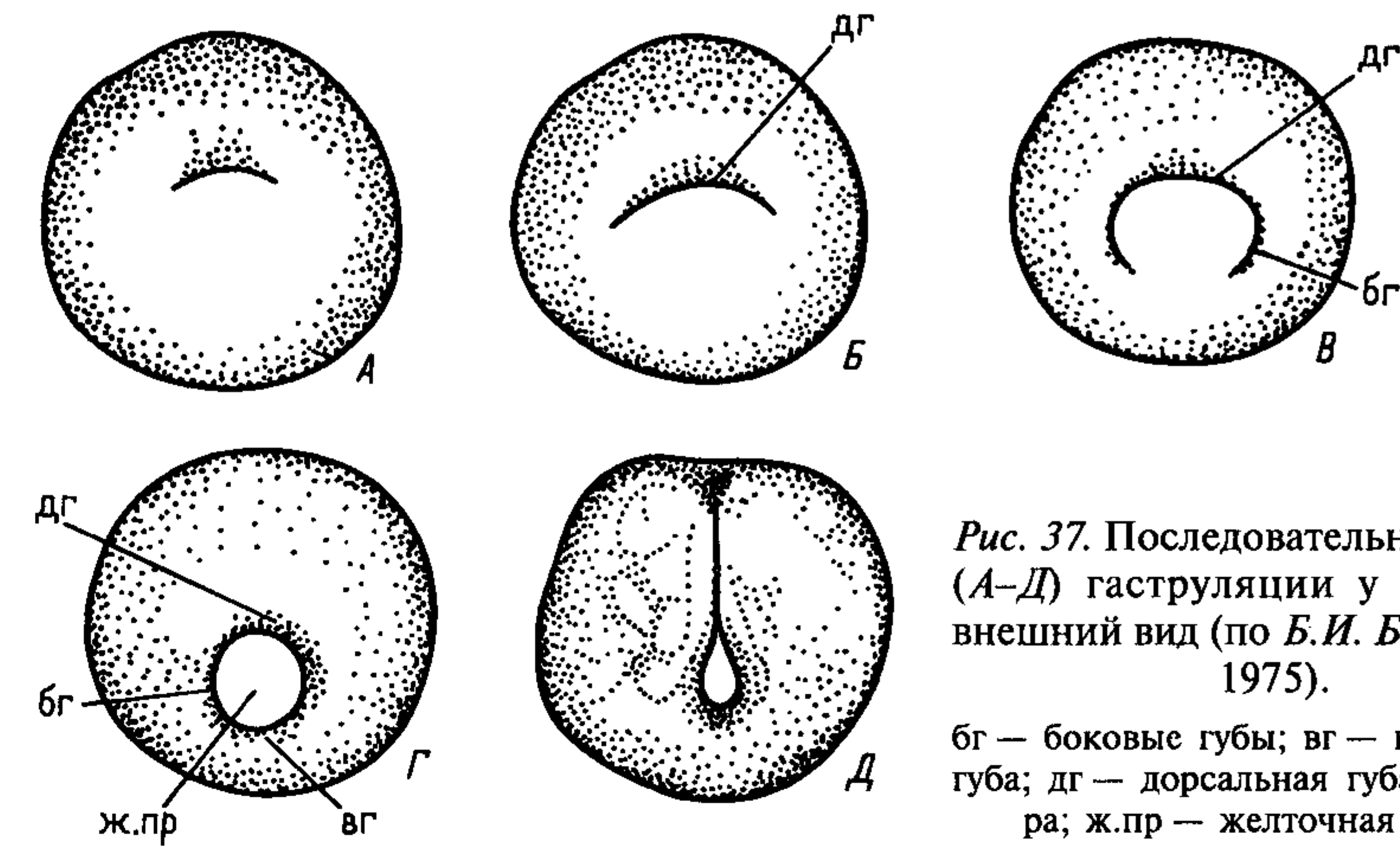


Рис. 37. Последовательные стадии (А–Д) гастрюляции у амфибий, внешний вид (по Б.И. Балинскому, 1975).

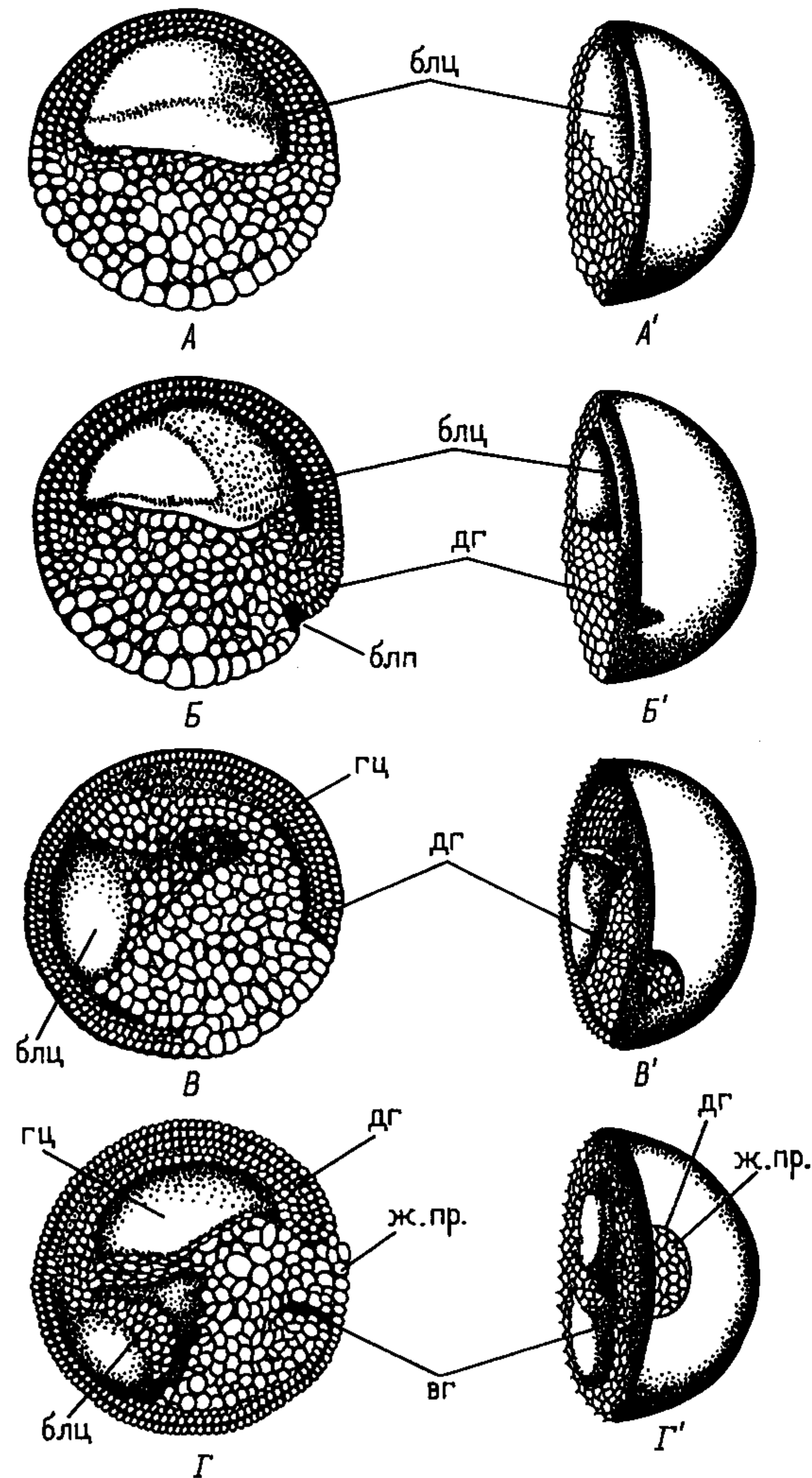
бг — боковые губы; вг — вентральная губа; дг — дорсальная губа бластопора; ж.пр — желточная пробка

Собственно гастрюляция начинается в области уже известного нам серого серпа (гл. 3). Там сначала возникает выровненная линия клеточных стенок, проходящая чуть вегетативнее границ анимального (пигментированного) и вегетативного (светлого) полушарий, а затем по этой линии образуется узкая, идущая вглубь щель — зачаток бластопора (рис. 37, А; 38, Б). Щелевидное впячивание углубляется, вовлекает в себя все новые клетки поверхности зародыша и принимает вид серповидной бороздки (рис. 37, Б). Область зародыша, расположенная непосредственно анимальнее бороздки, называется *спинной*, или *дорсальной*, *губой бластопора* (рис. 37–38), так как здесь расположен задний край спинной стороны зародыша. Дорсальную губу бластопора вместе с непосредственно прилегающей к ней областью называют также *супрабластопоральной зоной*. Полость щелевидной бороздки несколько расширяется и превращается в полость первичной кишки, или архентерона. Другое название этой полости — *гастроцель* (рис. 38, В, Г).

Дальнейший ход гастрюляции связан прежде всего с подворачиванием клеточного материала через дорсальную губу бластопора: клетки анимальных районов смещаются в вегетативном направлении (вегетопетально) вплоть до губы бластопора и, подвернувшись через нее, образуют дорсальную выстилку углубляющегося архентерона (рис. 38, В, Г). Таким образом, клеточный состав дорсальной губы бластопора непрерывно обновляется.

Вегетопетальные движения клеток наружной поверхности гастрюлы в направлении дорсальной губы бластопора представляют собой продолжение движений эпиболии. В результате этих

движений бластопор смещается в вегетативном направлении, и площадь поверхности, занимаемая анимальными клетками, все время увеличивается. Основой движений эпиболии является *интеркаляция* клеток, т.е. их «вставление» друг меж друга (переупаковка) с утратой прежних межклеточных контактов и установлением новых. Эпиболия при гастрюляции амфибий основана на двух различных типах интеркаляции клеток. Интеркаляция первого типа называется *радиальной*, или *изотропной*. Она протекает с самого начала гастрюляции вдоль всей крыши бластоцеля. Исходно у зародышей



бесхвостых амфибий крыша многослойная — в ней 3–4 слоя клеток. По ходу радиальной интеркаляции клетки всех слоев крыши за исключением наружного, смещаются радиально во встречных направлениях (рис. 39, Б). Число клеточных слоев при этом уменьшается, а общая площадь поверхности крыши бластоцеля соответственно увеличивается. При этом увеличение происходит

Рис. 38. Последовательные стадии (А–Г) гастрюляции амфибий на сагиттальных разрезах (по Б.И. Балинскому, 1975).

А, А' — бластула; Б, Б' — ранняя гастрюла; В, В' — средняя гастрюла; Г, Г' — поздняя гастрюла. Изображения А'–Г' повернуты на 90° относительно А–Г; блц — бластоцель; блп — бластопор; гц — гастрюцель; дг — дорсальная губа бластопора; вг — вентральная губа бластопора; ж.пр. — желточная пробка

изотропно, то есть приблизительно равномерно во всех направлениях. Данный процесс ответственен преимущественно за начальную фазу эпиболии.

У зародышей хвостатых амфибий, где крыша бластулы состоит из одного слоя клеток, аналогом радиальной интеркаляции является радиальное уплощение клеток, приводящее к тем же результатам.

С начала видимой гастрюляции в супрбластопоральной области зародыша начинает действовать интеркаляция второго типа — *планарная конвергентная*. Она состоит в том, что клетки начинают двигаться в плоскости поверхности зародыша, т.е. планарно (а не перпендикулярно поверхности, как при радиальной интеркаляции) во встречных (конвергентных) направлениях по направлению к дорсомедиальной линии (рис. 39, В). Клетки, встретившиеся

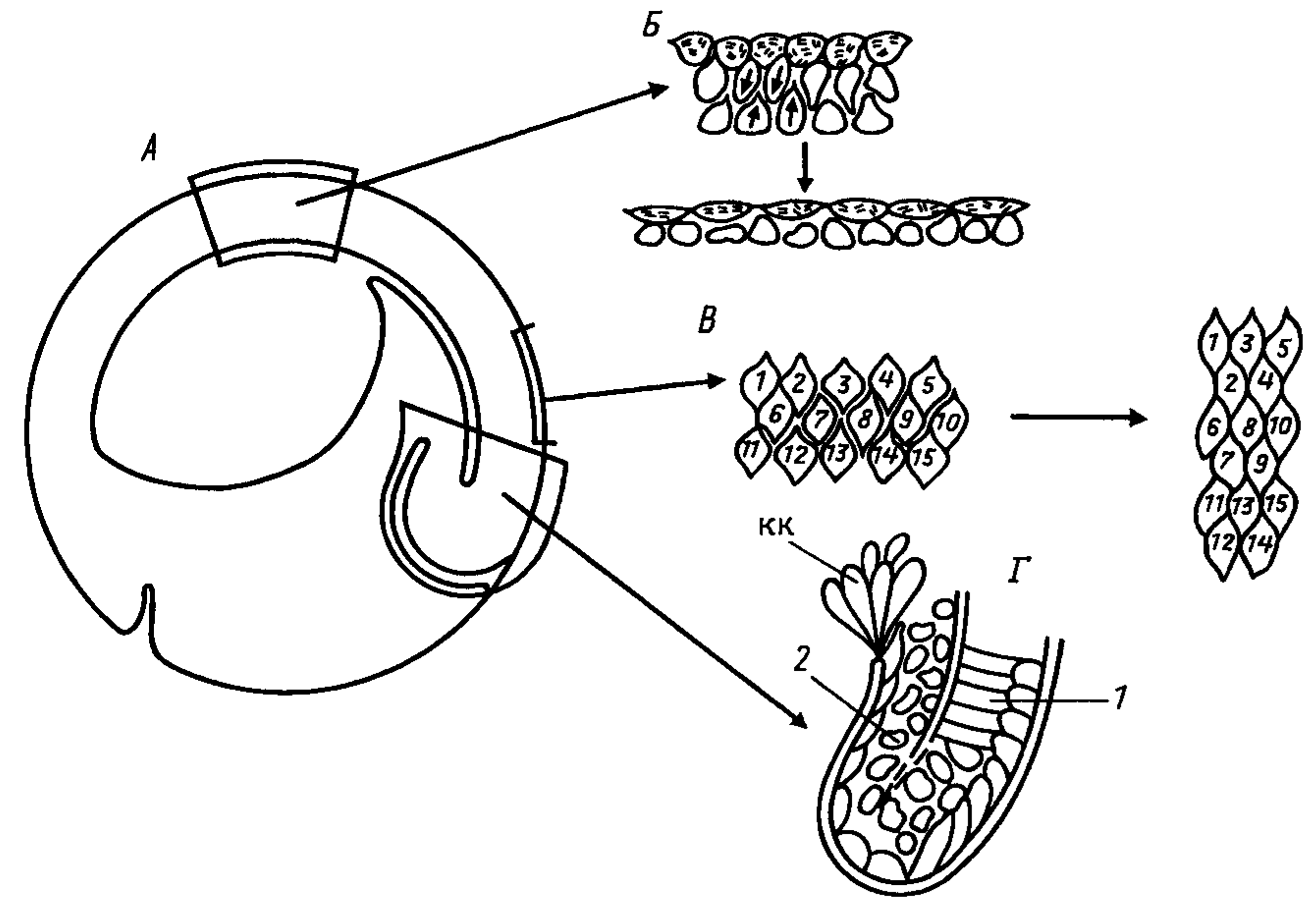


Рис. 39. Составные процессы гастрюляции у амфибий.

А — схематическое строение ранней гастрюлы, сагиттальный срез. Б–Г — схемы процессов, протекающих в соответствующих областях гастрюлы. Б — радиальная изотропная интеркаляция клеток в крыше бластоцеля (движение светлых клеток, показанные стрелками). В — латеромедиальная анизотропная (конвергентная) интеркаляция клеток супрбластопоральной зоны. Дорсальная ось зародыша ориентирована вертикально. Г — процессы подворачивания и «рассыпания» клеточного пласта на отдельные слабо связанные между собой клетки при их подворачивании через дорсальную губу бластопора; кк — колбовидные клетки; 1, 2 — клетки до и после подворачивания соответственно (Б, В — по Р. Келлеру, 1987, с изменениями, остальное ориг.)



на этой линии, вставляются друг меж другом (интердигитируют). Очевидно, что этот процесс приводит к сильному анизотропному растяжению супрабластопоральной области, которая становится спинной стороной тела будущего животного. Не будет преувеличением назвать планарную конвергентную интеркаляцию главным для всех позвоночных животных морфогенетическим процессом. Именно благодаря ему формируется продольная ось тела позвоночных животных и весь комплекс их осевых органов (см. ниже). Конвергентная интеркаляция происходит и во ввернувшемся после инвагинации клеточном материале крыши первичной кишки (см. следующий раздел).

Тем временем бластопор продолжает расти в стороны, охватывая светлую вегетативную зону сначала полукольцом, а потом и полным кольцом (см. рис. 37, В, Г), которое по ходу гастрюляции постепенно уменьшается до узкого отверстия. Заключенный внутри кольцевидного бластопора светлый вегетативный материал называется *желточной пробкой* (см. рис. 37, Г; 38, Г). В кольцевидном бластопоре кроме известной уже нам дорсальной губы различают *вентральную губу* (участок, противоположный дорсальной губе) и *боковые губы* (см. рис. 37, В, Г; 38, Г). Через эти губы тоже идет подворачивание материала, но оно несравненно слабее, чем подворачивание через дорсальную губу.

Ввернувшийся внутрь клеточный материал стенки архентерона продвигается сплошным слоем по внутренней поверхности стенки бластоцеля, постепенно оттесняя бластоцель в вентральном направлении и в конце концов вытесняя его почти полностью (см. рис. 38, Г). Это движение называют инвагинацией, но, как и движение эпиболии, оно складывается из ряда компонентов.

Самая ранняя стадия инвагинации (закладка бластопора) связана с возникновением в области бластопора группы так называемых *колбовидных клеток* с узкими апикальными «шейками» и удлинёнными, раздутыми телами (рис. 39, Г). Впячивание бластопора закладывается как раз благодаря активному сужению «шеек» этих клеток и растяжению клеточных тел. Структурные основы этого и других морфогенетических процессов рассматриваются в конце главы. При дальнейшей инвагинации решающее значение имеют следующие процессы.

1. Клетки вершины гастрального впячивания (в том числе бывшие колбовидные), выбрасывая длинные отростки, активно ползут по стенке бластоцеля. Внутренняя выстилка этой стенки к данной стадии развития видоизменяется так, чтобы способствовать направленной миграции по ней клеток: здесь формируются во-

локна внеклеточного матрикса, состоящие из белка фибронектина и ориентированные в передне-заднем направлении зародыша, т.е. как раз вдоль траекторий движения клеток. На завершающей стадии инвагинации бывшие колбовидные клетки уплощаются и формируют выстилку передней части эмбрионального кишечника. Впоследствии они входят в закладку печени.

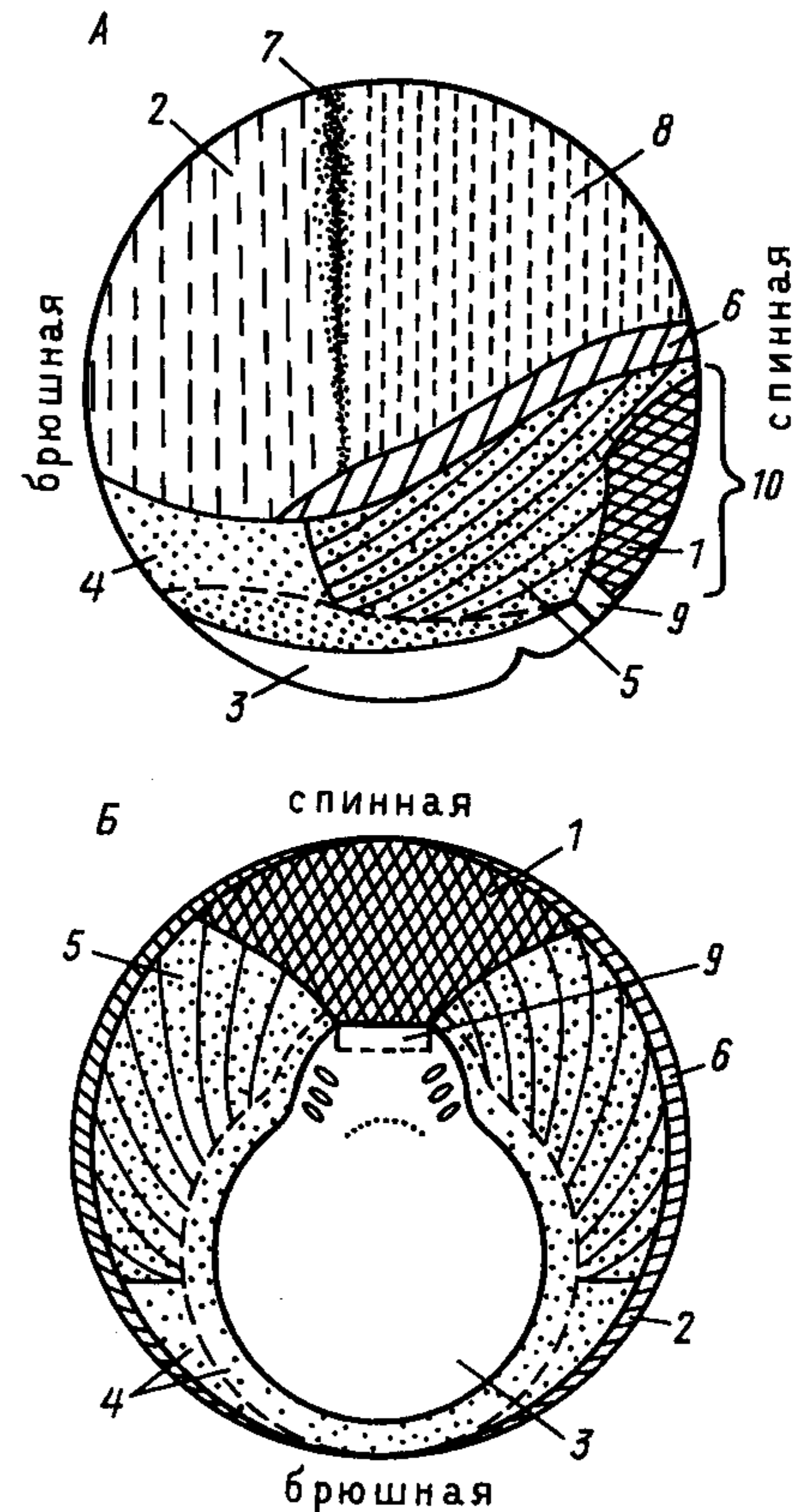
2. Клетки внутренних слоев дорсальной губы бластопора при подворачивании через губу резко меняют свою структуру и характер контактов: до подворачивания они представляют собой довольно плотно скрепленные столбчатые клетки эпителиального характера (рис. 39, Г, 1), а в процессе подворачивания превращаются в округлые разобщенные клетки, почти не контактирующие друг с другом (рис. 39, Г, 2). Таким образом, клеточные слои при подворачивании как бы рассыпаются на отдельные клетки. Такое рассыпание считается одним из основных факторов, способствующих подворачиванию. Впоследствии контакты между ввернувшимися клетками вновь восстанавливаются, но судьба ввернувшихся клеток уже необратимо отличается от судьбы клеток, оставшихся в супрабластопоральной области.

3. По мере вворачивания дорсальная губа бластопора смещается в вегетативном направлении. Такое смещение связано с тем, что скорость эпиболии (около 3,5 мкм/мин.) существенно превышает скорость подворачивания клеточного материала через дорсальную губу (около 2,5 мкм/мин.). В том же направлении, т.е. к вегетативному полюсу удлиняется *деламинационная борозда*, разграничивающая ввернувшийся и еще не ввернувшийся клеточный материал. Удлинение деламинационной борозды (стрелка на рис. 39, Г) — неотъемлемый компонент гастрюляции амфибий.

### Карты презумптивных зачатков зародышей амфибий

Какое положение займут различные районы бластулы после завершения гастрюляции и какова их окончательная судьба? Это можно установить, нанося на поверхность бластулы метки красками или флуоресцентными маркерами и прослеживая движение меток в ходе гастрюляции. Результаты исследования выражают, отмечая на схеме бластулы или ранней гастрюлы судьбу каждой меченой точки. Эти схемы названы картами презумптивных (будущих, или, в более точном переводе с латинского, предполагаемых) зачатков. Первым составил такие карты для зародышей

амфибий немецкий эмбриолог В. Фохт (Vogt) в 20-х гг. прошлого столетия. Он пропитывал кусочки агар-агара красящими веществами, которые поглощались живыми тканями и были для них безвредными (так называемые витальные краски — нильский голубой, нейтральный красный и др.), и прижимал эти кусочки к разным местам поверхности бластулы. Краска диффундировала в зародыш,



и определенный его участок прокрашивался. Проследивая перемещения окрашенного участка, можно было точно судить о том, куда он попадает в ходе гаструляции и в какой зачаток превратится. Позднее методы прижизненного мечения были усовершенствованы, и в составленные Фохтом карты внесены уточнения и исправления, касающиеся главным образом локализации презумптивной мезодермы. Мы изложим сначала классические данные Фохта, а затем упомянем о новейших поправках.

Рис. 40. Карты презумптивных зачатков на бластуле хвостатых амфибий (по Ж. Пастельсу, 1940).

А — вид сбоку; Б — вид с вегетативного полюса: 1 — хорда; 2 — эктодерма покровов тела; 3 — энтодерма; 4 — боковая пластинка; 5 — осевая мезодерма (туловищные сомиты); 6 — мезодерма хвостовых сомитов; 7 — материал нервных валиков; 8 — нейроэктодерма; 9 — прехордальная пластинка

По Фохту, перед началом гаструляции все закладки зародыша расположены на поверхности, точнее — выходят на поверхность. Как видно из рис. 40, сразу анимальнее щелевидной бороздки бластопора располагается зачаток так называемой *прехордальной пластинки* (прехорды), из которой по завершении гаструляции развивается главным образом выстилка ротовой полости (рис. 40, А, Б, 9). Анимальнее прехордальной пластинки располагается зачаток будущей хорды (рис. 40, А, Б, 1). Дорсоанимальную часть

зародыша занимает презумптивная эктодерма нервной системы (нейроэктодерма; рис. 40, А, 8), а вентроанимальную часть — эктодерма покровов тела (рис. 40, А, Б, 2). Две последние закладки и по завершении гаструляции остаются на поверхности тела зародыша. Вегетативнее их располагается последовательно материал осевой мезодермы (идущей на образование туловищных и хвостовых сомитов) (рис. 40, А, Б, 5, 6), боковой пластинки (несегментированная часть мезодермы) (рис. 40, А, Б, 4) и, наконец, энтодермы (рис. 40, А, Б, 3). Прехордальная пластинка, хорда, мезодерма (осевая и несегментированная) и энтодерма в ходе гаструляции погружаются внутрь зародыша. При этом первые две закладки подворачиваются через дорсальную губу, мезодерма — через боковые и вентральную губы, а энтодерма накрывается сходящимися губами бластопора. По изложенным данным, материал хорды и мезодермы должен после своего вворачивания непосредственно выстилать полость архентерона, образуя ее дорсальную стенку. В таком случае строение стенки архентерона у зародышей амфибий было бы подобным (гомологичным) строению этой же стенки у зародышей ланцетника или (за вычетом хорды) у зародышей иглокожих.

В последующие годы карты презумптивных зачатков для зародышей амфибий подверглись существенным исправлениям и дополнениям. Вот главные из них.

Установлено, что у бесхвостых амфибий (в противоположность хвостатым) материал хорды, осевой мезодермы и боковой пластинки расположен к началу гаструляции во внутренних слоях стенки зародыша и не выходит на его поверхность. Последняя в анимальной части зародыша представлена тонким клеточным слоем так называемой *эпиектодермы*, или *внешней эктодермы*. При инвагинации через дорсальную губу бластопора именно ввернувшийся материал эпиектодермы образует выстилку гастральной полости; теперь этот материал называется гипохордой. Благодаря наличию гипохорды у бесхвостых амфибий материал хорды и будущих сомитов ни на одной стадии развития не граничит с гастральной полостью, так что последняя у данной группы животных не является, в строгом смысле, архентероном.

Выяснено также, что у зародышей шпорцевой лягушки область презумптивной сомитной мезодермы простирается вплоть до вентральной стороны зародыша, а вегетативнее материала хорды и сомитов кольцом располагается передний край мезодермы. Ее дорсальный сектор содержит материал прехордальной пластинки, а далее в вентральном направлении располагается материал



закладки сердца, первичной почки (пронефроса) и собственно боковой пластинки (рис. 41). Самым интересным результатом этих исследований явилось обнаружение трех независимых друг от друга источников образования кровяных клеток: наряду с ранее известным источником, расположенным в вентральной мезодерме (крестик слева на рис. 41), нашли еще два, также помеченные крестиками — дорсальный в области прехордальной пластинки и вентро-анимальный в области эктодермы глотки. После завершения гастрюляции два последних зачатка практически объединяются.

В настоящее время с помощью микроинъекций флуоресцентных красителей в отдельные бластомеры научились составлять карты презумптивных зачатков для стадий более ранних, чем бластула, например для стадии 32 бластомеров. Такие исследования были выполнены опять-таки на шпорцевой лягушке. При этом были получены принципиально новые данные. Оказалось, в частности, что на этих стадиях развития судьбы различных бластомеров вариabельны и перекрываются между собой: потомство одного и того

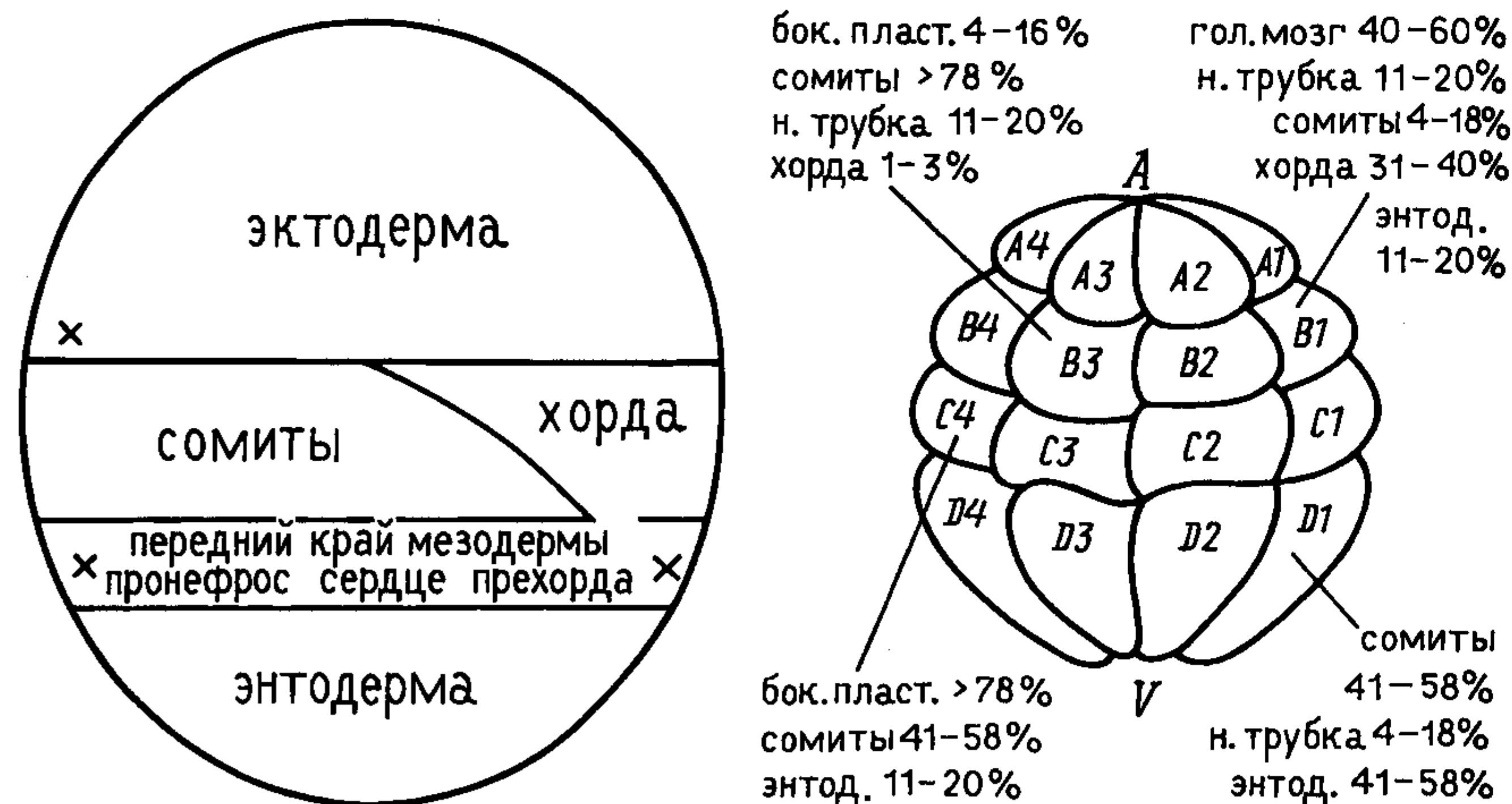


Рис. 41. Карта презумптивных зачатков на бластуле амфибий по новейшим данным (по М. Лейн и В. Смит, 1999).

Авторы не выделяют специально боковую пластинку, а ряд зачатков, традиционно включавшихся в ее состав (пронефрос, ткани сердца), относят (наряду с тканями головной мезодермы) к так называемому переднему, или лидирующему, краю. Крестиками обозначены три различных источника формирования кровяных клеток. Разделение эктодермы на нейральную и покровную не показано

Рис. 42. Схема строения яйцеклетки шпорцевой лягушки на стадии 32 бластомеров (по Л. Дейлу и Дж. Слэк, 1987).

Каждый бластомер обозначается определенным индексом. Для бластомеров B1, B3, D1 и C4 указаны возникающие из них зачатки и процент случаев образования каждого из них. Видно, что судьбы бластомеров не определены однозначно и существенно перекрываются

же бластомера может дать, при совершенно нормальном развитии, либо хорду, либо сомиты, либо нервную систему, или же войти в несколько различных зачатков (рис. 42). Отсюда следует, что по крайней мере вплоть до стадии 32 бластомеров судьба потомства любого из них однозначно не определена. При этом потомки какого-либо бластомера могут перемешиваться с потомками другого. Судьба каждой клетки зародыша точно определяется позже как функция того окончательного положения, которое она займет в результате последующих клеточных делений и морфогенетических движений. При делении движения клеток не абсолютно точны. Они допускают известную вариabельность, хотя, конечно не такую сильную, как при развитии гидроидных полипов (см. рис. 31).

Следует также подчеркнуть, что карты презумптивных зачатков, какими бы методами они не составлялись, дают сведения о судьбе отдельных участков зародыша лишь в его нормальном развитии и ничего не говорят о том, может или нет судьба клеток быть переопределена при их перемещении в другое положение. Иными словами, карты не дают сведений о степени детерминации клеточной судьбы. Подобного рода данные рассматриваются в следующей главе.

### Нейруляция и формирование осевых органов у зародышей амфибий

Движения гастрюляции у зародышей позвоночных без существенного перерыва переходят в движения, связанные с *нейруляцией* — закладкой центральной нервной системы. Нейруляция — характернейший для всех позвоночных формообразовательный процесс, определяющий главные структурные особенности представителей этого типа. Зародыш позвоночных в период нейруляции называется *нейрулой*. Мы рассмотрим процесс нейруляции на примере амфибий.

Обычно нейруляцию определяют как процесс скручивания нейральной эктодермы, расположенной на спинной стороне зародыша, в нервную трубку. В действительности это лишь часть тех формообразовательных движений, которые происходят в зародыше по окончании гастрюляции. В целом эти движения состоят в конвергентном (сходящемся) смещении материала эктодермы и мезодермы к средней линии спинной стороны зародыша (вентродорсальные движения); происходит также растяжение дорсальной эктодермы зародыша в передне-заднем направлении (рис. 43, 44).

Собственно нейруляционные движения в презумптивной нейральной эктодерме представляют собой часть этих движений и развиваются на их основе. Сначала нейральная эктодерма уплотняется и превращается в *нервную пластинку*, которая в головной части зародыша шире, чем в туловищной (рис. 44, А). Края пластинки приподнимаются и образуют *нервные валики*, окаймляющие пластинку сплошной подковой.

Затем поверхность нервной пластинки начинает довольно быстро сокращаться в поперечном направлении преимущественно за счет погружения ее наружных клеток в ее же внутренние слои. Одновременно она начинает складываться по средней линии. Возникающее по средней линии углубление нервной пластинки называется *нервным желобом* (рис. 44, Б). Еще чуть позже края нервной пластинки смыкаются и образуется *нервная трубка*, полость внутри которой называют

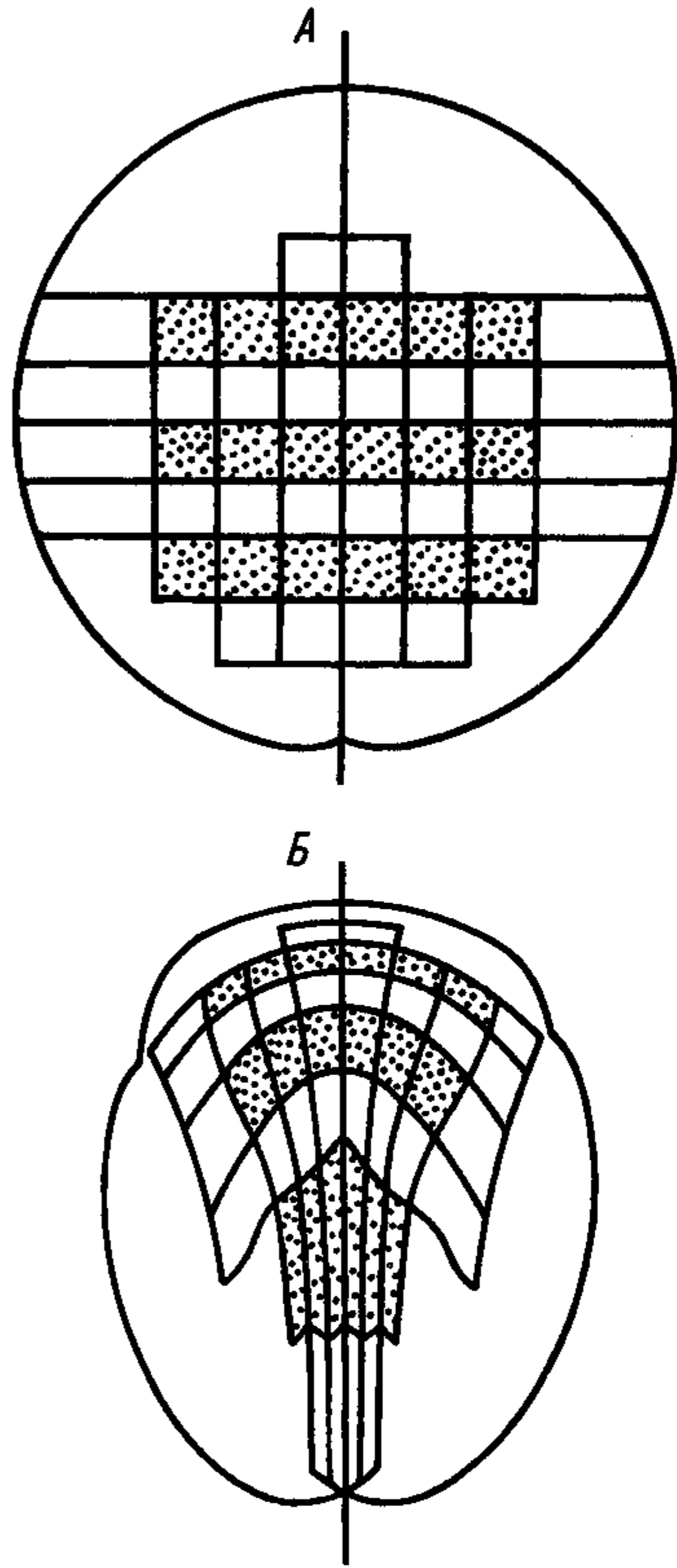


Рис. 43. Деформация нервной пластинки в ходе нейруляции (по А. Джакопсону и Р. Гордону, 1976).

А — прямоугольная координатная сетка, мысленно наложенная на дорсальную поверхность зародыша на стадии поздней гаструлы; Б — ее деформация при нейруляции. Заднетуловищный отдел сильно вытягивается в продольном направлении и сокращается в поперечном, тогда как переднеголовный отдел не испытывает существенных собственных деформаций

*невроцелем*. Передняя расширенная часть нервной трубки превращается в головной мозг, а ее невроцель — в полость мозгового пузыря. Более узкая туловищная часть трубки превращается в спинной мозг, а его полость — в спинномозговой канал (рис. 44, В).

Нейруляция осуществляется благодаря четко координированным изменениям формы и движениям многих десятков клеток. Само формирование нервной пластинки происходит путем *кооперативной поляризации* клеток дорсальной эктодермы: клетки сильно вытягиваются в радиальном (апико-базальном) направлении, а их апикальные (обращенные к наружной среде) стенки сокращаются. Данный процесс начинается от дорсо-медиальной

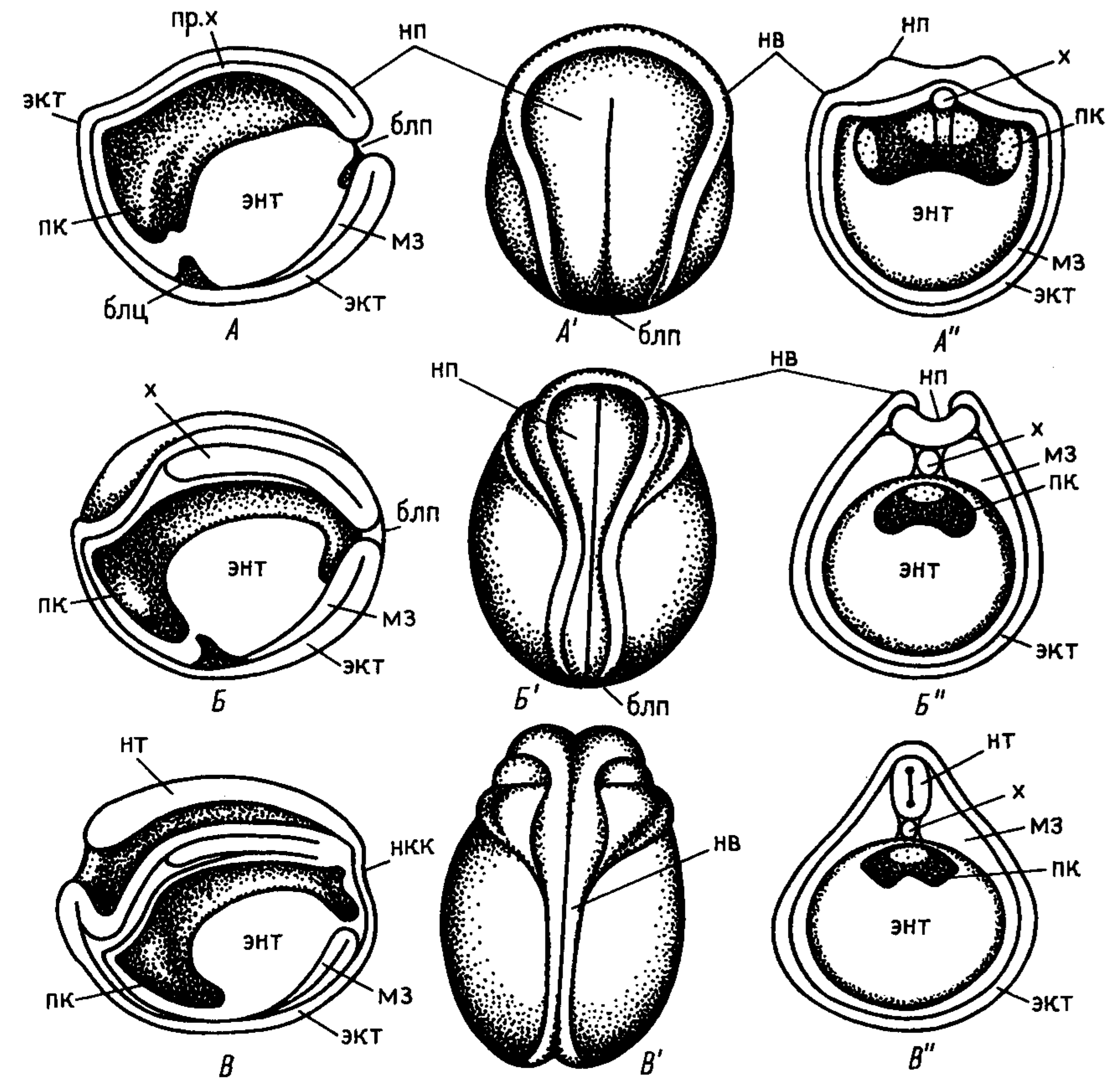


Рис. 44. Последовательные стадии (А-В) нейруляции у амфибий (по Б.И. Балинскому, 1975).

Левый столбец (А-В) — сагитальные разрезы, средний столбец (А'-В') — вид целых зародышей с дорсальной стороны, правый столбец (А''-В'') — поперечные разрезы последовательных стадий: блп — бластопор; блц — остаток бластоцеля; мз — мезодерма; нв — нервные валики; нкк — нервно-кишечный канал; нп — нервная пластинка; нт — нервная трубка; пак — полость кишечника; пр.х — презумптивная хорда; х — хорда; экт — эктодерма; энт — энтодерма

линии зародыша и распространяется в стороны (латерально). Такой характер распространения поляризации приводит к тому, что клетки оказываются скошенными в сторону дорсо-медиальной линии: образуется так называемый *клеточный веер* (рис. 45, А). На этой стадии развития нервная пластинка (нп — на рис. 45) еще совсем или почти плоская. Ее последующее скручивание вызывается *спрямлением* скошенных клеток, которое также идет от дорсо-медиальной линии в расходящихся направлениях.



Соответственное изменение формы нервной пластинки показано пунктирной дугой на рис. 45, А.

Описанная последовательность процессов — поляризация клеток, образование «клеточного веера» и последующее скручивание клеточного пласта в результате спрямления клеток «веера» — типична не только для нейруляции, но и для всех других случаев образования органов из эпителиальных пластов. Если говорить о зародышах позвоночных, то сюда относится формирование глазного хрусталика, органов слуха и обоняния, желез пищевари-

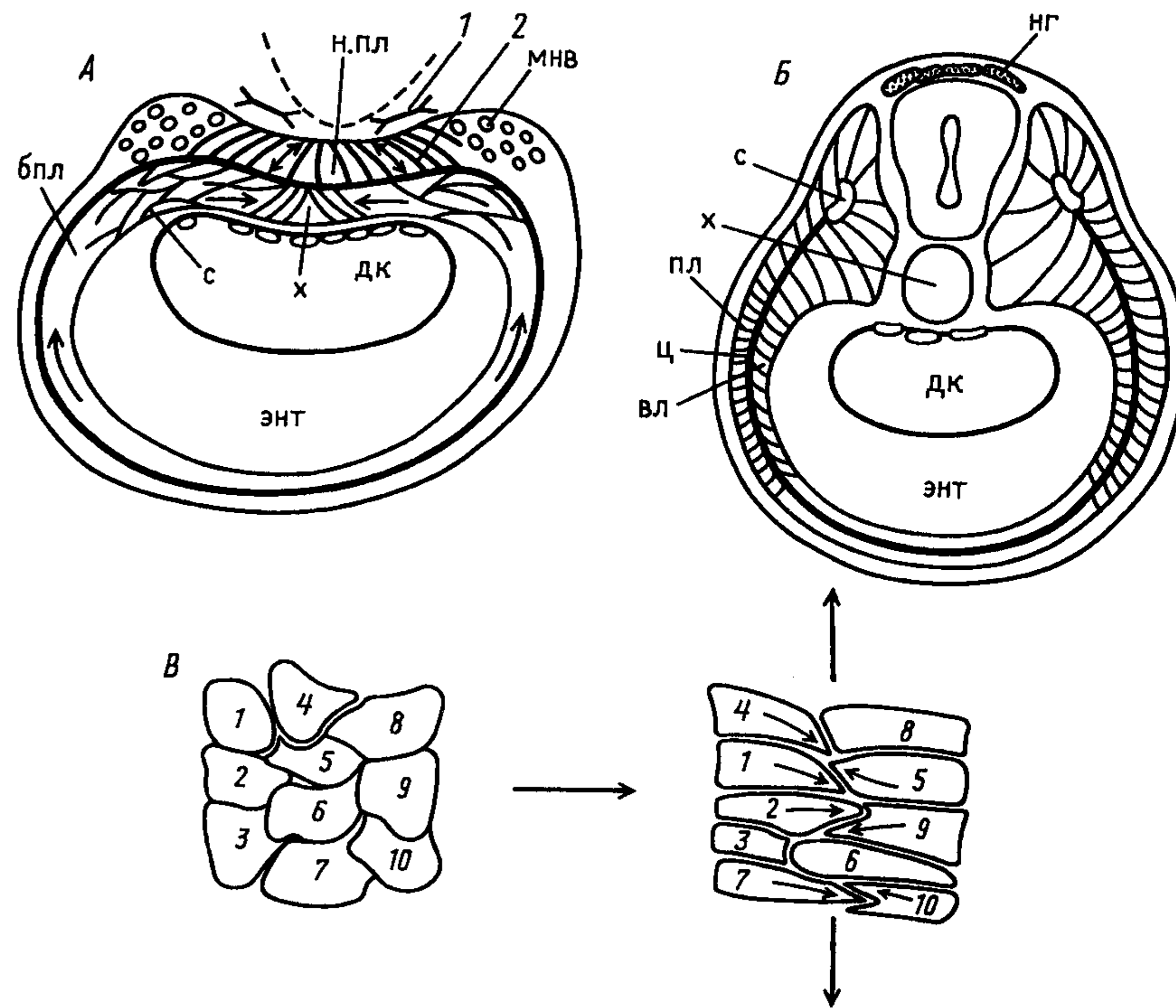


Рис. 45. Морфогенетические процессы в зародышах амфибий в процессе нейруляции.

А — ранняя нейрула (стрелки — вентродорсальные движения мезодермы). Б — стадия замкнутой нервной трубки (поперечные срезы). В — схема формирования хорды в результате интеркаляции клеток осевой мезодермы (тонкие стрелки); показана во фронтальной плоскости (по Р. Келлеру, 1987).

Жирные вертикальные стрелки — направление удлинения хорды; б.пл — боковая пластинка; вл — висцеральный листок мезодермы; дк — definitivo кишечник; мнв — материал нервных валиков; нг — нервный гребень; н.пл — нервная пластинка; пл — париетальный листок мезодермы; с — сомиты; х — хорда; ц — целом; энт — энтодерма. Пунктирная кривая проведена перпендикулярно осям скошенных клеток нервной пластинки. Двусторонние стрелки обозначают сокращение поверхности

тельной системы и т.п. Рассмотренная выше гаструляционная инвагинация также относится к этой категории.

С точки зрения молекулярной биологии клетки во всех описанных выше процессах участвует как цитоскелет, так и клеточная мембрана, причем их активность тесно скоординирована. Так, вытяжение клеток в апико-базальном направлении связано со сборкой в этом направлении микротрубочек, сокращение апикальных стенок клеток — сначала с сокращением расположенных там актиновых микрофиламент, а затем и с резорбцией апикальных клеточных мембран. Наконец, спрямление скошенных клеток вызывается общим сокращением тончайшего микрофиламентарного слоя, подстилающего всю клеточную поверхность. Факторы, обеспечивающие координацию всех этих сложных процессов, изучены недостаточно.

После смыкания нервного желобка в нервную трубку материал нервных валиков, расположенный сначала по периферии нервной пластинки (рис. 45, А), концентрируется вдоль средней линии зародыша дорсальнее нервной трубки в виде образования, напоминающего петушиный гребень. Поэтому данную структуру называют *нервным гребнем*. Клетки нервного гребня не входят в состав центральной нервной системы; они дают множество различных производных, образование и судьба которых будут описаны в гл. 8, 9.

Еще до начала скручивания нервной пластинки в трубку или в самом начале этого скручивания из осевой мезодермы точно по средней (сагиттальной) линии зародыша в виде тяжа обособляется хорда, или спинная струна. Хорда существует длительное время, вплоть до формирования скелетных позвонков, которыми она почти нацело вытесняется (см. гл. 8). Располагается хорда под туловищной частью нервной трубки; ее передний конец как раз совпадает с границей туловищного и головного отделов. Спереди от хорды находится тонкий пласт клеток прехордальной пластинки, образующих выстилку глотки и ротовой полости.

Сразу латеральнее материала хорды располагается мезодерма будущих сомитов; вентральнее границы нервной пластинки и покровной эктодермы этот материал плавно переходит в мезодерму *боковой пластинки*. Внутри зачатков сомитов возникает полость, переходящая в узкую щель, разделяющую боковую пластинку на два листка: париетальный, прилежащий к покровной эктодерме, и висцеральный, прилежащий к энтодерме. Внутренняя полость и щель образуют уже знакомую нам вторичную полость тела — целом. У зародышей амфибий, как и у подавляющего

большинства других позвоночных животных, целом возникает путем расхождения клеток, т.е. шизоцельным путем. Только применительно к ланцетнику и некоторым акуловым рыбам можно говорить об энтероцельной его закладке (т.е. об отшнуровке от единой полости архентерона).

Формирование хорды и сомитов тесно связано с упоминавшейся выше конвергентной интеркаляцией клеток, т.е. с их встречными латеро-медиальными (вентро-дорсальными) движениями, которые начинаются в ходе гаструляции и продолжаются в течение нейруляции. В эти движения вовлекается материал хордомезодермы, который вначале представляет собой единый, нерасчлененный клеточный массив. Хорда образуется как раз на линии встречи клеточных потоков, движущихся с противоположных сторон к дорсомедиальной линии зародыша (т.е. к продольной оси его тела на спинной стороне). Движущиеся навстречу клетки частично «втискиваются» друг меж другом. Это явление (представляющее собой продолжение интеркаляции) названо интердигитацией. В результате интердигитации хорда удлиняется в передне-заднем направлении (рис. 45, В). Вентро-дорсальная конвергентная интеркаляция хордомезодермальных клеток характерна для туловищной области зародыша. В шейной и головной областях в это время наблюдается противоположное — дорсо-вентральное движение мезодермальных клеток. В результате клеточный материал концентрируется на вентральной стороне тела, где образует в будущем закладку сердца.

Вскоре после обособления хорды, еще до завершения нейруляции начинается метамеризация осевой мезодермы, т.е. ее разделение на парные сегменты — *сомиты*. Это один из важнейших морфогенетических процессов у позвоночных, закладывающий основы их опорно-двигательной системы. Метамеризация мезодермы идет в направлении спереди назад. У амфибий она продолжается и после вылупления зародыша из яйцевых оболочек, по мере роста хвоста, где один за другим формируются хвостовые сомиты (из материала заднего отдела нервной трубки). Клеточные механизмы метамеризации у разных позвоночных различны. У бесхвостых амфибий в процессе метамеризации клетки осевой мезодермы поворачиваются на 90°, изменяя первоначальную поперечную ориентацию на продольную (ср. участки 1 и 2 на рис. 46, А).

У хвостатых амфибий формирование сомитов связано с группированием мезодермальных клеток в своеобразные «розетки» (рис. 46, Б), у зародышей птиц — в сходные с розетками вееро-

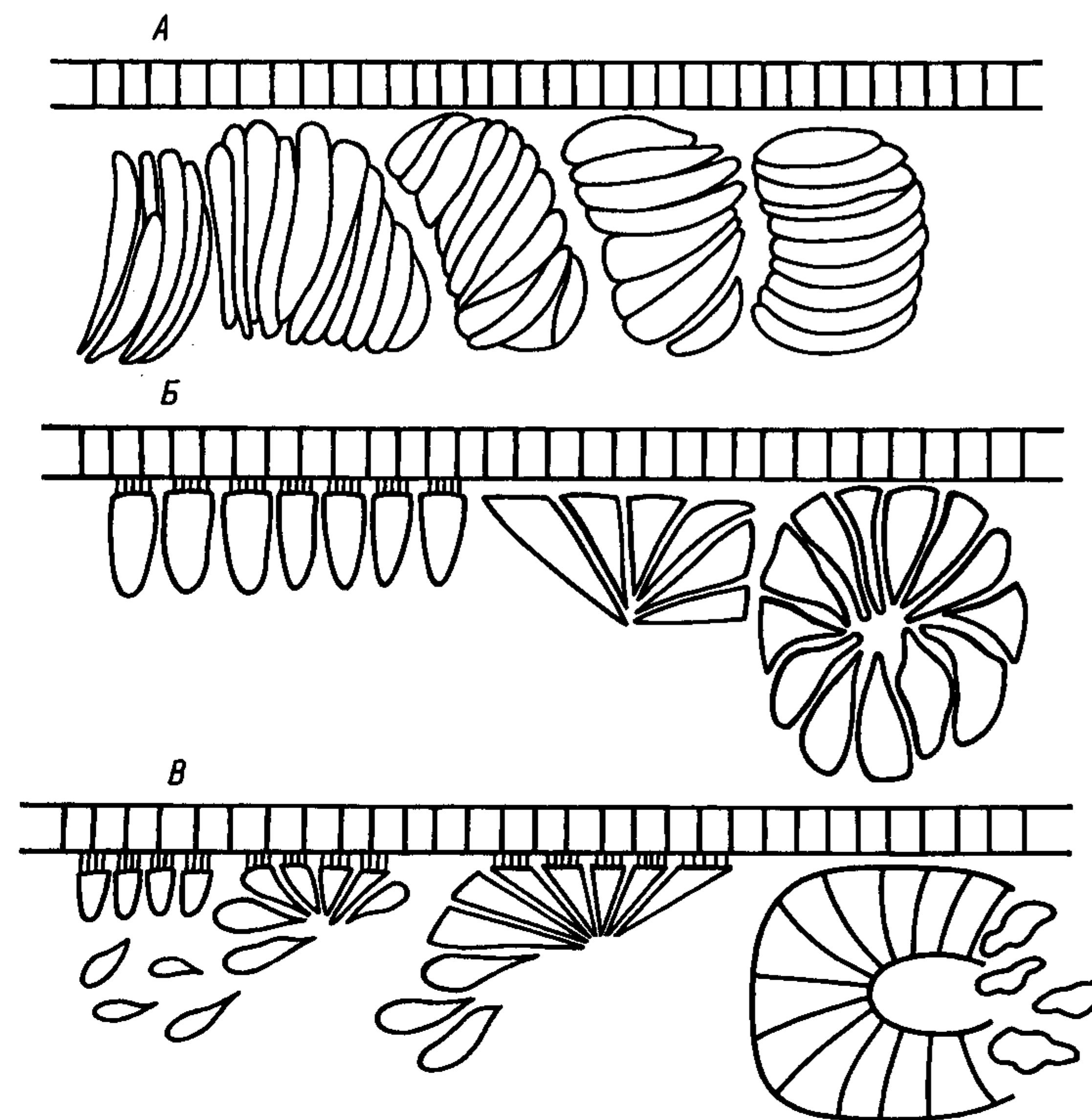


Рис. 46. Схемы сегментации мезодермы у зародышей различных позвоночных (продольные срезы, передний конец тела справа; сверху — стенка нервной трубки). А — шпорцевая лягушка; Б — тритон; В — куриный зародыш. Процесс формирования сомитов идет в передне-заднем направлении (справа налево)

образные структуры (рис. 46, В), постепенно достраивающиеся до полного сомита. Последующая дифференцировка сомитов, а также явление, получившее название «часы сегментации», описывается в гл. 8.

### Роль механических напряжений в организации гаструляционных и нейруляционных движений

Ранее мы убедились, что движения изменения формы отдельных клеток как при гаструляции, так и при нейруляции четко скоординированы между собой, в результате чего и возникают геометрически правильные и точно расположенные зачатки. Что лежит в основе такой координации? Может быть, в каждую отдельно взятую клетку заранее «вложена» точная программа всех ее после-



дующих движений и деформаций? Но мы уже знакомы с фактами, противоречащими такому предположению: движения клеток, произошедших от одного из 32 бластомеров, могут быть столь различными, что их потомки будут входить в состав разных зачатков. При этом, однако, правильность структуры зародыша никак не нарушается. Детальные исследования процесса анизотропной интеркаляции в супрабластопоральной области привели к сходным выводам: траектории движений отдельных клеток и пункты, куда они в результате этих движений приходят, весьма вариабельны, однако возникающие зачатки построены очень точно. Таким образом, контроль правильности процессов гастрюляции и нейруляции носит *целостный* характер. Проблема целостности развития обсуждается более подробно в гл. 6, а здесь рассмотрены отдельные конкретные факторы, которые могли бы осуществлять целостный контроль. Одним из таких факторов могут быть *механические напряжения* в тканях зародыша.

Они имеют два основных источника. Первый — это тургорное давление в бластоцеле (см. с. 110). Оно обуславливает изотропное (равномерно направленное во все стороны) растяжение крышки бластоцеля. Второй источник — морфогенетические клеточные движения. Например, инвагинация вокруг дорсальной губы бластопора вызывает растяжение супрабластопоральной области в передне-заднем направлении и ее сжатие в поперечном направлении. Возникающее продольное натяжение — поперечное сжатие достигает максимальной величины поблизости от бластопора и убывает при удалении от него. Таким образом, возникает *градиент* механических напряжений с наивысшей точкой около бластопора.

Скручивание нервной пластинки в трубку приводит к сильному растяжению более вентрально расположенной эктодермы в направлении, поперечном длинной оси зародыша. Это натяжение также имеет дорсо-вентральный градиент. С другой стороны, процессы интеркаляции клеток приводят к повышению *внутреннего давления* в тканях, которое в зависимости от характера интеркаляции может быть как изотропным, так и анизотропным. Это давление будет растягивать соседние ткани, где интеркаляция отсутствует.

Определенными методами можно составить карты механических напряжений для периодов гастрюляции и нейруляции. В сильно упрощенном виде такие карты представлены на рис. 47, А-В. Жирными контурами на них отмечены наиболее растянутые кле-

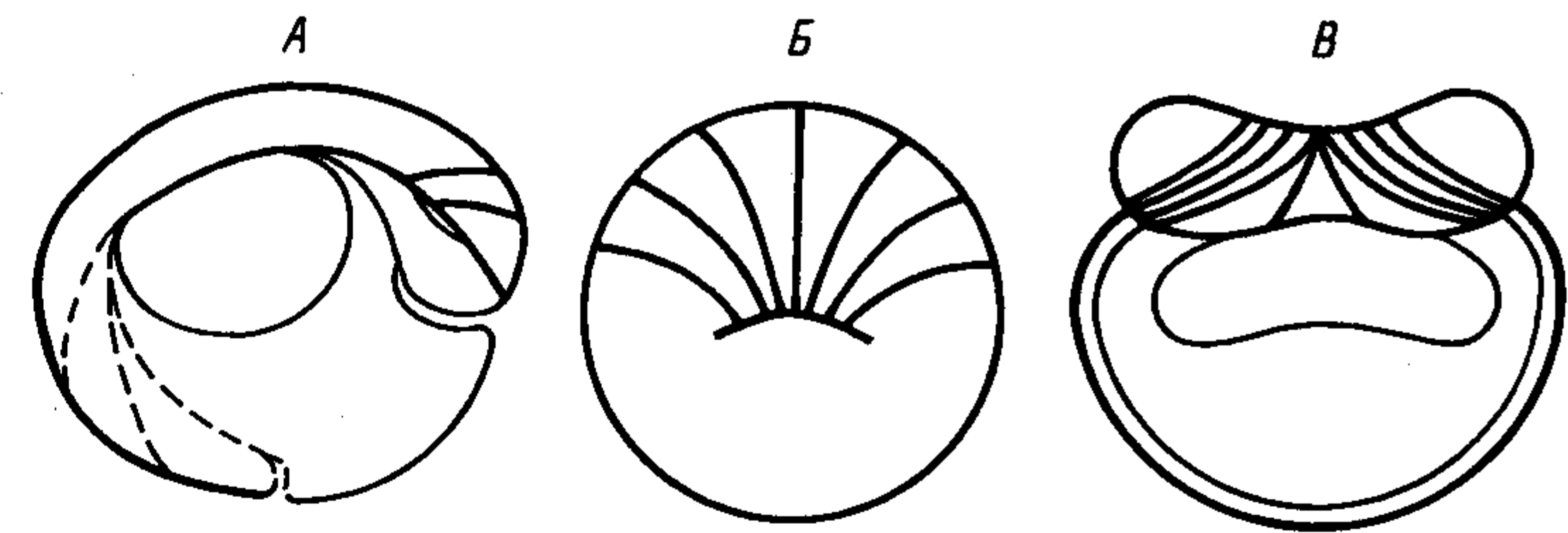


Рис. 47. Поля механических натяжений на некоторых стадиях развития зародышей амфибий.

Жирными линиями выделены полосы наиболее растянутых клеток. А — стадия гастрюляции на сагитальном разрезе; дорсальная губа бластопора справа. В — та же стадия, внешний вид со стороны бластопора; видно, что линии преимущественных натяжений сходятся к бластопору. В — стадия ранней нейрулы на поперечном разрезе через туловищную область; дорсальная сторона сверху; главные линии натяжений сосредоточены в области нервной пластинки и осевой мезодермы

точные стенки и целые «тяжи» клеток. Нарушение этих весьма закономерных и стадиоспецифических «рисунков» механических напряжений приводит к глубоким нарушениям структуры зачатков и точности их взаимного расположения. Например, если искусственно ослабить натяжения на стадии бластулы или ранней гастрюлы, то осевые зачатки хотя и возникают, но располагаются в полном беспорядке, а их формы и объемные соотношения далеки от нормальных (рис. 48, сравните А, В и В). Но если после

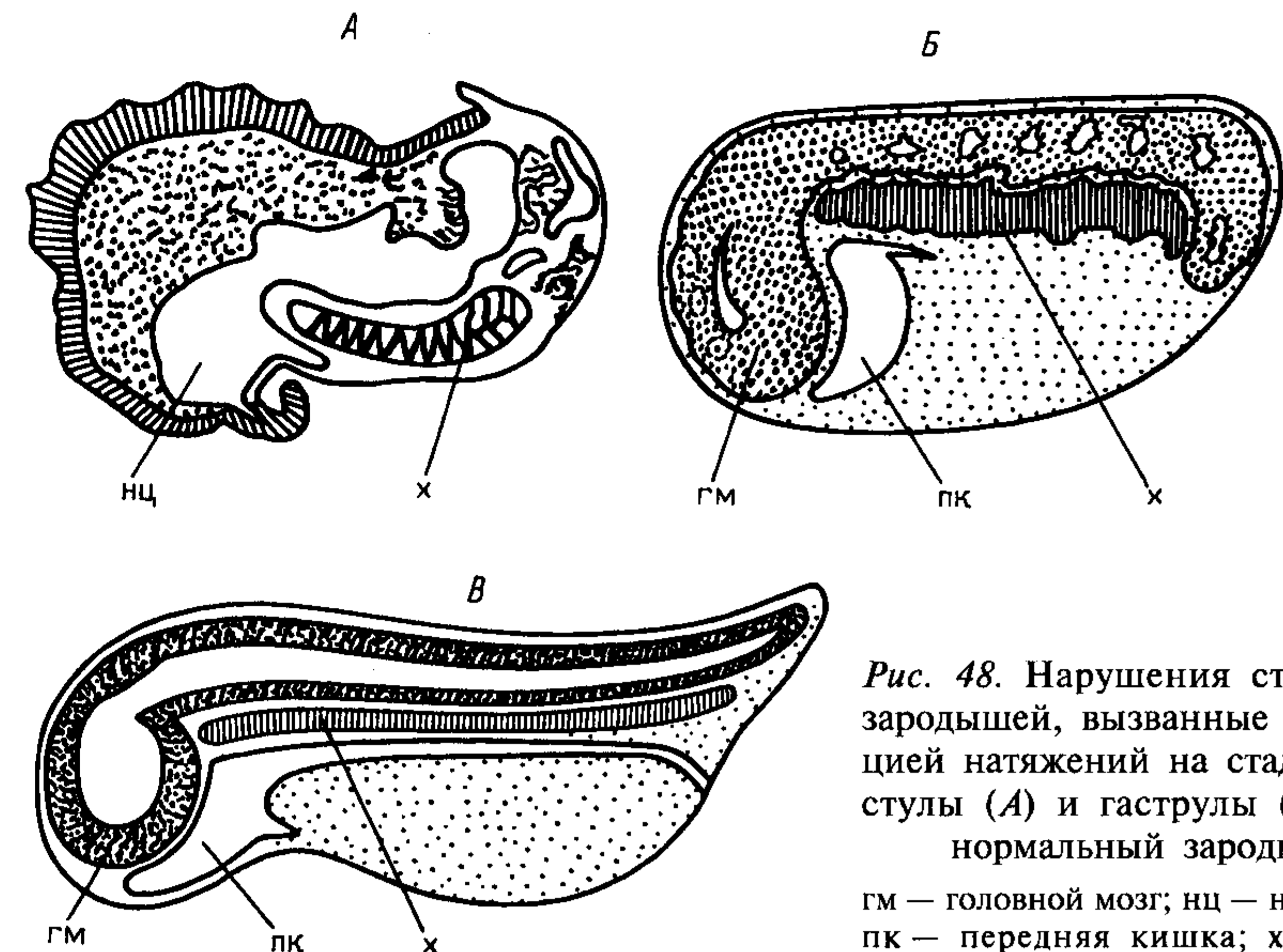


Рис. 48. Нарушения структуры зародышей, вызванные релаксацией натяжений на стадии бластулы (А) и гастрюлы (В); В — нормальный зародыш.

гм — головной мозг; нц — невроцель; пак — передняя кишка; х — хорда

«сброса» натяжений снова искусственно растянуть зародыш, эти аномалии уменьшаются или вовсе исчезают. С другой стороны, установлено, что искусственное растяжение тканей зародыша стимулирует «запуск» в них клеточной интеркаляции и задает ее направление: конвергентные интеркаляционные движения всегда идут перпендикулярно приложенному натяжению и поэтому ослабляют его. Латеро-медиальное направление конвергентной интеркаляции в супрабластопоральной области в норме объясняется с этой точки зрения именно тем, что инвагинационные движения перед этим растягивают данную область в продольном направлении (т.е. перпендикулярно латеро-медиальному направлению).

На чем основаны подобные морфогенетические эффекты механических натяжений? Их главной или по крайней мере первичной мишенью являются структуры цитоскелета и межклеточные контакты: ослабление натяжений приводит к деполимеризации актиновых микрофиламент и «разборке» клеточных контактов, а усиление натяжений — к обратным результатам. Механические напряжения могут влиять и на более глубокие уровни клеточной организации, вплоть до экспрессии или репрессии отдельных генов (см. гл. 9). Особо следует подчеркнуть, что механические напряжения могут играть роль универсального промежуточного звена положительных или отрицательных обратных связей,двигающих вперед развитие. Например, некоторое начальное натяжение может «запускать» перпендикулярные ему интеркаляционные движения клеток, а эти последние — порождать новые натяжения, и т.п. Мы еще вернемся к обсуждению этих вопросов в гл. 11.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Тринкаус Дж.* От клеток к органам. — М.: Мир, 1972.  
*Игнатьева Г.М.* Ранний эмбриогенез рыб и амфибий. — М.: Наука, 1979.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАННЕГО РАЗВИТИЯ

Основные понятия экспериментальной эмбриологии. — Динамика дифференцировочных потенций эмбриональных клеток и тканей амфибий. — Эмбриональные регуляции. Закон Дриша. Два способа истолкования закона Дриша: «позиционная информация» и морфогенетические поля. — Регуляции путем сортировки клеток (недришевские регуляции). — Эмбриональная индукция: основные эксперименты. — Эмбриональные индукции в раннем развитии амфибий как каскад активации генов. — Понятие компетенции эмбриональной ткани. — Чем определяется морфологическая организация и дифференцировка индуцированных зачатков?

### Основные понятия экспериментальной эмбриологии

В предыдущей главе мы познакомились с тем, как протекает раннее развитие у некоторых животных (преимущественно у амфибий). Хотя мы и в дальнейшем будем знакомиться с нормальным ходом развития, того, что мы о нем уже знаем, достаточно, чтобы задать вопрос: почему все это происходит? Почему определенные клетки зародыша в определенное время и в определенном месте вовлекаются в закономерные морфогенетические движения и превращаются в определенные типы клеток — нервные, мышечные, покровной эктодермы и так далее? Это вопрос, один из самых важных в эмбриологии, формулируется как вопрос о факторах определения судьбы эмбриональных клеток или частей зародыша. Под судьбой в наиболее общем смысле понимают всю совокупность изменений, которые произойдут с данной клеткой или участком зародыша в ходе последующего развития.

В достаточно четкой форме этот вопрос был поставлен механикой развития, возникшей, как мы знаем, в 80-х гг. XIX в. Основатель механики развития В. Ру и многие другие исследователи были убеждены, что данный вопрос может быть исчерпывающе решен экспериментальным (каузально-аналитическим) путем, т.е. что путем эксперимента можно составить как бы полный список причин, исчерпывающе определяющих судьбу всех клеток зародыша. Такой подход соответствовал господствовавшей тогда в науке методологии однозначного детерминизма (редукционизма) — см. гл. 1.



Действительность оказалась сложнее. Как мы позже увидим, для решения вопроса об определении судьбы эмбриональных клеток методология однозначного детерминизма оказалась недостаточной. Тем не менее механика развития и выросшая из нее современная экспериментальная эмбриология сыграли огромную роль в расширении наших знаний и в создании системы понятий, без которых нельзя понять факторы развития. Поэтому в данной главе мы познакомимся с основными выводами, вытекающими из классических работ по механике раннего эмбрионального развития.

Начнем с формулировки основных понятий, выработанных экспериментальной эмбриологией. Первым из них является понятие *детерминации* клеток, закладок или тканей. Детерминация — это процесс определения судьбы данной части зародыша. Части зародыша, судьба которых еще не определена, называются недетерминированными, части с уже определенной судьбой — детерминированными. Некоторые авторы выделяют еще промежуточное состояние лабильной детерминации, когда судьба части определена недостаточно жестко.

За последнее время в литературе получил распространение термин *коммитация*. По сути дела это то же, что и детерминация. Но если термин «детерминация» относят преимущественно к ранним эмбриональным закладкам, то о коммитации говорят чаще всего применительно к отдельным клеткам, судьба которых определяется на сравнительно поздних стадиях развития. Например, говорят о коммитации (или коммитировании) различных типов клеток крови, возникших из общего предшественника — первичной кроветворной клетки, или гемоцитобласта.

Другой куст понятий группируется вокруг термина «*потенция*». Потенция некоторой части зародыша — это то, что она может дать при любых условиях, в том числе и отличных от нормальных. Иногда говорят о «*проспективных* потенциях», т.е. о потенциях, которые *могут* (при определенных условиях) осуществиться в будущем. Напротив, то, что данная часть дает при *нормальных* условиях, называют ее *проспективным* (презуптивным) *значением*. Понятно, что проспективная потенция некоторой части зародыша не может быть уже ее проспективного значения. Но может ли она быть существенно шире? Опыты, которые мы рассмотрим ниже, показывают, что это действительно так. В связи с этим вводятся следующие термины: «*тотипотентной*» называют такую эмбриональную клетку, или закладку, которая может дать начало всем клеточным типам взрослого организма; «*мультипотентной*» — такую, которая может дать начало многим, но не всем клеточным типам; наконец, «*унипотентная*» закладка,

или клетка, обладает лишь одним направлением развития (она окончательно детерминирована); «*эквивалентными*» (или, чаще, эквивалентными) называют закладки, обладающие одинаковыми наборами потенциалов.

Теперь мы можем сформулировать связь между понятиями детерминации, потенции и проспективного значения: детерминация — это процесс ограничения проспективных потенциалов до проспективных значений.

Одной из главных задач классической экспериментальной эмбриологии было изучение того, на каких конкретно стадиях развития происходит это ограничение и сколь оно сильно. Для этого использовали главным образом следующие типы опытов:

1. *Трансплантация* отдельных частей или клеток зародыша, т.е. их пересадка в новое, необычное для них окружение.
2. *Эксплантация* частей, т.е. выращивание их вне организма.
3. *Разделение* зародышей на отдельные части или *сращивание* зародышей.

Во всех этих случаях, если после данного экспериментального воздействия клетка, или закладка, продолжает развиваться так же, как она развивалась бы в норме, она считается уже к данному моменту детерминированной; если же она после названных воздействий как-либо изменяет путь своего развития — она не детерминирована. Рассмотрим сначала результаты первых двух типов опытов.

### Динамика дифференцировочных потенциалов эмбриональных клеток и тканей амфибий

В 1920–1930-е гг. немецкие исследователи Г. Шпеман и И. Гольц-фрертер подробно исследовали методами трансплантации и эксплантации потенциалы различных участков бластулы и ранней гаструлы амфибий. Основные результаты их работ сводятся к следующему. По *трансплантационному критерию* бластула в отношении своих потенциалов делится всего на две области: область эктодермы + мезодермы и область энтодермы. Обе эти области внутри себя практически эквивалентны, но между собой их потенциалы различаются. Например, участок презуптивной эктодермы, пересаженный в область мезодермы, превращается в последнюю и наоборот. Точно так же участок переднекишечной (глотовой) энтодермы, пересаженный в область энтодермы задней кишки, развивается в последнюю и обратно. Однако участок эктодермы, пересаженный в энтодермальную область, или участок энтодермы,



пересаженный в эктодермальную область, не изменяли хода своего развития. Таким образом, согласно описанным опытам, презумптивные эктодерма + мезодерма, с одной стороны, и энтодерма — с другой, представляют собой на стадии средней — поздней бластулы эквипотенциальные и мультипотентные области. В дальнейшем происходит постепенное сужение потенциалов их участков, так что к стадии ранней нейрулы описанные выше трансформации уже более не наблюдаются.

Опыты по эксплантациям различных участков средней — поздней бластулы дали несколько иные результаты. При этом типе опытов наибольшие потенциалы проявили эксплантированные в физиологический раствор фрагменты презумптивной мезодермы: они, если не были слишком маленькими по объему, давали практически все ткани зародыша, то есть проявляли тотипотентность (рис. 49, сравните А и Б). При этом эксплантаты не просто давали беспорядочный набор различных закладок, но формировали морфологическую ось с признаками головно-хвостовой полярности, то есть как бы имитировали развитие целого маленького организма (рис. 49, В). Напротив, потенциалы презумптивной эктодермы оказались ограниченными: она давала только покровную, но не нейральную эктодерму.

Сопоставляя результаты опытов по трансплантации и эксплантации, можно сделать важный вывод о наличии двух типов развития эмбриональных тканей: зависимой и независимой дифференцировки. Дифференцировка презумптивной мезодермы оказывается в значительной мере независимой от окружающих тканей и даже богаче вне такого окружения (в условиях эксплантации). Напротив, дифференцировка презумптивной эктодермы оказывается зависимой от окружения: презумптивная нейральная эктодерма в условиях эксплантации в нервные ткани не развивается. Более подробно о зависимой дифференцировке мы будем говорить в разделе, посвященном эмбриональным индукциям.

Г. Шпеман и И. Гольтфретер имели дело в своих опытах не с отдельными эмбриональными клетками, а с кусочками ткани, состоящими из нескольких сотен клеток. Взаимодействия между этими клетками играли в их опытах существенную роль, отчего эти опыты не позволяли точно судить о потенциалах отдельных эмбриональных клеток. Такая возможность открылась лишь в последние годы благодаря использованию упоминавшихся выше флуоресцентных маркеров.

Опыты по исследованию потенциалов отдельных эмбриональных клеток ставили следующим образом. Сначала в зиготу до начала дробления вводили флуоресцентный маркер. Затем дожидались,

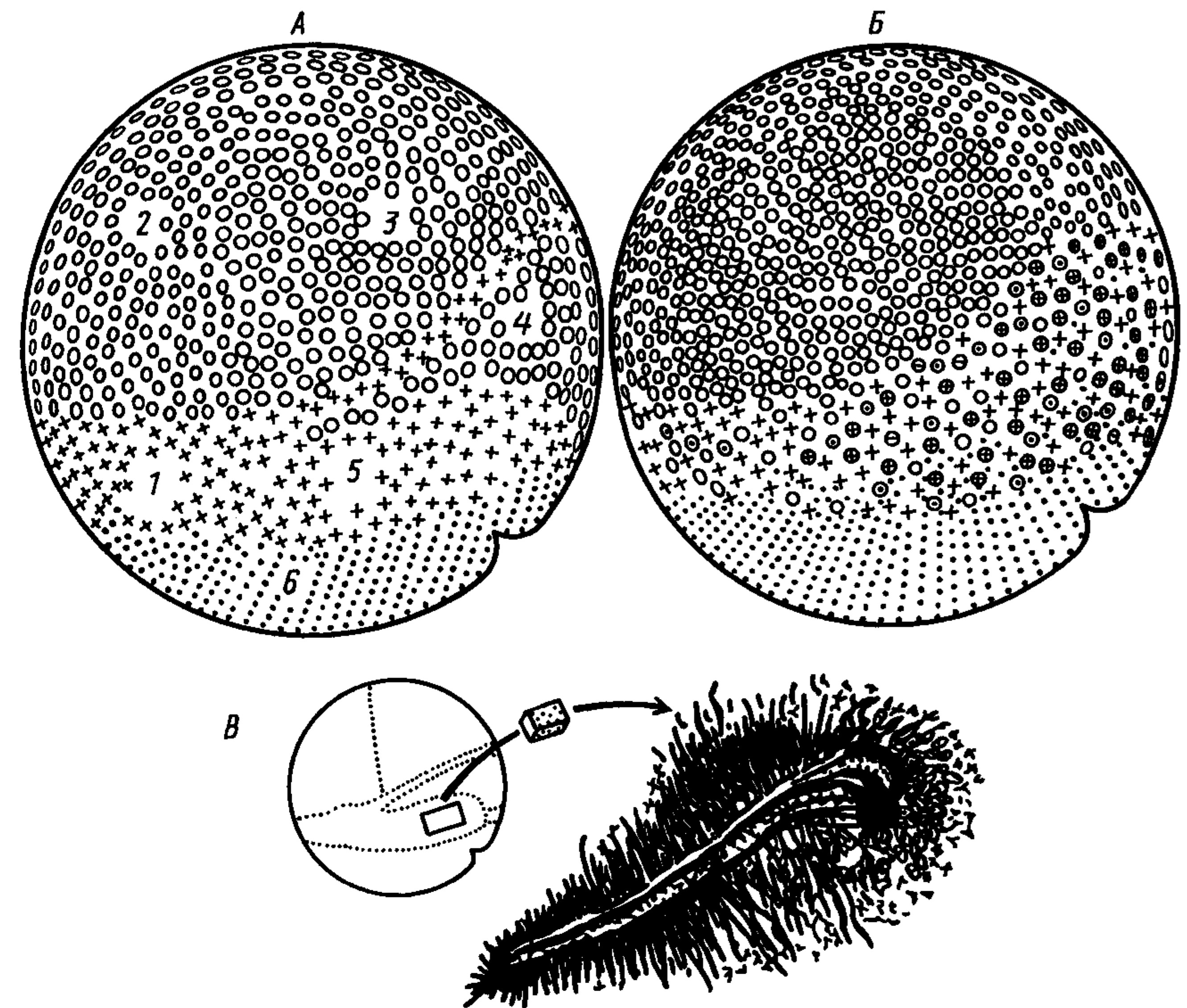


Рис. 49. Сопоставление карты презумптивных зачатков ранней гастролы тритона (А) с картой потенциалов той же стадии (Б), составленной на основе эксплантаций небольших участков зародыша (по И. Гольтфретеру, 1938).

На А и Б точками изображена энтодерма, кружками — покровная эктодерма, крестиками — мезодерма. Кроме того, на Б кружки с точками — эктодерма нервной системы, кружки с крестиками — хорда. Видно, что в области закладки мезодермы различные потенциалы перемешаны, в области энтодермы они остались прежними, а в области эктодермы потенциалы к автономному образованию нервных тканей отсутствуют. В — эксплантат из области мезодермы образовал подобие маленького зародыша с морфологической осью

пока маркированный зародыш достигнет определенной стадии развития (от ранней бластулы до поздней гастролы), диссоциировали его (рассыпали) на отдельные клетки и по одной клетке, взятой каждый раз из определенной области, пересаживали в определенную чужеродную ей часть неокрашенного зародыша, например энтодермальную клетку в область эктодермы или наоборот. Поскольку флуоресцентный маркер был прочно связан с клеточными белками, обнаружить флуоресцирующие клетки можно было и на достаточно поздних стадиях развития.

Подобные опыты показали, что отдельные эктодермальные клетки до стадии средней бластулы практически тотипотентны:



будучи пересаженными в соответствующую область, они могут дать все другие клеточные типы, происходящие в норме как из экто-, так и из мезодермы. Например, если одну меченую энтодермальную клетку пересадить на территорию глазного зачатка, то она даст одну из клеток сетчатки глаза. Однако если отдельные энтодермальные клетки пересаживали на стадии поздней бластулы, они сохраняли потенции к формированию мезодермальных клеток, но утрачивали потенции к образованию эктодермальных. Наконец, к стадии ранней гастролы они сохраняли потенции только к образованию энтодермальных производных.

Примерно так же меняются с возрастом потенции эктодермальных клеток; к стадии ранней гастролы они способны давать сами по себе только покровную эктодерму. Но развитие эктодермальных клеток, как уже говорилось, в большей степени зависит от контактов с соседними клетками, нежели развитие энтодермальных.

Общий вывод из описанных опытов таков: детерминация, т.е. сужение потенций эмбриональных клеток, — процесс постепенный. До определенной стадии развития они являются тотипотентными, затем проходят фазу мультипотентности (причем на обеих фазах в зародыше имеются эквипотенциальные области) и лишь затем становятся унипотентными, т.е. детерминированными.

Всегда можно найти такую, достаточно раннюю стадию развития, когда проспективные потенции частей шире их проспективных значений. В таком виде сделанный вывод справедлив практически для всех видов животных, но различные их систематические группы сильно отличаются по срокам детерминации. У животных с так называемым детерминированным, или мозаичным, развитием (оба термина несколько устарели, но продолжают применяться) потенции эмбриональных клеток существенно сужаются еще в период дробления. К этим животным относятся преимущественно многие первичноротые (гребневики, круглые и кольчатые черви, моллюски), а из вторичноротых — асцидии. У других (так называемых форм с регулятивным развитием), куда относятся кишечнополостные, иглокожие и почти все хордовые, детерминация клеток, как мы видели на примере амфибий, наступает позднее.

Описанные в этом разделе опыты хотя и позволяют сделать вывод об общем ходе эмбриональной детерминации, не дают еще информации о том, какие конкретные механизмы заведуют ограничением потенций эмбриональных клеток. Такая информация была получена в других категориях опытов, рассмотрению которых посвящена остальная часть этой главы.

### Эмбриональные регуляции. Закон Дриша

Важную роль в выработке современных представлений о механизмах эмбриональной детерминации сыграло открытие в 1891 г. немецким биологом Г. Дришем замечательного явления *эмбриональных регуляций*, под которыми понимают восстановление нормальной, геометрически правильной и полной структуры организма, несмотря на удаление, добавление или перемешивание части материала зародыша. Г. Дриш открыл эмбриональные регуляции, отделяя друг от друга два бластомера дробящейся яйцеклетки морского ежа. Ему удалось достичь полного разделения бластомеров, помещая яйцеклетки в морскую воду, лишенную ионов  $Ca^{2+}$  (которые способствуют укреплению межклеточных контактов), и слегка встряхивая в пробирке такие яйцеклетки.

Каждый из разделенных таким образом бластомеров дробился точно так же, как если бы он входил в состав целого зародыша, и в результате давал открытую с внутренней стороны полусферную «полубластулу» (рис. 50,  $B_1$ ). Казалось бы, что из каждой «полубластулы» должен получиться половинный зародыш. Однако результат был иным: каждая полубластула замыкалась в шар (см. стрелки на рис. 50,  $B_1$  и рис. 50,  $B_2$ ), из которого затем путем гастрюляции и последующих морфогенетических движений возникала полноценная правильно организованная личинка со всеми свойственными ей структурами, хотя и вдвое меньших размеров, нежели нормальная (рис. 50,  $B_4$  сравните с  $A_2$ ). Таким образом, каждый из двух первых бластомеров (его обозначают дробью  $1/2$ ) давал целый зародыш. Был открыт факт принципиального значения: некоторая часть зародыша может дать целостный организм нормальной структуры. Этот процесс Дриш и назвал эмбриональной регуляцией. Помимо этого термина мы будем в том же смысле иногда использовать термин «дришевские регуляции» — не только как дань уважения выдающемуся немецкому биологу, но и для того, чтобы отличать их от другого, более узкого, но также встречающегося класса регуляций — регуляций путем так называемой клеточной сортировки (см. следующий раздел).

Регуляции дришевского типа были затем открыты на огромном количестве объектов и стадий развития: оказалось, что они буквально пронизывают весь онтогенез, проявляясь нередко и во взрослом состоянии. Из наличия дришевских регуляций следуют два основных вывода.

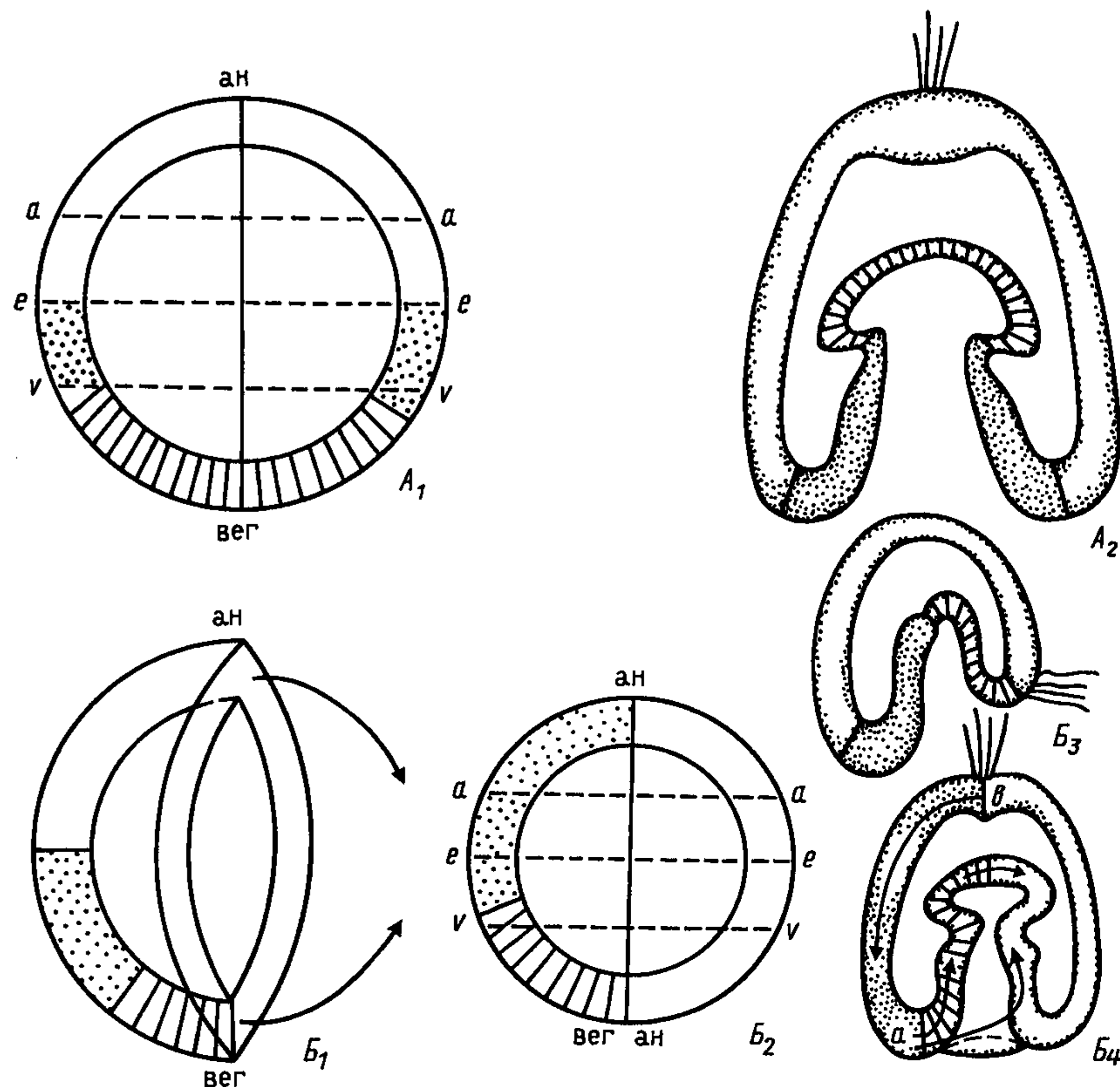


Рис. 50. Схема регуляционного процесса в меридионально разрезанной целобластуле морского ежа.

Везде светлым оставлен презумптивный эктодермальный, заштрихован презумптивный энтодермальный; заштрихован презумптивный мезодермальный материал;  $A_1, A_2$  — нормальное развитие от стадии бластулы.  $B_1, B_2, B_4$  — регуляционное развитие из половинки бластулы;  $B_3$  — гипотетический монстр, который должен был бы возникнуть из половинки бластулы в отсутствие регуляционного процесса;  $aa$  — анимальная широта;  $ee$  — экватор;  $vv$  — вегетативная широта

1. Дришевские регуляции возможны лишь при наличии по крайней мере мульти-, если не тотипотентности клеток зародыша, и могут поэтому рассматриваться как достаточный экспериментальный критерий такой мульти(тоти)потентности. Это так потому, что при дришевских регуляциях непременно изменяются проспективные значения хотя бы части материала зародыша (если не всего материала). Действительно, если часть материала зародыша дает в ходе регуляции целый организм, значит, то, что дает эта часть, выходит за пределы ее проспективного значения.

Вывод этот был прямо подтвержден и уточнен на зародышах морских ежей с помощью прижизненной маркировки эмбриональных тканей: было обнаружено, что после замыкания «полубластулы» часть презумптивного эктодермального материала «энтодермизируется», входя в состав стенки первичного кишечника (рис. 50,  $B_4$ , стрелки  $a$ ), а оставшаяся снаружи часть презумптивного энтодермального материала, напротив, «эктодермизируется» (рис. 50,  $B_4$ , стрелка  $b$ ).

2. Не только в экспериментальных условиях, но и в норме каждая часть зародыша (вплоть до клетки) «выбирает» себе проспективное значение из всего имеющегося набора потенциалов, или, иными словами, детерминирует свою судьбу. Формулировка этого замечательного закона, одного из основных в эмбриологии, принадлежит также Г. Дришу и дана им в следующих словах: «Проспективное значение каждого элемента системы есть функция его положения в целом».

Рассмотрим, почему из факта эмбриональных регуляций вытекает этот закон Дриша и как его следует понимать. Прежде всего сделаем следующее замечание общего характера. Теория познания учит нас, что любое научное высказывание имеет смысл (не является тавтологическим, т.е. бессодержательным), если ему можно противопоставить альтернативное; выбор между обоими осуществляется на основе эксперимента.

Закон Дриша удовлетворяет этому требованию. Ему можно противопоставить даже не одну разумную альтернативу: например, что проспективное значение элемента зависит не от его положения, а является функцией каких-либо внешних условий, или протекшего времени, или, более общо, внутренних свойств элемента. Наиболее полезно обсудить последнюю альтернативу как самую общую: определяется ли проспективное значение элемента зародыша действительно его положением «в целом» или же, независимо от положения, внутренними свойствами данного элемента?

Для этого снова обратимся к анализу развития зародыша морского ежа из 1/2 яйцеклетки (рис. 50), однако теперь нанесем как на нормального, так и на развивавшегося из половины яйцеклетки зародыша координатные сетки, соразмерив их с размерами зародышей. Соединив меридианами анимальный и вегетативный полюса и проведя в обоих случаях через середину зародыша экватор, мы можем связать положение любой клетки зародыша с определенным градусом дорсовентральной «долготы» и анимально-вегетативной «широты» ( $a, e, v$  на рис. 50,  $A_1, B_2$ ). Ограничимся для простоты рассмотрением только широт (нетрудно убедиться, что с долготами дело обстоит таким же образом). Тогда очевидно, что регуляция в том и заключается, что материал, расположенный в обоих случаях на одной и той же анимально-вегетативной широте, приобретает одно и то же проспективное значение: иначе полноценное пропорциональное развитие было бы невозможно (рис. 50, сравните  $A_1$  и  $B_2$ ).

С другой стороны, так же очевидно, что исходные (внутренние) проспективные значения материала, расположенного в опыте и в норме на одной и той же анимально-вегетативной широте, различны: это непосредственно следует из карты презумптивных значений. Если бы проспективные значения оставались



исходными и не изменялись бы в зависимости от положения в целом (т.е. согласно координатам), то из 1/2 яйцеклетки возник бы не полноценный зародыш, а некий половинный монстр вроде изображенного на рис. 50, Б<sub>3</sub>. Из сказанного ясно, что закон Дриша необходимо вытекает из фактов эмбриональных (дришевских) регуляций и справедлив по крайней мере для тех, как мы заметили, достаточно многочисленных видов организмов и стадий развития, которые обладают свойством эмбриональных регуляций.

Явления эмбриональных регуляций далеко не ограничиваются возможностью развития целого зародыша из 1/2, 1/4 или даже еще меньшей части яйцеклетки (рис. 51, А, В). У некоторых видов животных (например, асцидии) удавалось, напротив, слить вместе две яйцеклетки, и в результате получалась нормально построенная личинка без удвоения каких-либо зачатков (хотя и крупнее, чем в норме) (рис. 51, В, Г). Позже (с. 186) будут рассмотрены подобные опыты на зародышах млекопитающих. Другой вариант опытов по регуляциям — получение нормальных зародышей из перемешанных бластомеров. Первый опыт такого рода поставил еще сам Дриш. Он сдавливал дробящуюся яйцеклетку морского ежа таким образом, что бластомеры меняли своих соседей и, следовательно, свои положения друг относительно

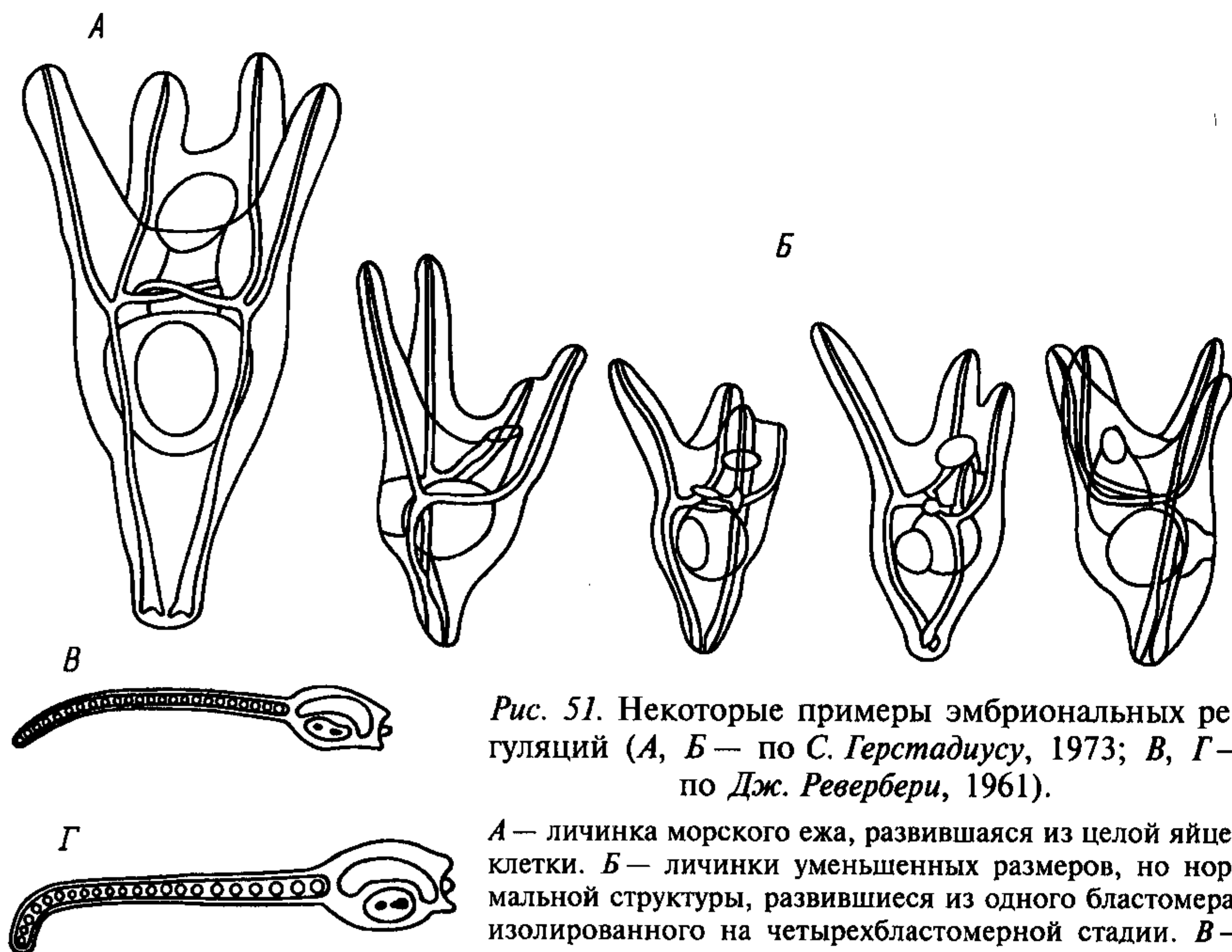


Рис. 51. Некоторые примеры эмбриональных регуляций (А, Б — по С. Герстадиусу, 1973; В, Г — по Дж. Ревербери, 1961).

А — личинка морского ежа, развившаяся из целой яйцеклетки. Б — личинки уменьшенных размеров, но нормальной структуры, развившиеся из одного бластомера, изолированного на четырехбластомерной стадии. В — нормальная личинка асцидии. Г — увеличенная в размере, но нормальная по структуре личинка, развившаяся из двух слитых вместе яйцеклеток

друга. Тем не менее возникали совершенно нормальные зародыши, так как судьбы бластомеров изменялись в точном соответствии с их положениями в новом целом. Следуя по этому пути, итальянец А. Джудиче и американцы супруги М. и Е. Спигелман получили еще более эффектные результаты. Им удалось вырастить, хотя далеко не в 100% случаев, нормальных личинок морских ежей из диссоциированных (рассыпанных) и затем беспорядочно перемешанных бластомеров, принадлежащих разным зародышам. Развитие шло при этом самыми различными, подчас совершенно необычными путями. В противоположность нормальному развитию в этих опытах почти никогда не возникали полые бластулы. Вместо них образовывались плотные клеточные скопления (морулы), которые потом подразделялись на более или менее нормальные внутренние зачатки. Иногда развитие начиналось с формирования скелета из известковых игл, на который потом «наслаивались» мягкие ткани. В этих опытах ясно проявляется уже описанная выше (с. 104) эквивифинальность, т.е. способность достигать одной и той же цели совершенно различными путями.

Хотя данные опыты и не противоречат закону Дриша, они, строго говоря, выходят за его рамки: здесь заново, из полного беспорядка, формируется само целое, которое лишь потом будет «диктовать» судьбы отдельным клеткам в соответствии с их положениями. Мы имеем дело с более обширным классом явлений, которые относятся к процессам самоорганизации. Теория этих явлений обсуждается в гл. 11.

Как бы то ни было, в своей наиболее общей формулировке закон Дриша непосредственно вытекает из фактического материала и может рассматриваться как эмпирическое обобщение. Значительно труднее оказалось ответить на вопрос о реальных механизмах, лежащих в основе такой зависимости. Сам Дриш был убежден, что открытая им закономерность отражает свойства, присущие исключительно живым системам. Он считал поэтому, что в основе его закона не могут лежать какие-либо действующие и в неорганической природе физико-химические законы. Поэтому для Дриша его закон явился основой витализма — философского мировоззрения, подчеркивающего автономность жизненных явлений и их полную противоположность явлениям неживой природы.

Витализм Дриша не нашел поддержки среди биологов и не привел к сколько-нибудь существенным научным результатам. Тем не менее у Дриша были основания для его выдвижения: в то



время, т.е. в первой половине XX в., действительно были неизвестны физико-химические факторы и закономерности, которые могли бы лежать в основе эмбриональных регуляций.

#### ДВА СПОСОБА ИСТОЛКОВАНИЯ ЗАКОНА ДРИША: «ПОЗИЦИОННАЯ ИНФОРМАЦИЯ» И МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛЯ

Закон Дриша — один из самых широких в эмбриологии по сфере своего охвата. Практически нет таких зародышей, которые хотя бы на относительно коротком начальном периоде развития не представляли собой целостные системы, способные к эмбриональным регуляциям. Выше уже упоминалось, что и в дальнейшем развитии они подразделяются на ряд более мелких, но тоже целостных подсистем.

Как же должны быть устроены такие системы? Сам Г. Дриш фактически устранился от ответа на этот вопрос, и в течение первой половины XX в. лишь немногие ученые (А.Г. Гурвич, П. Вейсс, К. Уоддингтон) занимались данной проблемой. Они создали несколько различных версий концепции *морфогенетического поля*, к которой мы обратимся ниже. Другая точка зрения, получившая в последнее время широкую известность, была выдвинута в 1969 г. английским биологом Л. Вольпертом и получила название концепции *позиционной информации (ПИ)*. Именно с нее удобно начать сравнительный обзор обоих подходов.

В основе концепции Л. Вольперта лежит очень простая и, на первый взгляд, непосредственно вытекающая из закона Дриша идея. Она состоит в том, что на определенной стадии развития, еще до видимой дифференцировки зародыша, каждая его клетка по отдельности, независимо от соседей, каким-то образом получает «информацию» о своем положении в зародыше и затем с помощью своего генетического аппарата «интерпретирует» эти «позиционную информацию» (ПИ), дифференцируясь в том или ином направлении. ПИ, по Вольперту, может задаваться концентрацией в данной точке зародыша некоторого морфогенетически активного вещества («морфогена»), или же соотношением концентраций нескольких морфогенов, или, наконец, продолжительностью действия морфогена на клетку. Морфогены распределены в пространстве зародыша неоднородно, в простейшем случае — по градиенту. Верхняя точка градиента — это «источник» морфогена, нижняя — его «сток». Источник и сток — именно те точки, относительно которых и отсчитывается ПИ.

Привлекая своей, казалось бы, простотой, концепция Л. Вольперта, однако, сразу же порождает много вопросов. Прежде всего в ней ничего не говорится о *правилах интерпретации* позиционной информации: даже если нам известна химическая природа и концентрация морфогена в данной точке зародыша (а мы, как правило, этого не знаем), то концепция Вольперта все равно не может предсказать, в какую сторону пойдет дифференцировка — это можно установить лишь экспериментально, для каждого случая в отдельности. Далее — мы уже хорошо знаем, насколько сложный и, в буквальном смысле, «извилистый» путь развития проходит каждая клетка зародыша. Понятно, что его нельзя определить одной единственной «порцией» ПИ: такие «порции» должны «подаваться» одна за другой, по определенному закону. Но об этом концепция Вольперта также ничего не говорит.

Концепция ПИ, хотя и родилась из закона Дриша, но оказалась сугубо мозаичной — «позиционная информация», согласно автору, дробится на независимые порции, вкладываемые по отдельности в каждую клетку. Это можно сравнить с бригадой строительных рабочих, каждый из которых по секрету от ос-

тальных получил собственное задание и не может от него отклониться, даже если сосед отсутствует или сделал неверное движение. Другой пример: на открытии крупных спортивных соревнований зрителям иногда вручают разноцветные флажки, цвет которых соответствует месту зрителя на трибунах согласно проданному ему билету. Затем по общей команде зрители машут флажками, и в результате получается разноцветный узор. Однако достаточно какому-либо из зрителей зазеваться, как в узоре возникнут пустоты. Нарушится узор и в том случае, если кто-нибудь из зрителей захочет поменяться местами с соседями, или вообще не придет. А если необходимо последовательно воспроизвести не один, а много узоров, то подобные ошибки многократно возрастут.

Именно с такими трудностями и сталкивается концепция Вольперта. Она опирается на немногие примеры из раннего развития организмов (преимущественно — насекомых), когда химические градиенты действительно удается обнаружить, и экспрессия генов в клеточных ядрах изменяется в зависимости от положения последних в данных градиентах (см. об этом подробнее в гл. 9). Но даже на этих объектах, как мы позднее увидим, начальные градиенты могут быть весьма изменчивыми, а последующая экспрессия генов, несмотря на это, точно локализованной. Еще труднее с позиций Вольперта объяснить классические эмбриональные регуляции, которые как раз и привели в свое время Дриша к его закону. Действительно, предположим, что мы связали точки отсчета ПИ с некоторыми материальными элементами зародыша. Однако при регуляции, например, целого зародыша морского ежа из половинки бластулы (см. рис. 50) взаимные положения всех его материальных точек некоторым образом изменяется (в результате скручивания полусферы в сферу). При регуляции из 1/4 зародыша они изменяются иначе, а при регуляции из группы рассыпанных бластомеров (к чему, как мы знаем, морские ежи наряду с другими организмами также способны) они вообще перемешаются беспорядочно.

Как мы увидим ниже (гл. 8), из беспорядочно перемешанных клеток могут возникать сложные органы (например, конечность). Любые градиенты, если даже они перед этим существовали, должны исчезнуть, т.е. должно произойти полное искажение любой перед этим установленной ПИ. Тем не менее возникают нормальные закладки.

В противоположность представлениям Л. Вольперта концепции морфогенетических полей при всем их различии рассматривают либо весь зародыш (на ранних стадиях развития), либо отдельный его участок (на более поздних стадиях) как единое целое, все компоненты которого тем или иным способом «ощущают» друг друга и координируют свое поведение. Согласно центральной идее морфогенетического поля, без взаимодействий некоторого элемента с его окружением этот элемент вообще не может «ощутить» своего положения. В соответствии с современными представлениями о коллективных взаимодействиях (см. подробности в гл. 11) концепции морфогенетических полей допускают взаимодействия не только ближние (между соседними элементами зародыша), но и дальние — между элементами, непосредственно между собой не контактирующими (отсюда и сам термин «поле»).

В таком допущении нет никакой мистики — оно может осуществляться хорошо известными физике и химии факторами. Одни из самых простых — механические напряжения. Рассмотрим в качестве примера упругий стержень или пластину, сдавливаемую с боков. В зависимости от механических и метрических свойств (модуля упругости, соотношения длины и толщины и т.п.) данное тело может образовать один или несколько (но всегда определенное число) изгибов. Ясно, что для объяснения таких деформаций нет смысла прибегать к допущениям вроде ПИ: необходимо знать законы механики и начальные условия. Конечно,



развитие организмов на много сложнее, чем в приведенном примере, хотя и эта простая механическая модель была с большим успехом применена американским ботаником П. Грином для объяснения морфогенеза цветков и соцветий (см. гл. 11). Современный английский биолог Б. Гудвин считает, что морфогенетическое поле имеет комбинированную хемо-механо-электрическую природу. Диффузионные химические градиенты тоже могут в нем присутствовать, но лишь как частный случай. При этом между различными, в том числе и удаленными точками градиента, обязательно должно осуществляться координированное взаимодействие.

Вышеупомянутые трудности концепции «позиционной информации», связанные с «точками отсчета», для морфогенетических полей не существуют: поскольку поле функционирует как целое, таких точек в нем может и не быть или же они возникают «задним числом» как следствие его активности.

В настоящее время концепции морфогенетических полей развиваются в рамках одного из самых важных направлений современной науки — теории самоорганизации (см. гл. 11). По мнению американских биологов Гилберта, Р. Рэффа и Дж. Опитца, именно «морфогенетическое поле (а не гены и не клетки) следует рассматривать как основной элемент онтогении, чьи изменения порождают эволюционные сдвиги».

Для тех читателей, кто хотел бы углубить свои представления о позиционной информации и морфогенетических полях, в конце учебника предлагаются ряд задач, из которых ближе всего к ПИ относятся задачи № 9–11 и 16.

### Регуляции путем сортировки клеток (недришевские регуляции)

Уже упоминавшийся выше немецкий эмбриолог И. Гольтфретер ставил в середине 1930-х гг. следующие опыты. Он рассыпал (диссоциировал) зародыши амфибий на отдельные клетки на стадиях гастрюлы и нейрулы и перемешивал клетки разных зародышевых листков. Через несколько десятков часов он наблюдал отмишивание разных типов клеток друг от друга, причем энтодерма располагалась в виде плотного шаровидного комка в центре клеточного агрегата, эктодерма — на поверхности, а мезодерма занимала промежуточное положение. Наблюдались и более сложные варианты, но во всех случаях происходило расслаивание на однородные клеточные скопления, причем слоистая структура агрегата примерно соответствовала расположению зародышевых листков в нормальном развитии (рис. 52).

Явления данного типа основаны не на изменениях проспективных значений клеток согласно их положениям, как при дришевских регуляциях, а, напротив, на стойком сохранении каждым типом клеток своих исходных свойств. Поэтому данные явления и следует называть недришевскими регуляциями.

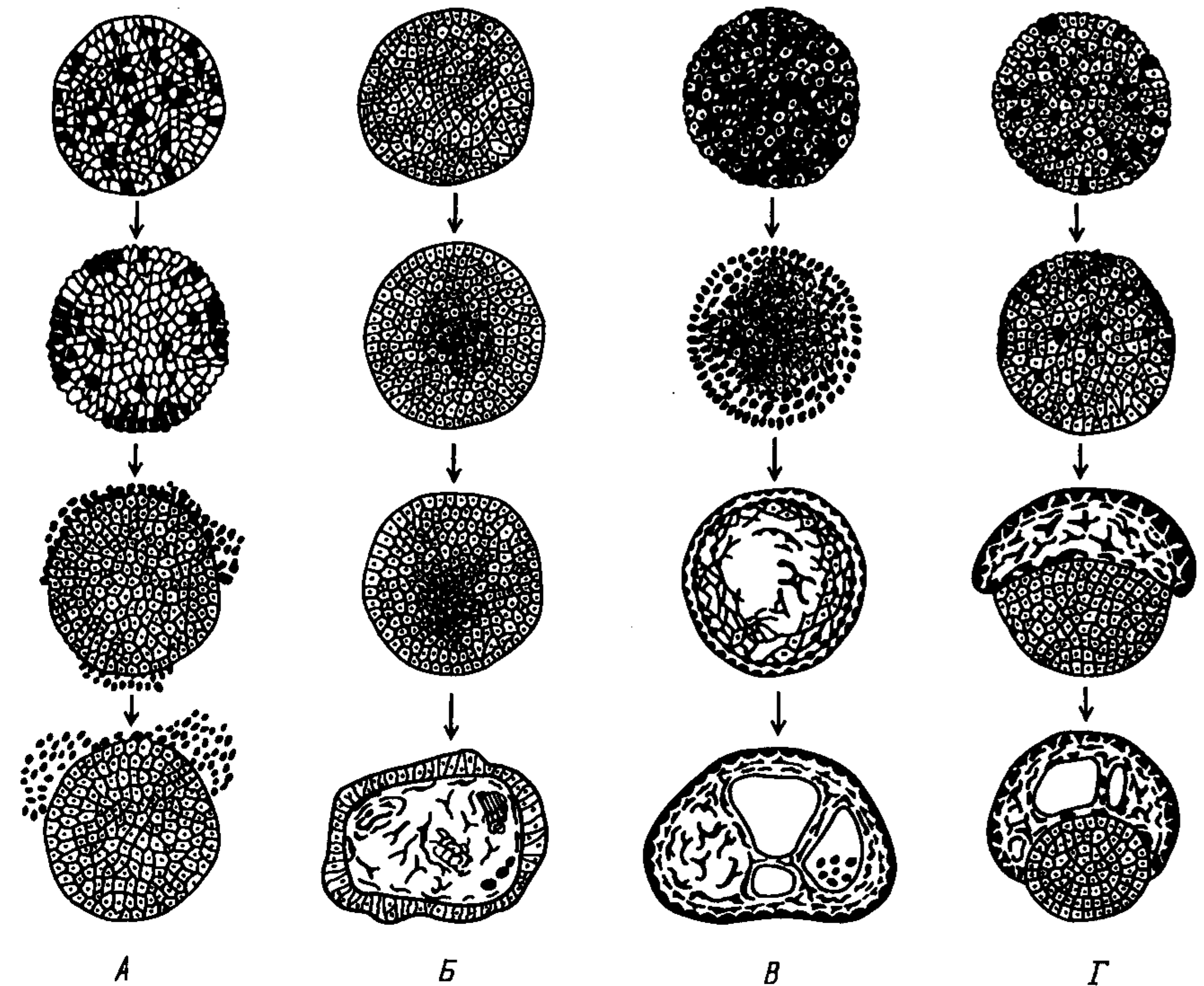


Рис. 52. Различные примеры сортировки диссоциированных и затем перемешанных эмбриональных клеток (по П. Таунсу и И. Гольтфретеру, 1955).

А — сортировка в комбинации энтодермальных (светлые) и эктодермальных (темные) клеток; Б — сортировка мезодермальных (внутри) и энтодермальных (снаружи) клеток; В — сортировка эктодермальных (они оказываются снаружи) и мезодермальных клеток (внутри агрегата); Г — сортировка эктодермальных (темные), мезодермальных и энтодермальных (светлые) клеток. Сверху вниз — последовательные стадии сортировки

Их механизмы значительно проще механизмов дришевских регуляций и аналогичны механизмам отмишивания компонентов эмульсий. В основе явлений сортировки клеток лежат беспорядочные вначале движения, в ходе которых контактирующие клетки как бы «ощупывают» друг друга и скрепляются с себе подобными, потому что такие (гомологичные) связи прочнее связей разнородных клеток (гетерологичных). Прочность гомологичных связей объясняется присутствием в надмембранных структурах клеток одного и того же типа специфических молекул клеточной адгезии, о которых более подробно говорится в гл. 8. Вместе с тем само по себе их присутствие еще не объясняет закономерной пространственной организации агрегатов, то есть их деления на внешнюю и внутреннюю «фазы» с минимальной границей



между ними. На этот счет предложены биофизические теории, выходящие за рамки нашего курса. Интересующиеся более глубоко этими вопросами могут подумать над решением задач №№ 11–14 (см. «Задачник» на с. 353–355).

У большинства многоклеточных организмов основанные на сортировке клеток недришевские регуляции в нормальном развитии существенной роли не играют: они отражают скорее резервные механизмы, вступающие в дело, когда надо обеспечить «чистоту» тканей от чужеродных клеток. Интересно, что механизмы клеточной сортировки в определенной степени нарушаются при раковых заболеваниях, что способствует инвазивному росту раковой ткани в другие ткани организма.

Существуют, однако, низшие организмы, лежащие на грани между одно- и многоклеточными, у которых регуляции недришевского типа являются основным средством дифференцировки и поддержания нормальных пропорций тела. Это усиленно изучаемые в последнее время акразиевые грибы (миксомицеты). Значительную часть своего жизненного цикла миксомицеты проходят в виде отдельных подвижных клеток (миксамеб), ползающих по субстрату. В случае истощения питательных ресурсов субстрата или при других стимулах миксамебы собираются в скопления (агрегируют). Агрегация подчиняется хемотактическим механизмам: отдельные миксамебы начинают выделять особые вещества (обычно циклическую аденозинмонофосфорную кислоту — 3'5'-цАМФ), а другие ползут вверх по градиенту концентрации цАМФ. Более подробно данный процесс рассматривается в гл. 9 в разделе о клеточных взаимодействиях. В результате агрегации возникает колбасовидное ползающее образование из нескольких тысяч склеившихся миксамеб — псевдоплазмодий. В нем начинают дифференцироваться клетки всего двух типов: так называемые предстеблевые (в передней части псевдоплазмодия) и предспоровые (в его задней части). Позже псевдоплазмодий прорастает в плодовое тело со спорами, сидящее на длинном стебельке. На этом жизненный цикл заканчивается: споры при благоприятных условиях вновь превращаются в миксамеб.

Давно установлено, что пропорция между количеством предстеблевых и предспоровых клеток сохраняется неизменной при перерезках псевдоплазмодия: он проявляет идеальные регуляционные возможности. Сначала думали, что эта регуляция проходит по дришевскому типу, т.е. клетки дифференцируются в предстеблевые и предспоровые согласно своему положению вдоль оси плазмодия. Оказалось, однако, что дело обстоит не так. Оба типа клеток возникают вначале в случайной локализации внутри псевдоплазмодия и лишь затем отмишиваются (сортируются): предстеблевые смещаются к переднему концу, предспоровые — к заднему. Установлено, что такое отмишивание, как и агрегация миксамеб, определяется градиентом концентрации цАМФ. Эта концентрация наивысшая у переднего конца плазмодия, и именно туда устремляются в первую очередь предстеблевые клетки, проявляющие наиболее активный хемотаксис. При перерезках плазмодия регулируются относительные концентрации клеток обоих типов, но, как мы убедились, дифференцировка этих клеток отнюдь не определяется их положением: напротив, их окончательное положение определяется предшествующей дифференцировкой.

Поэтому данная регуляция является типично недришевской. Она обозначается как «концентрационная» регуляция, или регуляция путем сортировки клеток. Учитывая систематическое положение миксомицетов, можно предположить, что регуляции такого типа являлись эволюционно наиболее древними, хотя и

сохранившимися, но не имеющими большого онтогенетического значения у высших животных. Регуляции же дришевского типа возникли в ходе эволюции позже. Необходимой предпосылкой к их возникновению было появление крупных яйцеклеток и эпителизованных зародышевых листков, клетки которых не способны в нормальных условиях к перемешиванию и должны поэтому в ходе развития подчиняться занятому ими положению.

### Эмбриональная индукция: основные эксперименты

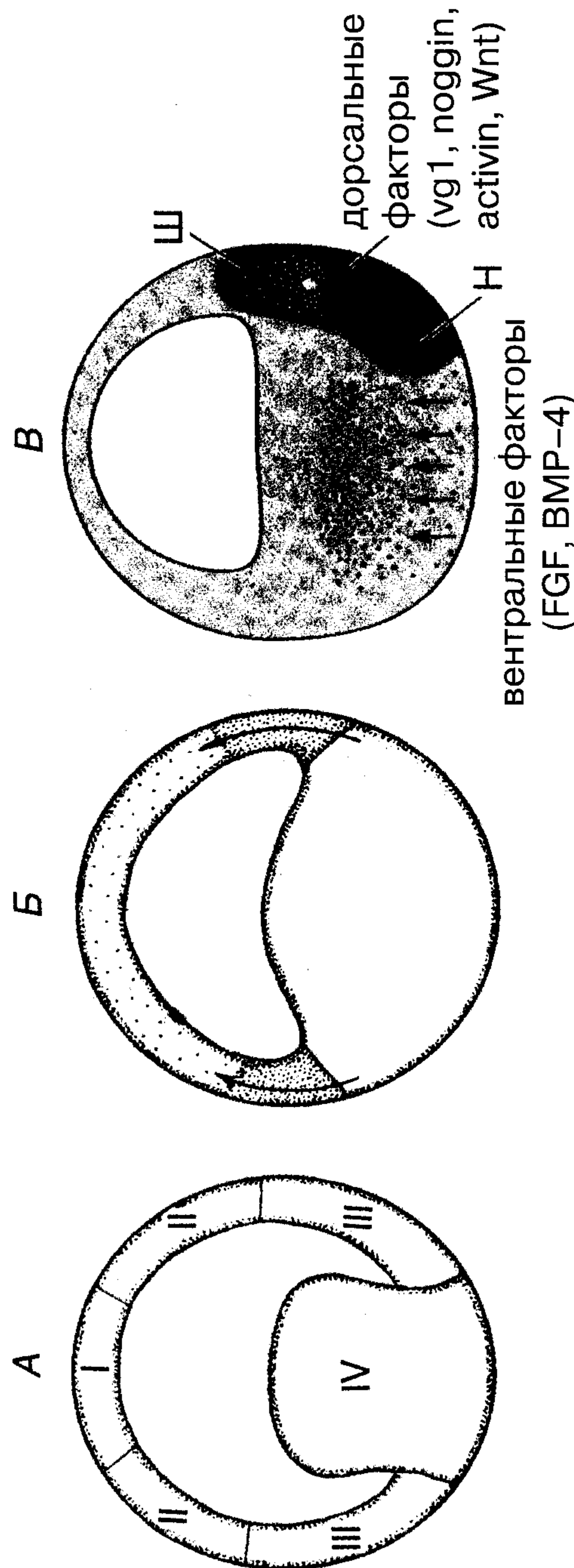
Наряду с универсальными и, по всей видимости, малоспецифичными факторами, обеспечивающими целостное развитие, в ряде случаев, особенно у зародышей позвоночных животных, отдельные эмбриональные зачатки могут воздействовать друг на друга и более специфическим образом. Такое воздействие одной части зародыша (индуктора) на другую, реагирующую часть, в результате которого последняя изменяет направление своего морфогенеза и дифференцировки, называют *эмбриональной индукцией*.

Обычно (по причинам исторического характера) под индукционными взаимодействиями понимают взаимодействия достаточно крупных частей зародыша, которые можно отделить друг от друга или сростить микрохирургическими методами. Позже, уже после открытия ряда индукционных процессов, были изучены разнообразные взаимодействия между отдельными клетками зародыша: без таких взаимодействий не обходится практически ни один шаг развития. Хотя в принципе межклеточные и индукционные взаимодействия неразделимы (последние совершаются на основе первых), для нас будет удобным рассмотреть в этой главе только классические индукционные процессы, а к межклеточным взаимодействиям обратиться позже (гл. 8).

Основные опыты по эмбриональной индукции ставились на зародышах амфибий. В данном разделе мы рассмотрим именно эти классические эксперименты, следуя от более ранних стадий развития зародышей к более поздним.

Первая по времени развития индукция протекает на стадиях средней — поздней бластулы. Она была исследована в 1950-е годы голландским эмбриологом П. Ньюкупом, поэтому ее часто называют ньюкуповской. П. Ньюкуп поставил своей целью выяснить, как определенные участки зародыша становятся мезодермой. Известно, что в ходе нормального развития у зародышей тритона мезодермой ставится зона, расположенная непосредственно анимальнее энтодермы (а именно зона III на рис. 53, А). Приобретает ли она





эти свои свойства автономно или же под влиянием энтодермы (зона IV)? Чтобы проверить такое предположение, Ньюкуп удалял зону III и сращивал с энтодермой более анимальную зону II, из которой в норме образуется только эктодерма. Тем не менее и у таких «укороченных» в меридиальном направлении зародышей (см. рис. 52, Б) из прилежащих к энтодерме участков крыши возникла мезодерма. Более того, путем поворотов энтодермы относительно крыши бластулы вокруг вертикальной оси Ньюкуп показал, что индукционное действие энтодермы обладает дорсовентральной специфичностью: дорсальная энтодерма индуцирует дорсальную же (осевую) мезодерму, а вентральная энтодерма — вентральную мезодерму (боковую пластинку и ее производные).

Рис. 53. Ньюкуповская индукция.

А — схема деления бластулы тритона на зоны (см. текст). Б — «укороченные» в анимально-вегетативном направлении зародыши, у которых удалена зона III, а зона IV сращена с зоной II. Стрелки показывают направление ньукуповской индукции. В — взаимное расположение ньукуповского (Н) и шпемановского (Ш) индукционных центров. Показана локализация вентральных и дорсальных факторов, участвующих в последовательных этапах эмбриональной индукции (см. с. 158–160) (А, Б — по Л. Саксену, С. Тойвонену, 1963; В — по С. Джилберту, 1997)

Следующий по времени развития этап индукционных процессов был открыт прежде всех вышеописанных и в свое время считался самым ранним для зародышей позвоночных, поэтому за ним закрепилось наименование *первичная эмбриональная индукция*. Менять это название нецелесообразно, но надо помнить, что данный этап индукции не самый ранний и базируется на прошедшей перед этим индукции мезодермы. Первичная эмбриональная индукция была открыта немецким эмбриологом Г. Шпеманом и его ученицей Г. Мангольд в 1921 г. и часто называется шпемановской. Она состоит в индукции нейральной ткани из эмбриональной эктодермы под действием подстилающей хордомезодермы. Открытию этого явления предшествовало длительное исследование Шпеманом свойств материала хордомезодермы и его расположения в зародыше. На основе этих исследований Шпеман пришел к выводу, что расположение хордомезодермы под презумптивной нервной пластинкой — не случайность, а отражение индукционных связей между ними. Для проверки этого предположения надо было привести развивающийся из материала серого серпа зачаток, т.е. хордомезодерму, в контакт с таким материалом, из которого нервная система в норме никогда не развивается, например с эктодермой вентральной стороны тела. Поэтому следовало осуществить пересадку зачатка хордомезодермы в вентральную область зародыша. Но надо было исключить возможность случайного занесения вместе с хордомезодермой участка презумптивного материала нервной системы. Между тем это нелегко сделать, потому что на карте презумптивных зачатков (см. рис. 40, с. 124) материал нервной системы непосредственно прилежит к материалу хордомезодермы, и никакой разграничительной линии между ними на живом зародыше, конечно, нет.

Чтобы отвести возможные возражения, Г. Шпеман применил метод *гетеропластики*. Он взял участок хордомезодермы от зародыша гребенчатого тритона, ткани которого были лишены пигмента, и пересадила (трансплантировал) его под брюшную эктодерму зародыша обыкновенного тритона с пигментированными тканями. После окончания опыта по распределению пигментированных и непигментированных клеток на срезах ткани можно было разобраться, какие возникли из тканей хозяина. Этот замечательный опыт, может быть, самый знаменитый в истории эмбриологии, был опубликован Г. Шпеманом и его ученицей Г. Мангольд в 1924 г. Дорсальная губа бластопора была вырезана из зародыша гребенчатого тритона на стадии ранней гаструлы и пересажена на брюшную сторону зародыша обыкновенного тритона приблизительно той же стадии развития (рис. 54, А).



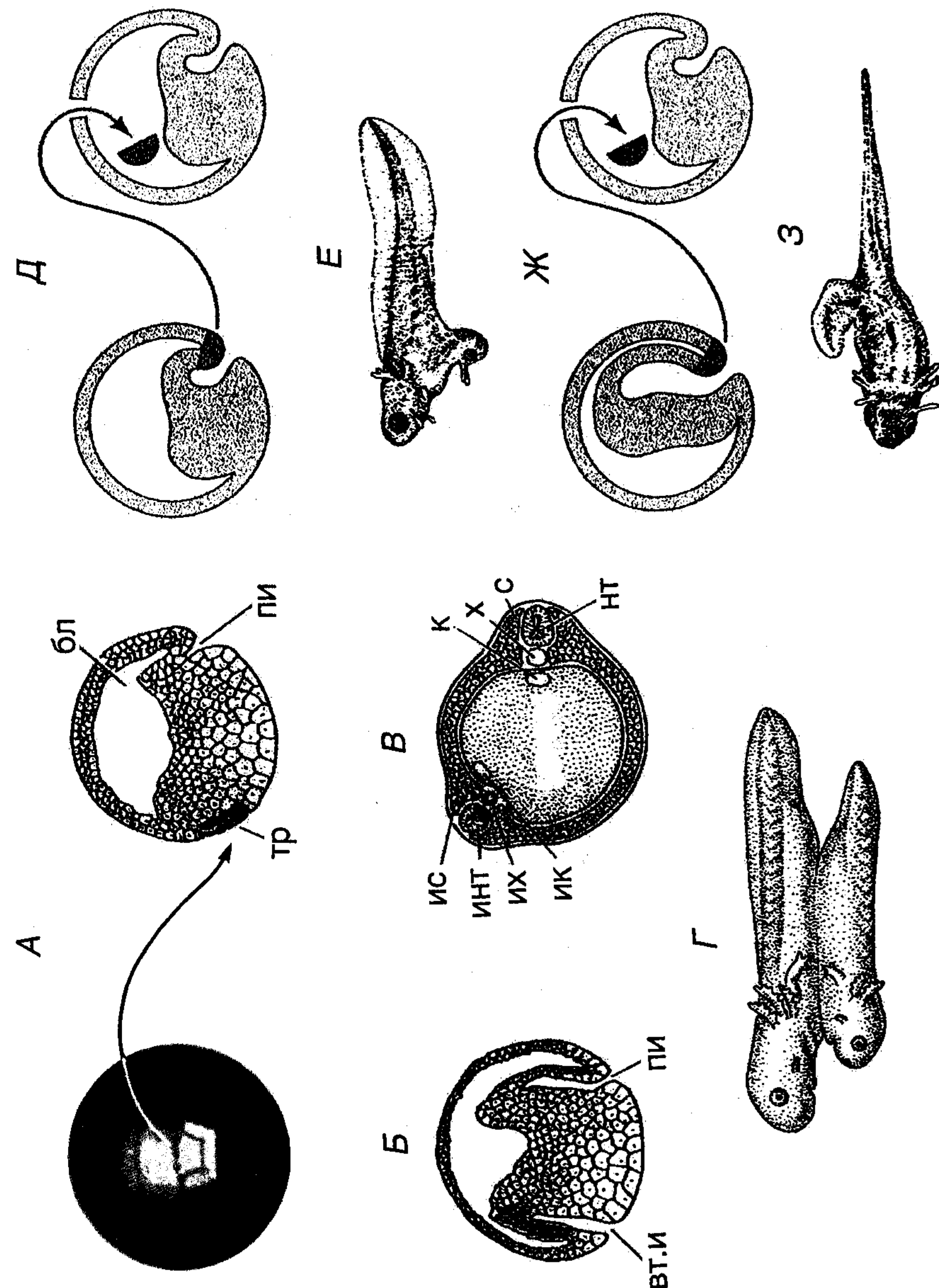
Примерно через сутки на брюшной стороне зародыша-хозяина развились отчетливые осевые структуры: нервная трубка, сомиты, хорда, зачатки эмбриональных почек (рис. 54, В, Г). Изменилась даже прилежащая энтодерма: в ней появилась полость кишечника. Анализ материала, вошедшего в состав всех этих структур, показал, что большинство из них — почти вся нервная трубка и значительная часть мезодермы — возникли из клеток зародыша-хозяина. Таким образом, произошла настоящая *индукция* — глубокое изменение свойств местной ткани, которая в норме дала бы только покровную эктодерму и, может быть, некоторое количество мезенхимных клеток. Сама же пересаженная хордомезодерма, которую мы теперь вправе называть *индуктором*, образовала, как и следовало ожидать, хорду, часть мезодермы, а также небольшой участок нервной трубки. В результате индукции на брюшной стороне зародыша-хозяина развился целый дополнительный зародыш (рис. 54, Г).

Дальнейшие исследования Г. Шпемана и его сотрудников показали, что индукционные свойства дорсальной губы бластопора, взятой от ранней и от поздней гаструлы, различны. Губа, взятая от ранней гаструлы, индуцирует преимущественно головные структуры (рис. 54, Д, Е), а губа от поздней гаструлы — туловищные и хвостовые отделы тела (рис. 54, Ж, З). Эти данные соответствуют топографии нормального развития, поскольку в ходе гаструляции материал губы бластопора ранней гаструлы вворачивается глубже всего и подстилает именно структуры головного мозга, а материал губы поздней гаструлы подстилает спинномозговые структуры. Таким образом, различают головной и туловищный индукторы. Как показал японский эмбриолог Т. Ямада, специфичность их действия в большой степени зависит от тех морфогенетических движений, в которые они вовлекаются. Для туловищного индуктора в норме характерны движения конвергентной интеркаляции клеток, тогда как в головном индукторе они отсутствуют. Оказалось, что если вовлечь головной индуктор

Рис. 54. Шпемановская (первичная) индукция (по Л. Саксену, С. Тойвонену, 1963).

А — опыт по пересадке (изогнутая стрелка) дорсальной губы бластопора на вентральную сторону зародыша-реципиента (тр — трансплантированный участок). Б — возникновение вторичного очага инвагинации (вт.и) на вентральной стороне зародыша-реципиента, напротив очага первичной (нормальной) инвагинации (пи). В, Г — зародыш-реципиент с индуцированным зародышем на вентральной стороне: В — поперечный разрез, Г — общий вид. Д — опыт по трансплантации дорсальной губы бластопора ранней гаструлы, Е — результат: индукция головных структур. Ж — опыт по трансплантации дорсальной губы бластопора поздней гаструлы, З — результат: индукция хвостовых структур. Другие обозначения блц — бластоцель; к — полость кишечника; ит — нервная трубка; с — сомит; х — хорда; относящиеся к нормальному комплексу осевых органов: ик, инт, ис, их — те же закладки, возникшие на вентральной стороне под действием первичного индуктора

в движения конвергентной интеркаляции, то он проявит свойства туловищного индуктора, а если последний не будет вовлечен в эти движения, то его индукционные свойства сдвинутся в «головную» сторону. Таким образом, между первичной индукцией и морфогенезом имеются обратные связи.





### Эмбриональные индукции в раннем развитии амфибий как каскад активации генов

Уже вскоре после описанных выше опытов Г. Шпемана и Г. Мангольд было обнаружено, что индукционные эффекты порождаются не только живыми, но и убитыми тканями индуктора. Это привело к мысли о химическом механизме его действия. Начались поиски «волшебного камня» эмбриологии — специфических веществ, которые могли бы оказать индукционное действие. Эти поиски, длившиеся почти «вслепую» около 60 лет, привели к своеобразным результатам: оказалось, что веществ, вызывающих эффекты, более или менее сходные с естественными индукторами, удивительно много. К ним относились, например, вытяжки из костного мозга и печени взрослых животных, ряд веществ растительного происхождения, жирные кислоты, хлористый литий и ряд других. Эти данные были интересны как указатели удивительной пластичности эмбриональных тканей, их способности реагировать на самые различные воздействия, но они мало могли дать для понимания тех процессов, которые реально разыгрываются в раннем развитии зародышей.

Новый этап исследований молекулярных механизмов эмбриональной индукции начался примерно 20 лет назад, когда благодаря прогрессу молекулярной биологии оказалось возможным связать индукционные процессы, как и вообще клеточную дифференцировку, с активацией (экспрессией) или подавлением (репрессией) работы определенных участков генома, ответственных за синтез специфических белков. Некоторые из вновь синтезированных белков могут регулировать работу других генов; таким образом, в развитии формируются целые каскады генов, активирующих или репрессирующих друг друга. Оказалось, что процессы эмбриональной индукции и представляют собой такой каскад, последовательными этапами которого (а не изолированными друг от друга явлениями) являются ньюкуповская и шпемановская индукции. Более того, по современным данным, материальные основы для последующих индукционных процессов закладываются еще в оогенезе, и непременной составной частью индукционного каскада является описанный выше (см. гл. 3) поворот оплодотворения.

В процессе роста ооцита амфибий поблизости от его вегетативного полюса синтезируется большое количество белков, впоследствии участвующих в индукционных процессах. Упомянем из них гликопротеины семейства Wnt-1 и обширный комплекс,

состоящий примерно из 30 белков, объединяемых в надсемейство TGF- $\beta$  (от англ. tumor growth factors — факторы роста опухолей; у взрослых организмов эти белки стимулируют рост раковых опухолей). Эти белки закодированы молекулами мРНК, которые были синтезированы еще в оогенезе на хромосомах типа ламповых щеток. Относящиеся к этому надсемейству белки, в частности Vg1, вызывают ньюкуповскую индукцию мезодермы. В той же области яйцеклетки в период оогенеза синтезируется и уже известный нам фосфопротеин dishevelled, который, как мы знаем, перемещается на будущую дорсальную сторону зародыша в ходе поворота оплодотворения.

Другой важный участник индукционного каскада — белок  $\beta$ -катенин, который исходно распределен в цитоплазме зиготы более или менее равномерно. Вскоре после оплодотворения он подвергается ферментативному расщеплению, однако на дорсальной стороне зародыша активность расщепляющего фермента подавлена активностью белка dishevelled. Поэтому на дорсальной стороне  $\beta$ -катенин сохраняется и по мере делений дробления перемещается в клеточные ядра бластомеров. Будучи стабильно аккумулярованным в ядрах,  $\beta$ -катенин становится одним из факторов ньюкуповской индукции. Эта его роль связана с тем, что  $\beta$ -катенин (во взаимодействии с Vg1 и другими факторами) участвует в ньюкуповской индукции. Роль  $\beta$ -катенина состоит в том, что он связывается с определенными участками генома (так называемыми промоторами), активируя другие гены. К их числу относится, например, ген *nodal*, который у зародышей всех позвоночных активен в мезодерме только *левой* стороны тела. Таким образом, он определяет лево-правую асимметрию. Другой важный ген, активируемый  $\beta$ -катенином, называется *siamosis*. Продукты его активности, взаимодействуя с белками надсемейства TGF- $\beta$ , активируют еще один ядерный белок — *goosecoid*. Он содержится в ядрах клеток шпемановского индукционного центра. Как и  $\beta$ -катенин, *goosecoid* активирует работу других генов (является регуляторным белком). Мишень его действия — гены, кодирующие ряд белков, секретируемых клетками шпемановского центра в межклеточное пространство. Это, в частности, белки *chordin* и *noggin*. Они и являются непосредственными факторами шпемановской индукции.

Чтобы понять механизм их действия, необходимо упомянуть о белках семейства BMP (от английских слов bone morphogenetic proteins — морфогенетические белки, получаемые из костного мозга), также входящих в надсемейство TGF- $\beta$ . Их концентрация



наивысшая на вентральной стороне зародыша. Они секретируются в межклеточное пространство и, связываясь с мембранными рецепторами эмбриональных клеток, «запрещают» им дифференцироваться в нервную ткань и другие производные осевых зачатков, «разрешая» развитие только в сторону покровной эктодермы. Чтобы нейральная дифференцировка все же состоялась, BMP должны быть либо удалены из межклеточного пространства, либо связаны в такой комплекс, который не может взаимодействовать с мембранными рецепторами клеток-мишеней.

Первое возможно при искусственном разрушении межклеточных контактов или при длительной культивации небольших кусочков эмбриональной ткани вне зародыша. Действительно, еще в начальный период изучения индукционных явлений был обнаружен эффект «самонейрализации» культивированных вне зародыша участков покровной эктодермы — возникновение в них островков нейральной ткани без всякого воздействия индуктора. Тогда это вызвало немалое смущение, потому что противоречило взглядам Г. Шпемана на необходимость индуктора для возникновения нейральных производных. Ситуация разъяснилась лишь в самое последнее время, когда выяснилось, что функция белков *chordin* и *noggin* как раз и состоит в том, чтобы связывать молекулы BMP в межклеточном пространстве, препятствуя их связыванию с мембранными рецепторами клеток. Это открытие привело к существенному пересмотру традиционных представлений о шпемановской индукции. Если раньше считали, что «базисным» путем дифференцировки эмбриональных клеток, который не требует никаких индукционных воздействий, является их развитие в покровную эктодерму, то теперь таким направлением оказывается дифференцировка в сторону нейральных производных. Ее иногда называют «индукция по умолчанию» (англ. «default induction»), поскольку данная дифференцировка нуждается лишь в блокировании BMP, и именно такое блокирование осуществляется шпемановскими индукторами.

Подразделение нервной системы на отделы также осуществляется путем «индукции по умолчанию». Оказалось, что если не препятствовать связыванию белков группы Wnt с клетками презумптивной нейральной эктодермы, то вся нервная пластинка развивается в спинной мозг. Для формирования головного мозга необходимо связать факторы Wnt в межклеточном пространстве, что и осуществляется головными индукторами — белками *Sox2* и *Dickkopf*, секретируемыми прехордальной пластинкой. Если такое связывание произошло, то в области будущего головного мозга

активируется ген OTX-2. Однако у всех позвоночных (кроме ланцетника) на последующих стадиях развития (ранняя — средняя нейрула) активность этого гена в большей части закладки головного мозга также блокируется, позволяя активироваться там «гену переднего конца» — *anf*. Только тогда осуществляется полноценное развитие переднего мозга.

Явления «индукции по умолчанию» представляют большой теоретический интерес. В частности, они заставляют существенно пересмотреть понятие компетенции эмбрионального материала, обсуждаемое в следующем разделе.

### Понятие компетенции эмбриональной ткани

Еще в самом начале исследований по первичной эмбриональной индукции было обнаружено, что способность реагирующей ткани (презумптивной покровной эктодермы) отвечать на действие индуктора зависит от ее возраста. Индукция лучше всего выражена, если реагирующая ткань взята от зародыша на стадии ранней гастролы, а к стадии поздней гастролы она уже почти нацело исчезает. Свойство эмбриональных тканей отвечать на действие индуктора было названо *компетенцией*.

Вначале предполагалось, что компетенция — не более чем пассивное восприятие эмбриональной тканью сигналов, исходящих от индукторов, которые и содержат в себе всю «информацию» для дальнейшего развития. Однако оказалось, что сами по себе реагирующие ткани обладают замечательной способностью «отбирать» или видоизменять (модулировать) поступающие к ним сигналы. Впервые это было продемонстрировано одним из самых красивых опытов в истории эмбриологии, который был поставлен Г. Шпеманом и его сотрудником Шоттэ. Хотя этот опыт относится к несколько более поздней стадии развития, нежели та, на которой протекает шпемановская индукция, его уместно обсудить именно сейчас.

Данный опыт был посвящен изучению индукционных воздействий, необходимых для образования ротовых структур у бесхвостых и хвостатых амфибий. В этих двух классах амфибий ротовые структуры имеют различное строение: у бесхвостых (лягушка) они представлены несколькими рядами роговых зубчиков, а у хвостатых (тритон) роговые зубчики отсутствуют, зато имеются особые нитевидные выросты — балансеры. Прежде всего исследователи установили, что каждый из этих типов структур может возникнуть из любого участка вентральной эктодермы зародыша,



если этот участок будет пересажен в ротовую область. Значит, там присутствует индуктор (стенка эмбриональной глотки), которая и побуждает накрывающую ее ткань развиваться в ротовые структуры.

А что будет, если участок вентральной эктодермы лягушки пересадить в ротовую область тритона и обратно? Как участок ткани воспримет действие чужеродного индуктора? Останется ли он к нему «глухим» или «послушно» подчинится сигналу построить чужеродные структуры? Результат оказался третьим. Ткань восприняла сигнал от чужеродного индуктора, но «прочитала» его по-своему: участок эктодермы лягушки под действием индуктора тритона построил ротовые органы лягушки, и наоборот. Этот опыт впервые наглядно показал, что эмбриональная ткань не слепо воспринимает сигнал от индуктора, но способна его «интерпретировать». Понятие «компетенции» должно включать в себя такую способность.

Позже мы познакомимся с другими примерами такого же рода (из которых особенно примечателен факт индукции конечности слуховым пузырьком — см. с. 233), а сейчас вернемся к «индукции по умолчанию». Данный тип индукции свидетельствует о том, что в компетентных клетках уже присутствуют молекулярные и надмолекулярные структуры, способные осуществить сложные сигнальные каскады, необходимые, например, для нейтрализации. Внешние индукторы действуют в данном случае как пусковые механизмы (триггеры), запускающие уже практически готовую сигнальную систему.

Поэтому проблема компетенции эмбриональных клеток, если понимать под ней готовность клетки ответить определенной дифференцировкой на действие индуктора, становится в настоящее время едва ли не основной во всем разделе биологии развития, посвященном проблеме индукционных взаимодействий.

### **Чем определяется морфологическая организация и дифференцировка индуцированных зачатков?**

Как известно, при нормальном развитии внутренняя структура и взаимное расположение осевых зачатков характеризуются высокой точностью — ведь они определяют весь план строения позвоночного животного. Между тем при действии искусственных индукторов на изолированные из зародыша участки эктодермы ранней гастролы (именно с помощью таких опытов про-

веряется, как правило, индуцирующее действие тех или иных факторов) возникающие осевые зачатки далеко не всегда имеют правильную структуру и типичное взаимное расположение. Значит, успешная индукция далеко не всегда гарантирует нормальную морфологическую организацию индуцированных зачатков. Для описания этого факта английский эмбриолог К. Уоддингтон предложил различать два процесса: *эвокацию* (от лат. *evocare* — пробуждать) и *индивидуацию* — образование пространственного порядка. Индукторы, по Уоддингтону, сами по себе осуществляют только эвокацию, а индивидуация осуществляется другими факторами. Каковы они? На этот счет существуют различные точки зрения.

Первая из них близка к концепции позиционной информации. Согласно этой точке зрения, пространственный порядок в расположении осевых зачатков определяется *градиентами концентрации* индукционных факторов. Например, концентрация таких факторов шпемановской индукции, как *chordin* и *poggin*, наивысшая в области дорсальной губы бластопора, а концентрация белков *BMP* и *Xwnt-8*, напротив, самая высокая на противоположной, вентральной стороне зародыша. Концентрация большинства факторов, относящихся к надсемейству *TGF-β*, наивысшая вблизи вегетативного полюса. Пересекаясь между собой, градиенты этих факторов могут создать некоторую систему координат, каждая точка которой характеризовалась бы определенным соотношением концентраций различных индукционно активных веществ. Тогда можно предположить, что именно это соотношение и будет определять, какой из осевых зачатков возникнет в каждой области.

Известны экспериментальные данные, которые подтверждают такую точку зрения. Например, задавая различные соотношения концентраций факторов *BMP* и *poggin*, можно получить разный набор дифференцировок, причем чем ниже будет данное соотношение, тем сильнее будут преобладать дорсальные осевые структуры над вентральными. Японский исследователь Асашима, помещая разные количества клеток зародышей со стадии бластулы в растворы активина (белка из группы *TGF-β*), наблюдал (в зависимости от концентрации активина) образование хорды, сердца, мышц и другие закладки. Используя другие вещества (в частности, ретиноевую кислоту, см. с. 213, 268), он получал даже зачатки глаз и органов слуха. Эти данные очень интересны и могут быть использованы в биотехнологии. Надо, однако,

отметить, что использованные концентрации активина были значительно выше, чем при нормальном развитии, и вообще набор использованных факторов отличался от тех, что действуют в норме. Кроме того, направление и сама возможность дифференцировок сильно зависели от количества клеток («эффект коммутальности» — см. об этом также с. 270). Следовательно, связи между концентрацией индуцирующих факторов и направлением клеточной дифференцировки далеко не однозначны. Как и в случаях «индукции по умолчанию», в опытах Асахимы химические воздействия носят скорее всего дестабилизирующий характер, выводя клетки из исходного недифференцированного состояния. А к какому окончательному состоянию они придут — это в большей степени зависит от их взаимодействий, геометрии клеточных групп, их движений, механических напряжений и т.д. Иными словами, дифференцировка клеток определяет надежность и порядок клеточных дифференцировок. Мы еще вернемся к обсуждению этих вопросов.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Михайлов А.Т. Эмбриональные индукторы. — М.: Наука, 1988.  
 Саксен Л., Тойвонен С. Первичная эмбриональная индукция. — М.: Изд-во ИЛ, 1963.  
 Светлов П.Г. Физиология (механика) развития: В 2 т. — Л.: Наука, 1978.

## ОБЗОР РАННЕГО РАЗВИТИЯ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ ПОЗВОНОЧНЫХ

Основные черты развития ланцетника. — Особенности развития круглоротых. — Развитие костистых рыб и некоторых амфибий. — Общие признаки развития амниот. — Дробление и строение бластодиска зародышей птиц. — Ранние стадии развития птиц. — Образование туловищных складок, развитие кишечника и сердца зародышей птиц. — Развитие зародышевых оболочек и аллантоиса. — Развитие рептилий. — Развитие низших млекопитающих. — Раннее развитие высших млекопитающих. — Имплантация и типы плацент. — Гормональная регуляция половых циклов млекопитающих. — Первичная эмбриональная индукция в различных классах позвоночных животных. — «Узел сходства» в развитии позвоночных животных

Данный обзор целесообразно начать с краткого рассмотрения развития ланцетника — животного, относящегося к подтипу Бесчерепные (Acrania) типа Хордовые, т.е. формально не являющегося даже позвоночным животным. Однако начиная с классических работ А.О. Ковалевского, выполненных в 60-х гг. XIX в., стало ясно, что развитие ланцетника может рассматриваться как переходное между типом развития вышестоящих позвоночных и их возможных эволюционных предков — иглокожих и полухордовых.

### Основные черты развития ланцетника

Ланцетники откладывают мелкие (100–120 мкм) яйца, содержащие сравнительно мало желтка. Дробление полное и приблизительно радиальное, но заметно неравномерное: анимальные бластомеры меньше вегетативных, а задние — меньше передних (рис. 55, А). В результате дробления образуется целобластула. Ее полость (бластоцель) постепенно увеличивается в результате набухания содержащегося в ней студенистого вещества. Бластула вскоре приобретает неправильную грушевидную форму с плоским дном, сложенным из столбчатых клеток, и боковыми стенками неодинаковой кривизны (рис. 55, Б). Из более уплощенной боковой стенки формируется энтодерма, а из противоположной — мезодерма. Напротив энтодермы располагается область будущей хорды. Все эти области погружаются в глубь зародыша в результате типичной инвагинационной гастрюляции. Остающиеся на



поверхности ткани дают впоследствии эктодерму. В начале и на всех последующих стадиях гаструляции зачатки энтодермы, мезодермы, хорды, нейроэктодермы и покровной эктодермы обла-

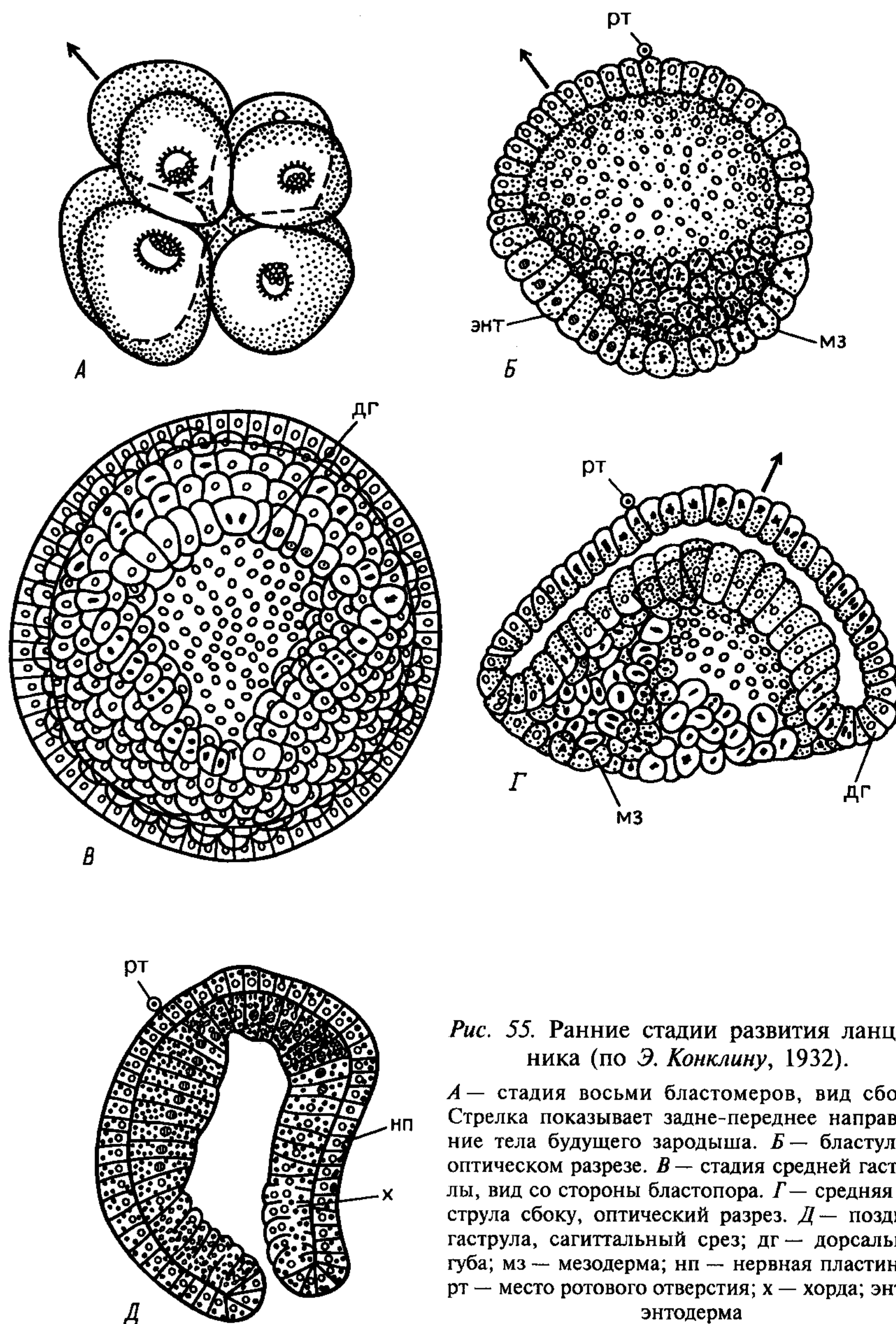


Рис. 55. Ранние стадии развития ланцетника (по Э. Конклину, 1932).

А — стадия восьми бластомеров, вид сбоку. Стрелка показывает задне-переднее направление тела будущего зародыша. Б — бластула в оптическом разрезе. В — стадия средней гаструлы, вид со стороны бластопора. Г — средняя гаструла сбоку, оптический разрез. Д — поздняя гаструла, сагиттальный срез; дг — дорсальная губа; мз — мезодерма; нп — нервная пластинка; рт — место ротового отверстия; х — хорда; энт — энтодерма

дают точно таким же взаимным расположением, как и в зародышах амфибий (рис. 56, В сравните с рис. 40, Б) и, как мы позже увидим, всех прочих позвоночных.

В результате гаструляции бластоцель полностью вытесняется, бластопор сужается и оказывается на заднем конце тела (где впоследствии превращается в анальное отверстие), а весь зародыш вытягивается в передне-заднем направлении (рис. 56, Г, Д). Наиболее важные последующие процессы развития зародыша удобно проследить на поперечных срезах (рис. 56, А-Г).

На дорсальной стороне зародыша происходит обособление нервной пластинки, состоящей из столбчатой эктодермы (рис. 56, А-В), от покровной эктодермы. Нервная пластинка скручивается сначала в желоб, а затем в почти замкнутую трубку с узким

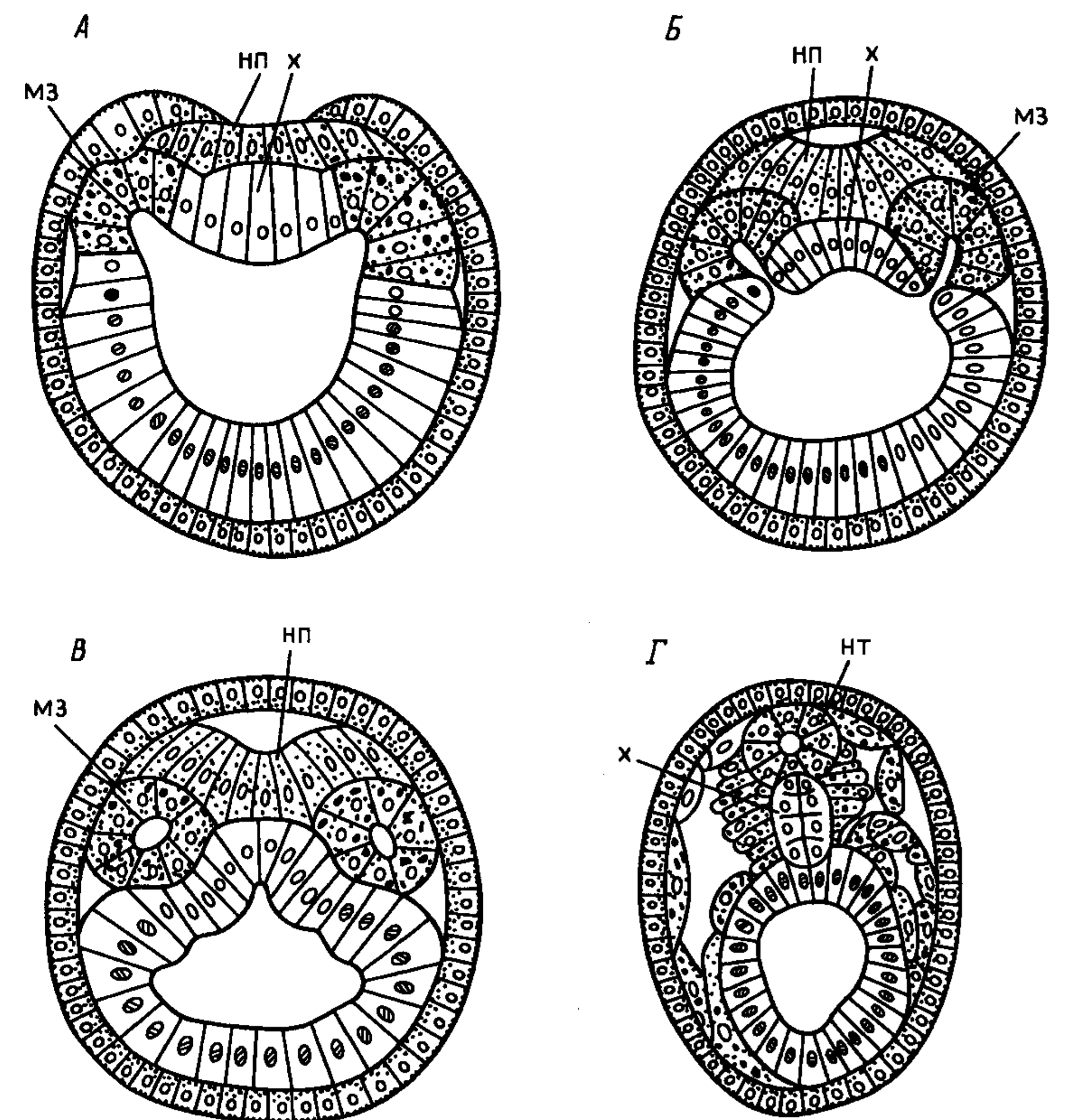


Рис. 56. Последовательные стадии (А-Г) обособления осевых органов у ланцетника. Поперечные срезы (по Э. Конклину, 1932).

мз — мезодерма; нп — нервная пластинка; нт — нервная трубка; х — закладка хорды



просветом (рис. 56, Г). Одновременно обособляются зачатки, входящие в состав стенки первичной кишки (гастроцеля). Наиболее дорсальный участок преобразуется в хордальный тяж (рис. 56), а окаймляющие его с боков продольные складки отшнуровываются в виде желобков — зачатков целомической мезодермы (рис. 56). Эти желобки подразделяются затем на серию парных сегментов — сомитов, внутри которых находятся отделы целомической полости. Впоследствии из каждого сомита выделяются примыкающий к хорде миотом (зачаток поперечно-полосатой мускулатуры) и расположенная более вентрально тонкостенная выстилка — висцеральный листок, примыкающий к кишечнику, а также париетальный листок, примыкающий к покровной эктодерме. Кроме продольных желобков от переднего конца первичного кишечника последовательно отчленяются еще две пары целомических мешков. Таким образом, в развитии ланцетника имеется стадия, характеризующаяся наличием трех пар сегментов и свидетельствующая о несомненном эволюционном родстве ланцетника с трехсегментными личинками полухордовых и иглокожих. Особенно же важно то, что у ланцетника ярко выражен энтероцельный способ образования целома — его отшнуровка от первичного кишечника, или архентерона. Как мы уже знаем, этот способ является исходным для всех вторичноротых животных, но почти ни у кого из вышестоящих позвоночных (за исключением круглоротых) с такой ясностью не представлен.

Таким образом, в развитии ланцетника, с одной стороны, ясно представлены черты типичных позвоночных (характерное расположение зачатков при гастрюляции, формирование хорды из дорсальной стенки первичной кишки и нервной пластинки из дорсальной эктодермы), с другой — черты беспозвоночных вторичноротых животных (целобластула, инвагинационная гастрюляция, энтероцельная закладка целома, трехсегментная стадия).

### Особенности развития круглоротых

Многие черты развития круглоротых являются переходными между типом развития ланцетника и вышестоящих позвоночных, например осетровых рыб или амфибий. Так, в яйцеклетках миног желток распределен неравномерно, с преобладанием в вегетативном полушарии, и наблюдается полное неравномерное дробление, сходное с таковым амфибий. Как и у амфибий, стенки бластулы миног многослойные, а вегетативное дно сложено из боль-

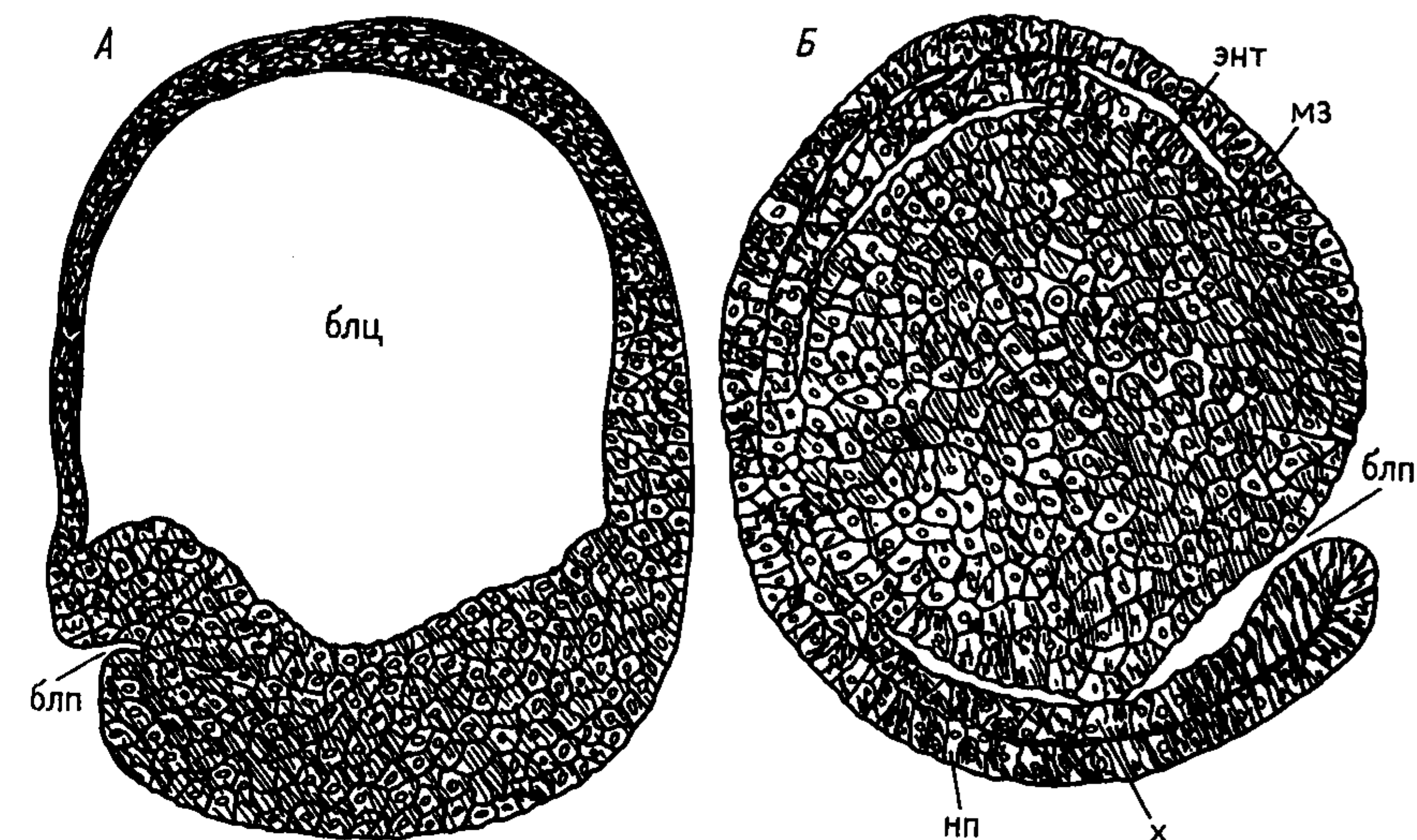


Рис. 57. Ранние стадии развития миноги (по П.П. Иванову, 1937).

А — бластула; Б — гастрюла; блп — бластопор; блц — бластоцель; нп — нервная пластинка; мз — мезодерма; х — материал хорды; энт — энтодерма

шего числа клеточных слоев, чем анимальная крыша (рис. 57, А), следовательно, бластула миног является как бы переходной между целобластулой и истинной амфибластулой. Вместе с тем бластоцель, как и у ланцетника, заполнен студенистой массой, в результате набухания которой он сильно раздувается и принимает грушевидную форму. Бластопор, подобно таковому у амфибий, щелевидный и расположен между экватором и вегетативным полюсом яйцеклетки. Очень узкое и длинное впячивание гастроцеля возникает не столько в результате инвагинации, сколько в результате нарастания дорсальной губы бластопора на вегетативную поверхность яйца (рис. 57, Б). По своему презумптивному значению гастроцель круглоротых, несомненно, является архентероном, поскольку, как и у ланцетника, от его стенки типично энтероцельным путем отделяются хорда и сомиты. Кроме того, как и у ланцетника, от переднего конца архентерона отшнуровывается сначала пара передних целомов (называемых у круглоротых премандибулярными), а затем пара так называемых мандибулярных и пара гиоидных целомов. Нервная система возникает у круглоротых в виде плотного тяжа, образовавшегося в результате скручивания нервной пластинки. Только в головной области нервного тяжа имеется полость, подразделяющаяся затем на ряд мозговых пузырей.



### Развитие костистых рыб и некоторых амфибий

У осетровых (Acipenseriformes) и двудышащих рыб (Dipnoi) раннее развитие сходно с таковым амфибий: они обладают мезолецитальными яйцами, испытывают полное неравномерное дробление, проходят через стадии амфибластулы и инвагинационной гастролы амфибийного типа. От них резко отличается развитие костистых (Teleostei) и акулых рыб, или селяхий (Selachoides). В двух последних группах яйца полителоцитарные, дробление неполное (дискоидальное). Формирование дискобластулы костистых рыб описывалось в гл. 4. Теперь мы рассмотрим дальнейшие стадии развития костистых рыб, в основном на примере форели.

Как уже говорилось, яйца костистых рыб относятся к полилецитарным по количеству желтка и к телолецитарным — по его распределению: на анимальном полюсе оплодотворенного яйца имеется свободная от желтка область, где только и происходит дробление. Последнее, таким образом, частичное (меробластическое) и дискоидальное. Примерно на 4–5-м делении дробления митотические веретёна ориентируются вертикально, в результате чего выделяются поверхностные и внутренние бластомеры. Часть внутренних бластомеров погружается в желток, образуя желточный синцитий (перибласт). Наружные бластомеры образуют плотный слой, под которым располагается рыхлая масса внутренних бластомеров. Все это скопление называют бластодиском. По краям бластодиска слой бластомеров плотно прилегает к желточному синцитию и постепенно покрывает весь желток, смыкаясь в конце концов на вегетативном полюсе яйца (процесс эпиболии).

Желточный синцитий играет ведущую роль в эпиболии: его край активно сокращается (благодаря эндоцитозу участков клеточных поверхностей) и подтягивает в вегетативном направлении слой поверхностных клеток, которые при этом перегруппировываются. По завершении эпиболии образуется желточный мешок, который впоследствии втягивается внутрь зародыша, входя в состав его кишечника. Однако еще много раньше (когда обрастание охватило не более половины поверхности яйцеклетки) в той части бластодиска, которая будет соответствовать дорсальной стороне зародыша, протекают основные формообразовательные процессы. Важное отличие костистых рыб от осетровых и амфибий состоит в том, что у первых отсутствует типичное гастролационное подворачивание (инволюция). Она заменена ингрессией — вселением под поверхность бластодиска небольшой

группы клеток. Основную роль в формировании осевых зачатков у костистых рыб играют уже знакомые нам по развитию амфибии движения конвергентной интеркаляции клеток к дорсальной средней линии (рис. 58, А, Б). При этом все осевые зачатки (хорда, сомиты, нервная трубка) образуются из внутренней массы бластомеров, с самого начала лежащих на разных уровнях. Это означает, что карта презумптивных зачатков у костистых рыб с самого начала является трехмерной (рис. 58, В<sub>1</sub>–В<sub>3</sub>). Клетки наружного слоя образуют лишь внешнюю часть эктодермы зародыша. Интересно, что у карпозубой рыбы нотобранха, обитающей в пересыхающих водоемах тропических стран, поверхностные бластомеры вовсе не участвуют в развитии зародыша, а образуют плотную оболочку, предохраняющую яйца от высыхания. Данное приспособление можно рассматривать как аналог амниотических оболочек высших позвоночных.

Заметим еще, что при нейруляции у костистых рыб не происходит типичных для большинства зародышей позвоночных движений скручивания нервной пластинки. Вместо этого презумптивные клетки нервной системы конвергируют к средне-дорсальной линии зародыша одновременно с другими клетками осевых зачатков, а невротель возникает в этой клеточной массе шизоцельным путем (т.е. путем расхождения клеток).

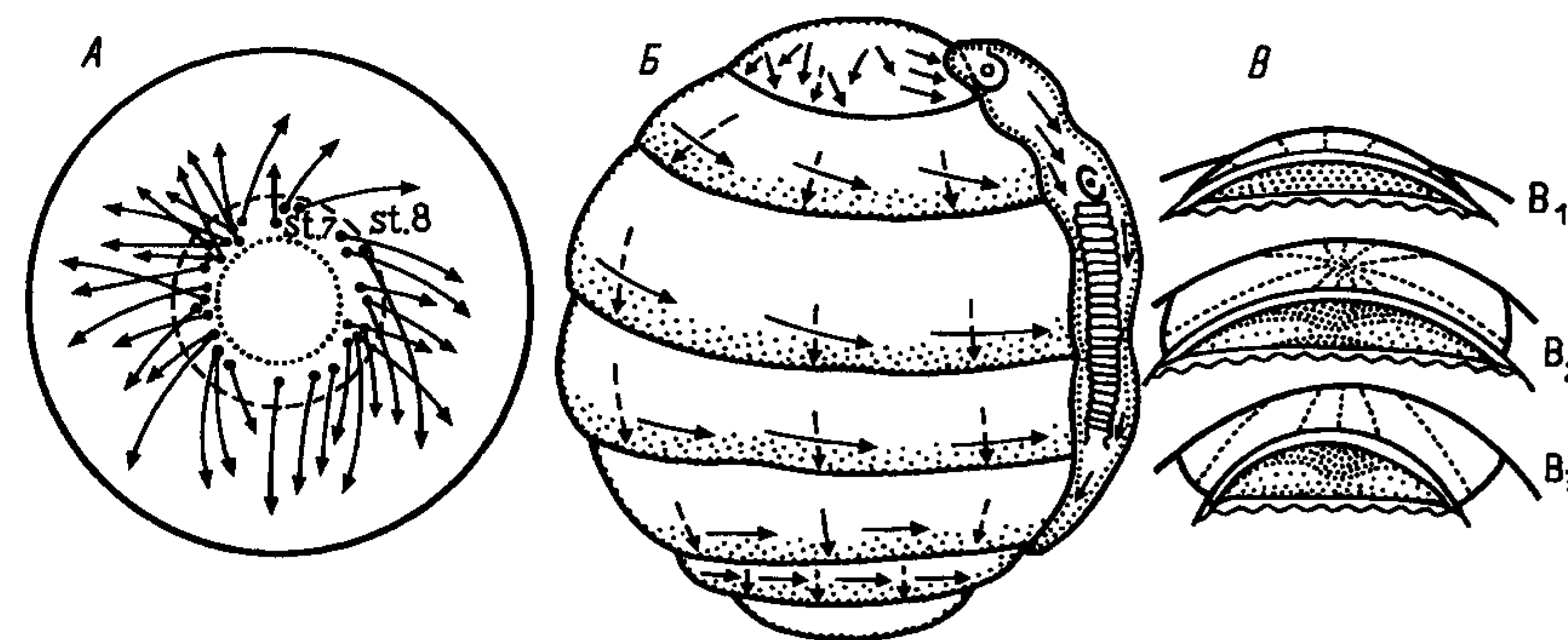


Рис. 58. Ранние стадии развития форели (по данным В. Болларда, 1989).

А — траектории движения внутренних бластомеров к краям зародышевого диска (дорсальный край — внизу); Б — соотношение движений клеток внутренних слоев (сплошные стрелки) и внешнего слоя (пунктирные стрелки) на последовательных стадиях развития зародыша рыбы, изображенного справа. Горизонтальные полуокружности — последовательные уровни обрастания яйца зародышевым диском. В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub> — карты презумптивных зачатков форели на трех поперечных уровнях бластодиска. Незаштрихованный верхний слой — наружная клеточная оболочка (перидерма), густыми точками показан презумптивный зачаток нервной системы, более редкими — презумптивный зачаток хорды, самыми редкими — зачаток мезодермы

К развитию амфибий мы возвращаться не будем, так как оно было рассмотрено в гл. 5. Однако следует сказать несколько слов о любопытном факте «дискоидального развития» у некоторых живородящих тропических квакш (*Gastrotheca riobambie*): тело зародыша развивается у них не из всего материала яйцеклетки, а из небольшого участка, расположенного вокруг бластопора. Данный тип развития интересен в эволюционном отношении, так как он указывает на возможные пути перехода низших позвоночных к типу развития, свойственному амниотам, где значительная часть эмбрионального материала не участвует в формировании самого зародыша, а идет на образование внезародышевых оболочек.

### Общие признаки развития амниот

К амниотам относятся рептилии, птицы и млекопитающие — животные, у которых развитие зародыша происходит либо внутри яйца, развивающегося в наземной среде, либо внутри тела матери. С приспособлением к наземной среде и связаны главные особенности развития этих классов позвоночных: появление у яйцекладущих амниот (птиц, рептилий и низших млекопитающих) плотных яйцевых оболочек, предохраняющих зародыш от высыхания (скорлупа, пергаментная оболочка, а также белок), и специальных *зародышевых оболочек* — *амниона и серозы*. Последние две оболочки предохраняют зародыш от неблагоприятных для него прямых контактов с белковой оболочкой, а под амнионом располагается оптимальная по своему водно-солевому составу амниотическая полость, в которой и происходит развитие зародыша. Сам зародыш развивается на поверхности либо желтка (яйцекладущие формы), либо так называемого *желточного пузыря* (млекопитающие). Наконец, поскольку наличие яйцевых оболочек затрудняет доступ кислорода к зародышу и выведение продуктов обмена, у всех амниот по мере развития зародыша разрастается выпячивание эмбриональной задней кишки — *аллантоис*, — увеличивающее поверхность газообмена и накапливающее продукты выделения.

Хотя ни одно из названных образований не присутствует у анамний, описанные выше особенности развития костистых рыб и ряда амфибий позволяют выдвинуть некоторые предположения о ходе их эволюционного возникновения. Очевидно, исходным условием для формирования зародышевых оболочек было развитие собственно зародыша только из части эмбрионального

материала, как это мы увидели у костистых рыб и особенно у карпозубых, обитающих в пересыхающих водоемах, а также у живородящих квакш. Ход развития нотобранха прямо указывает, что под давлением соответствующих экологических условий характерные для амниот зародышевые приспособления могли возникнуть за сравнительно короткое эволюционное время.

Развитие яйцекладущих амниот мы рассмотрим с наибольшими подробностями на примере птиц, которые в этом отношении изучены гораздо лучше, чем наиболее низшие амниоты — рептилии.

### Ранние стадии развития птиц

Как говорилось в гл. 4, яйца птиц относятся к меробластическому типу, т.е. дробление у них дискоидальное. Перед началом дробления область активной цитоплазмы представляет собой светлый бластодиск диаметром примерно 3 мм, расположенный на анимальном полюсе яйцеклетки (желтка) и окруженный более темной краевой зоной цитоплазмы (перибластом). Ранние стадии развития вплоть до деления эпи- и гипобласта (см. ниже) проходят в яйцеводах самки. У курицы время между овуляцией и откладкой яйца составляет 25 ч, из которых последние 20 ч яйцо, продвигаясь по направлению к клоаке острым концом вперед, вращается благодаря работе мышц яйцевода со скоростью от 10 до 15 оборотов в час вокруг своей длинной оси. При этом только что сформированные третичные оболочки, включая белковую, вовлекаются во вращение. Частично вовлекается в него и желток с бластодиском, отчего последний в движущемся по яйцеводам яйце сохраняет косо положение, хотя в покоящемся яйце он, как нетрудно убедиться, располагается горизонтально. Как мы вскоре увидим, такое положение бластодиска имеет решающее значение для определения передне-задней полярности зародыша. В результате последовательных делений дробления бластодиск преобразуется в бластодерму, которая сначала является однослойной, но уже не позже чем на стадии 32 бластомеров состоит из нескольких слоев клеток, причем в области перибласта они плотно примыкают к желтку и даже погружаются в него своими нижними концами, а в центральных районах отделены от желтка подзародышевой полостью.

После нескольких циклов делений дробления наступает событие, определяющее передне-заднюю полярность зародыша: у верхнего полюса косо расположенного бластодиска формируется узкий клеточный слой (называемый также *серпом Коллара*),



который начинает расти в подзародышевую полость (рис. 59, А, Б). Именно тот полюс бластодиска, который занимает верхнее положение относительно вектора силы тяжести, и становится будущим задним концом зародыша.

Это было показано красивыми опытами Х. Эйал-Гилади с со-трудниками. Они извлекали из еще не отложенного куриного яйца желток с бластодермой и подвешивали его к стеклянной палочке за одну из халаз (см. с. 62, рис. 16). При этом вектор силы тяжести оказался направленным перпендикулярно нормальной ориентации передне-задней оси зародыша. В этих опытах передне-задняя ось ориентировалась вдоль силы тяжести, параллельно длинной оси яйца, а не перпендикулярно, как в норме. Следовательно, у птиц, так же как и у амфибий, сила тяжести оказывает существенное влияние на поляризацию зародыша.

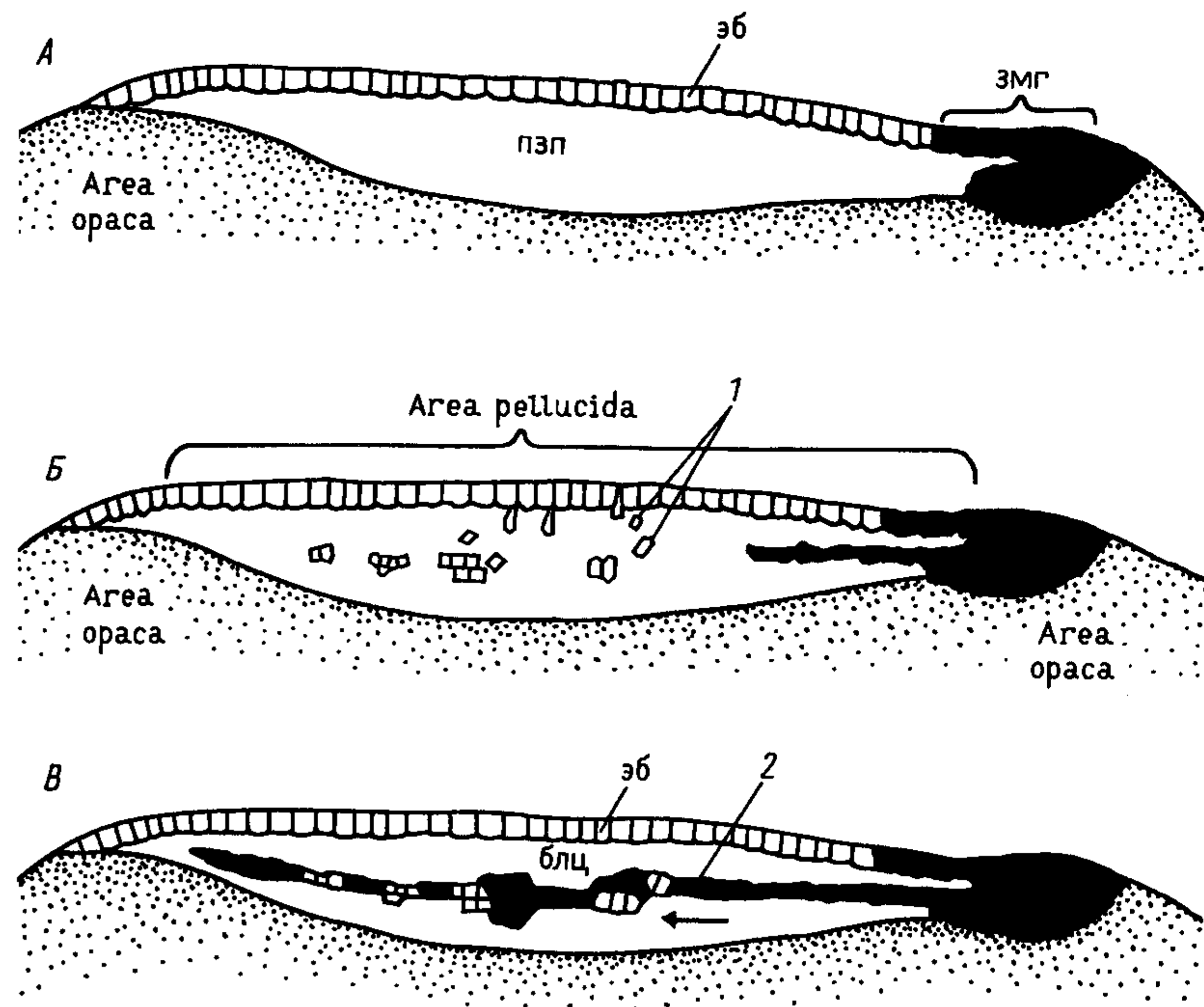


Рис. 59. Последовательные стадии (А–В) образования гипобласта у куриного зародыша (по С. Джилберту, 1997).

блц — бластоцель; змг — задняя маргинальная зона; пзп — подзародышевая полость; эб — эпибласт. 1 — клетки гипобласта, отделившиеся от эпибласта; 2 — клетки гипобласта, мигрирующие из глубоких районов задней маргинальной зоны, она же — серп Коллара (выделены черным цветом). Отмечены также агеа ораса и агеа pellucida. Стрелка на В показывает направление движения гипобласта

Еще до начала формирования серпа Коллара в подзародышевую полость из бластодиска выселяются отдельные клетки и группы клеток (рис. 59, Б, 1). Они образуют так называемый *первичный гипобласт*. Затем они объединяются с растущим вперед серпом Коллара в единый слой — *вторичный гипобласт* (рис. 59, В, 2). Наружный слой бластодиска после выселения из него клеток первичного гипобласта называется *эпибласт* (рис. 59, В). Отсек подзародышевой полости, расположенный между эпибластом и гипобластом, вполне гомологичен бластоцелю низших позвоночных и носит такое же название (рис. 59, В). Вторичный гипобласт — носитель передне-задней полярности зародыша: если повернуть его на 90° относительно эпибласта, то соответственно изменится и полярность последнего.

Как из первичного, так и из вторичного гипобласта образуется лишь внезародышевая энтодерма (эндофилл), не входящая в состав эмбрионального кишечника, а распространяющаяся по поверхности желтка (рис. 60, А, жирные и пунктирные стрелки) и принимающая участие в формировании *желточного мешка*.

После разделения на эпибласт и гипобласт центральная зона бластодермы оказывается сравнительно тонкой и выглядит прозрачной. Она получает название *area pellucida* (*прозрачная зона*). Краевое кольцо бластодермы (перибласт) выглядит более темным, так как внутренние концы клеток здесь погружены в желток. Оно называется *темной зоной* (*area opaca*). На заднем конце зародыша между этими двумя зонами возникает клеточное скопление, вскоре вытягивающееся в задне-переднем направлении и называемое после этого *первичной полоской* (рис. 60, А, Б). Она образуется путем конвергенции (схождения) клеток от периферии эпибласта к его заднему концу. По данным цитрафферной микрокиносъемки, эти движения представляют собой серию ритмических сокращений клеток эпибласта с периодом примерно 2 мин.

Уже через несколько часов после своего возникновения первичная полоска приобретает углубление по средней линии и начинает называться *первичной бороздкой* (рис. 60, А, Б, В, 3). На ее переднем конце возникает *первичная ямка*, называемая также *гензеновским узелком* (рис. 60, А, Б). Из передней части первичной бороздки (область гензеновского узелка) начинают иммигрировать под эпибласт клетки дефинитивной (кишечной) энтодермы, называемой также *энтобластом*. Формирование *энтобласта* знаменует собой начало второй фазы гастрюляции.

Клетки энтобласта оттесняют гипобласт на периферию зародышевого щитка, преимущественно к его переднему краю (область так называемого *головного серпа*, где, как говорилось в гл. 2,

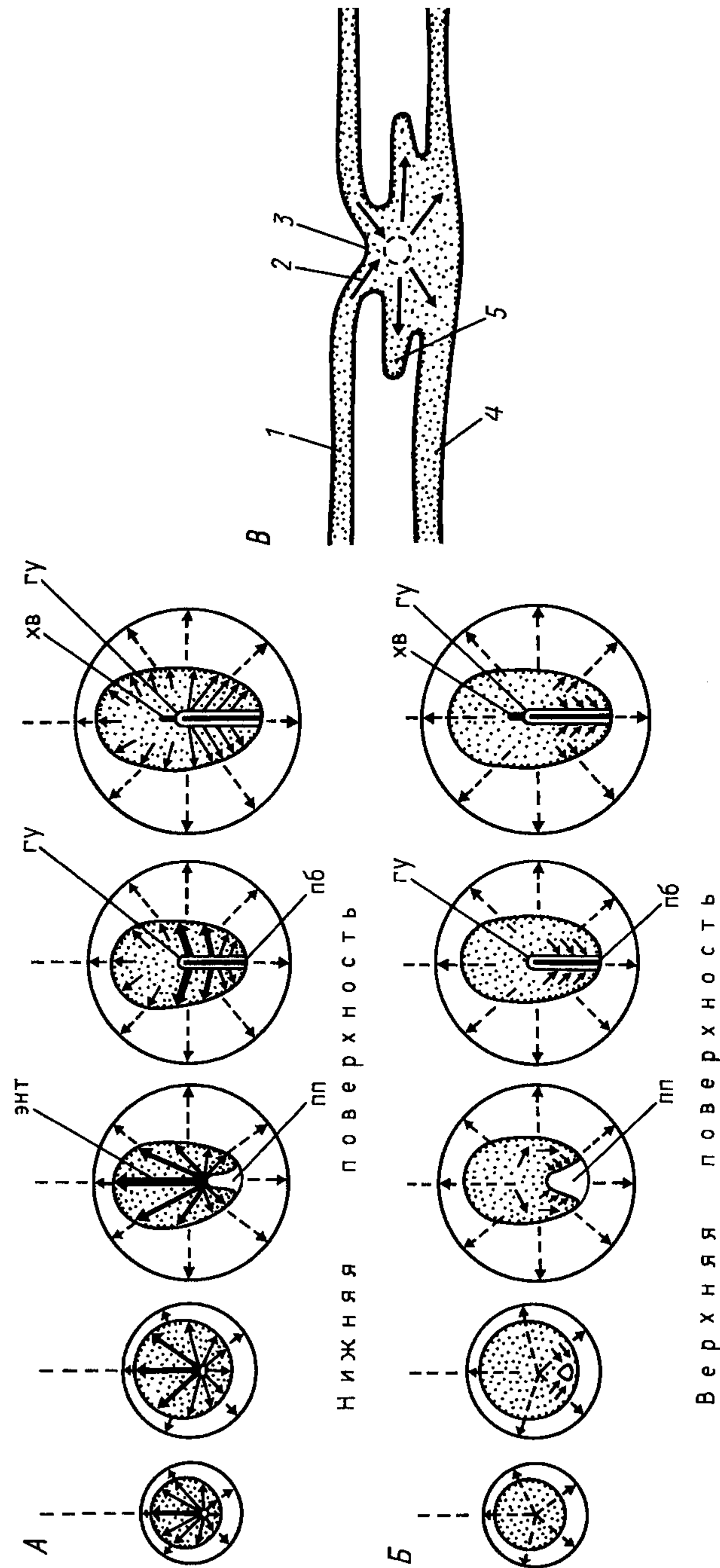


Рис. 60. Движение клеток в гипобласте и эпипласте зародышей птиц на ранних стадиях развития (по Н. Шпратту, Х. Хаасу, 1960).

А — гипобласт, вид сверху. Б — эпипласт, вид сверху. Точками выделен зародышевый щиток. В — поперечный разрез первичной бороздки; гу — гензеновский узелок; пб — первичная бороздка; пп — первичная полосока; пм — хордальный вырост; 1 — эктодерма; 2 — мигрирующие клетки презумптивной мезодермы; 3 — первичная бороздка; 4 — энтодерма; 5 — мезодерма

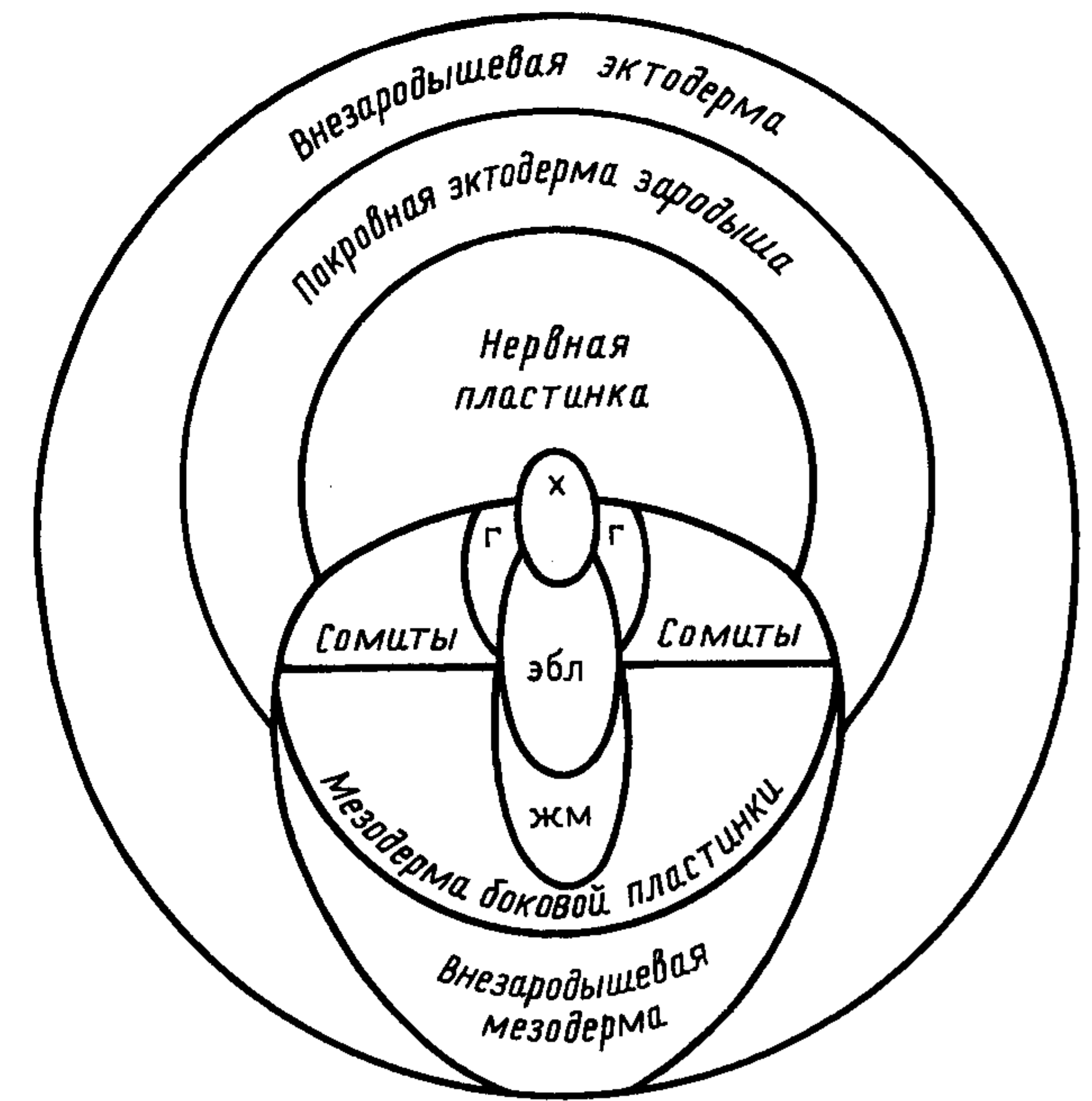
концентрируются гоноциты). Вслед за энтобластом через гензеновский узелок и стенки первичной бороздки начинают иммигрировать клетки будущего среднего зародышевого листка — мезобласта. В процессе иммиграции они утрачивают присущий эпипласту эпителиальный характер и выглядят как отдельные, не скрепленные друг с другом клетки. Имеются данные о том, что химические факторы, нарушающие межклеточные связи в эпипласте, могут вызвать образование первичной бороздки и иммиграцию из нее клеток в новом, несвойственном ей месте зародышевого диска.

Центральная часть мезобласта, иммигрировавшая через гензеновский узелок в переднем направлении, дает начало головной мезодерме и хордальному выросту, впоследствии превращающемуся в хорду. Клеточный материал, иммигрировавший через боковые стенки первичной бороздки и успевший отойти далее всего к периферии (к краю обрастания бластодиска), дает начало внезародышевой мезодерме. В ней возникают клеточные сгущения — кровяные островки, формирующие затем кровеносные сосуды внезародышевой части системы кровообращения.

Материал мезобласта, иммигрировавший позже и расположенный потому ближе к оси зародыша, дает мезодерму боковой пластинки, а материал, иммигрировавший позже всего и расположенный ближе всего к оси, — мезодерму сомитов (рис. 61). По мере ухода клеток из первичной бороздки она все

Рис. 61. Карта презумптивных зачатков зародыша курицы перед началом гаструляции (по Дж. Розенквисту, 1972).

г — зачаток головной мезодермы; жм — зачаток энтодермы желточного мешка; х — зачаток хорды; эбл — энтобласт (зачаток головной кишки). Остальные зачатки полностью обозначены на рисунке





более укорачивается и гензеновский узелок смещается еще дальше назад. В конце концов он оказывается на заднем конце зародыша (рис. 62, А) и впоследствии превращается в анальное отверстие.

В целом вторая фаза гаструляции птиц и других амниот явным образом гомологична гаструляции амфибий. Первичную бороздку можно гомологизировать с бластопором, ее края — с боковыми губами бластопора, гензеновский узелок (первичную ямку) — с дорсальной губой бластопора. Материал энтобласта гомологичен прехордальной пластинке амфибий. Гомология гензеновского узелка

дорсальной губе бластопора амфибий подтверждается и экспериментально. Гензеновский узелок обладает действием первичного организатора: при пересадке в другие области бластодиска он вызывает там образование осевых структур дополнительного зародыша.

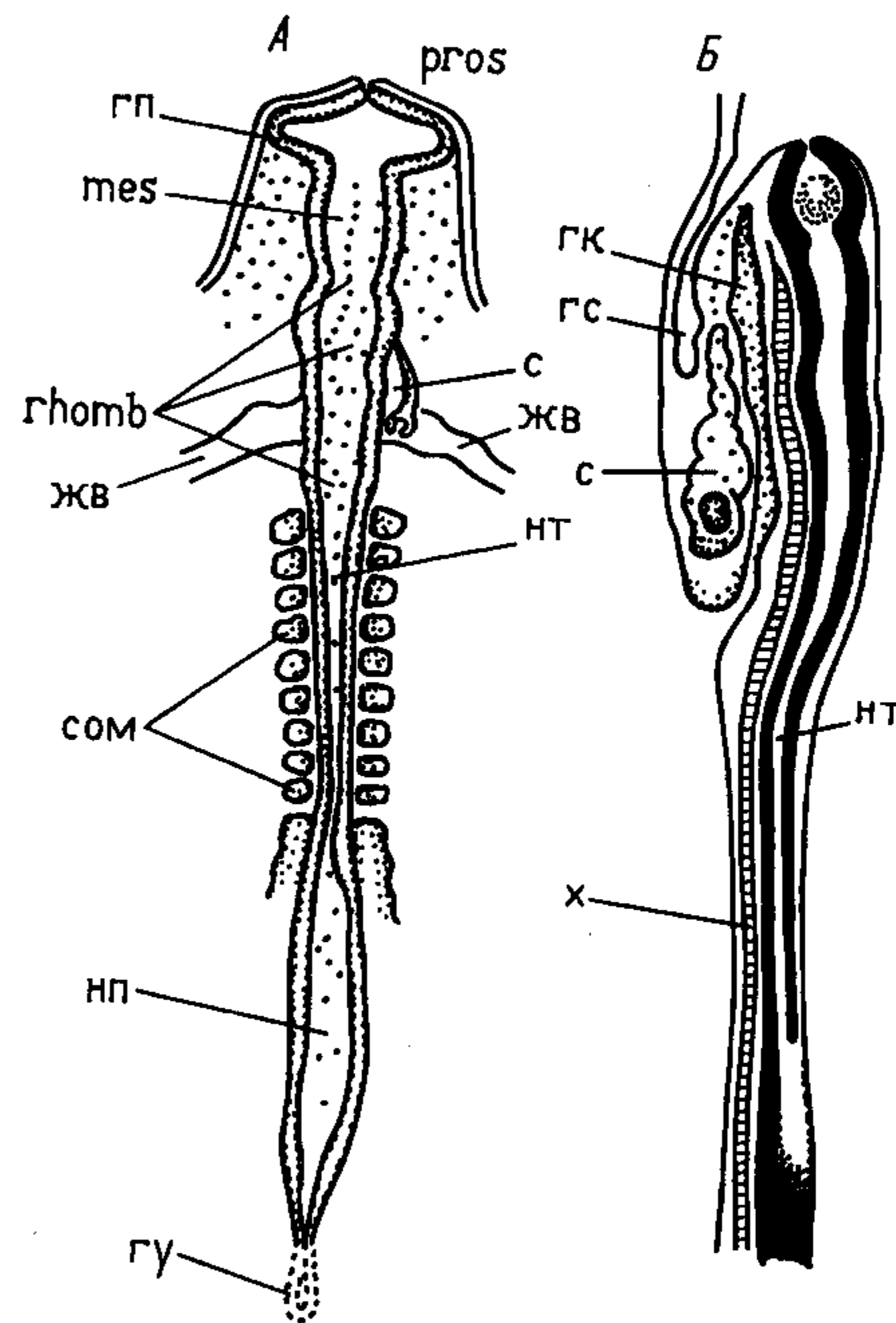


Рис. 62. Зародыш курицы после 30 ч инкубации (по Б.И. Балинскому, 1975).

А — вид сверху; Б — вид с левого бока, объемная реконструкция; гк — головная кишка; гс — головная складка; гп — глазной пузырь; гу — гензеновский узелок; жв — желточные вены; нп — нервная пластинка; нт — нервная трубка; с — сердце; сом — сомиты; х — хорда; прос — передний мозговой пузырь; rhomb — задний мозговой пузырь; mes — средний мозговой пузырь

Гомологичность структуры гаструлы и хода гаструляции у амфибий и птиц особенно ясно видна при сравнении карт их презумптивных зачатков (рис. 61, ср. с рис. 40, Б).

Тем временем внезародышевые части, т.е. гипобласт и эпибласт, расположенные на периферии зародышевого диска, продолжают распространяться по поверхности желтка. Желток, покрытый гипобластом, образует желточный мешок, подобный таковому костистых рыб (хотя у птиц желток никогда не покрывается гипобластом полностью, а остается связанным с белковой оболочкой узкой перемычкой). В пространство между гипобластом

и эпибластом желточного мешка внедряются клетки внезародышевой мезодермы. Возникающие из них сосуды внезародышевой системы кровообращения служат не только для газообмена, но и для транспорта питательных веществ желточного мешка к зародышу и удаления продуктов обмена. Таким образом, стенка желточного мешка — важнейший для зародыша орган, несущий функции питания, дыхания и выделения.

### Образование туловищных складок, развитие кишечника и сердца зародышей птиц

В конце первых суток инкубации куриного зародыша его передний конец начинает приподниматься над поверхностью бластодиска и отделяться от него узкой впадиной — *головной складкой* (рис. 62, Б). Края этой складки постепенно распространяются все далее назад, окаймляя зародыш с боков и отделяя его от распластанной по желтку внезародышевой части. Эти боковые складки (непрерывно связанные с головной) называются *туловищными* (рис. 63, А, Б).

Одновременно с приподниманием над бластодиском переднего конца зародыша начинает отделяться от желтка передняя часть энтобласта. Она образует при этом карманообразное выпячивание, переходящее сзади в пока еще распластанный по желтку энтобласт. Это выпячивание называется *головной кишкой* (см. рис. 62, Б), а вход в него сзади — *воротами головной кишки*.

В начале вторых суток инкубации возникает парный зачаток *сердца*. Он представлен двумя симметрично расположенными утолщениями висцерального листка мезодермы, который, как всегда, тесно связан с энтодермой. Пока энтодермальный слой распластан по желтку, левый и правый парные зачатки сердца не могут соединиться. Их соединение может произойти лишь после сворачивания энтобласта в трубку головной кишки, причем нейтральнее последней. И действительно, сердечные зачатки смыкаются (в начале вторых суток инкубации) сразу же спереди от ворот головной кишки и вентральнее нее (рис. 64, А-Г). Из соединившихся утолщений висцеральной мезодермы возникает мышечная стенка сердца — *миокард* (рис. 64, Б). Внутренняя выстилка сердца — *эндокард* (рис. 64) — также сливается из двух трубчатых зачатков, образованных мигрировавшими по энтобласту мезенхимными клетками. Единая сердечная трубка соединяется с широкими желточными венами, несущими кровь от внезародышевой системы кровообращения (рис. 62, А, 64).

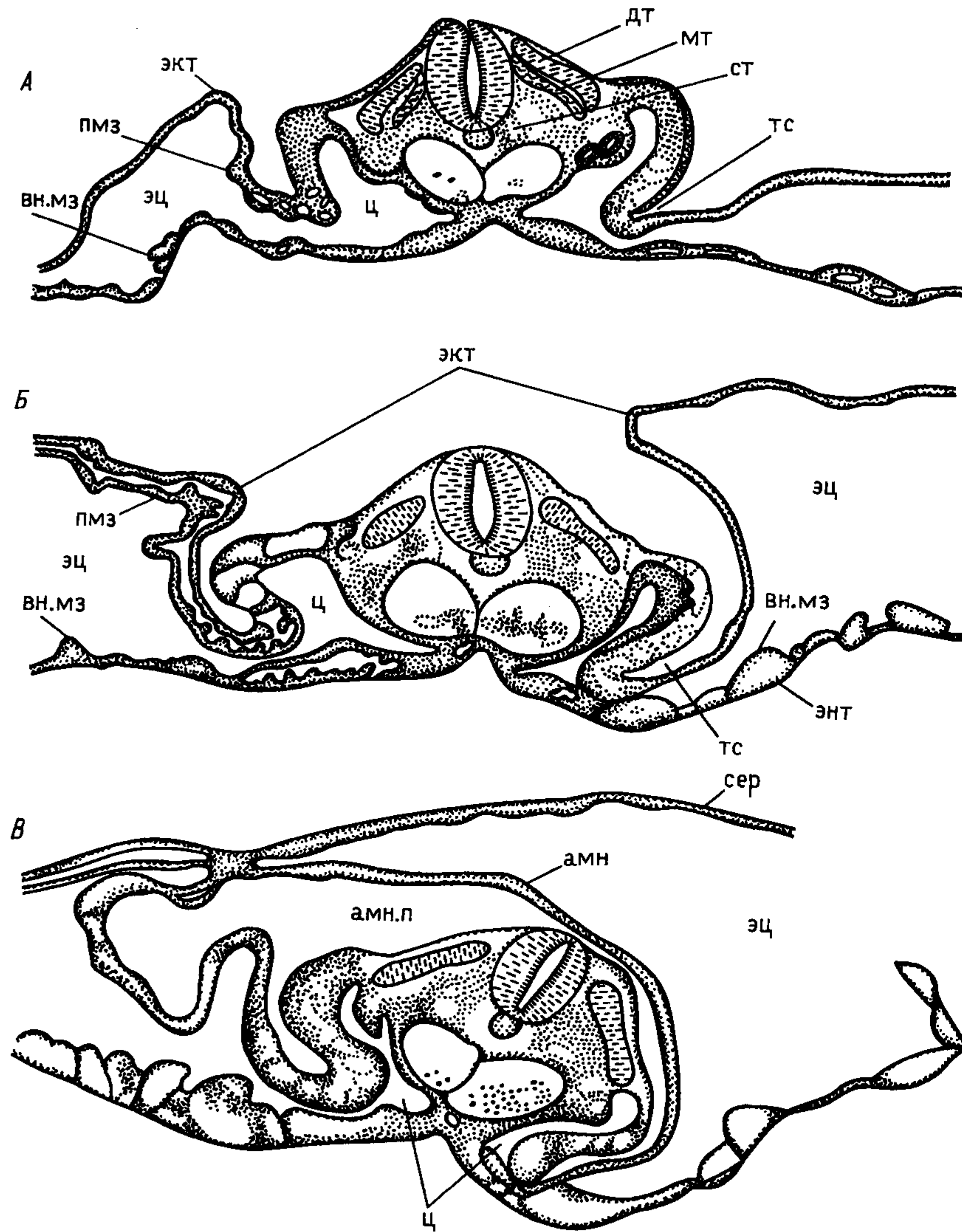


Рис. 63. Последовательные стадии (А-В) замыкания зародышевых оболочек цыпленка на поперечных срезах (по Б.И. Балинскому, 1975).

амн — амниотическая оболочка; амн.п — амниотическая полость; вн. мз — внезародышевая мезодерма; дт — дерматом; мт — миотом; пмз — париетальная мезодерма; сер — серозная оболочка; ст — склеротом; тс — туловищная складка; ц — целом зародыша; экт — эктодерма; энт — энтодерма; эц — экзоцелом

После 30-часовой инкубации в осевой мезодерме зародыша курицы возникают около 10 пар мезодермальных сомитов (рис. 62, А), а уже замкнувшаяся к этому времени передняя часть нервной

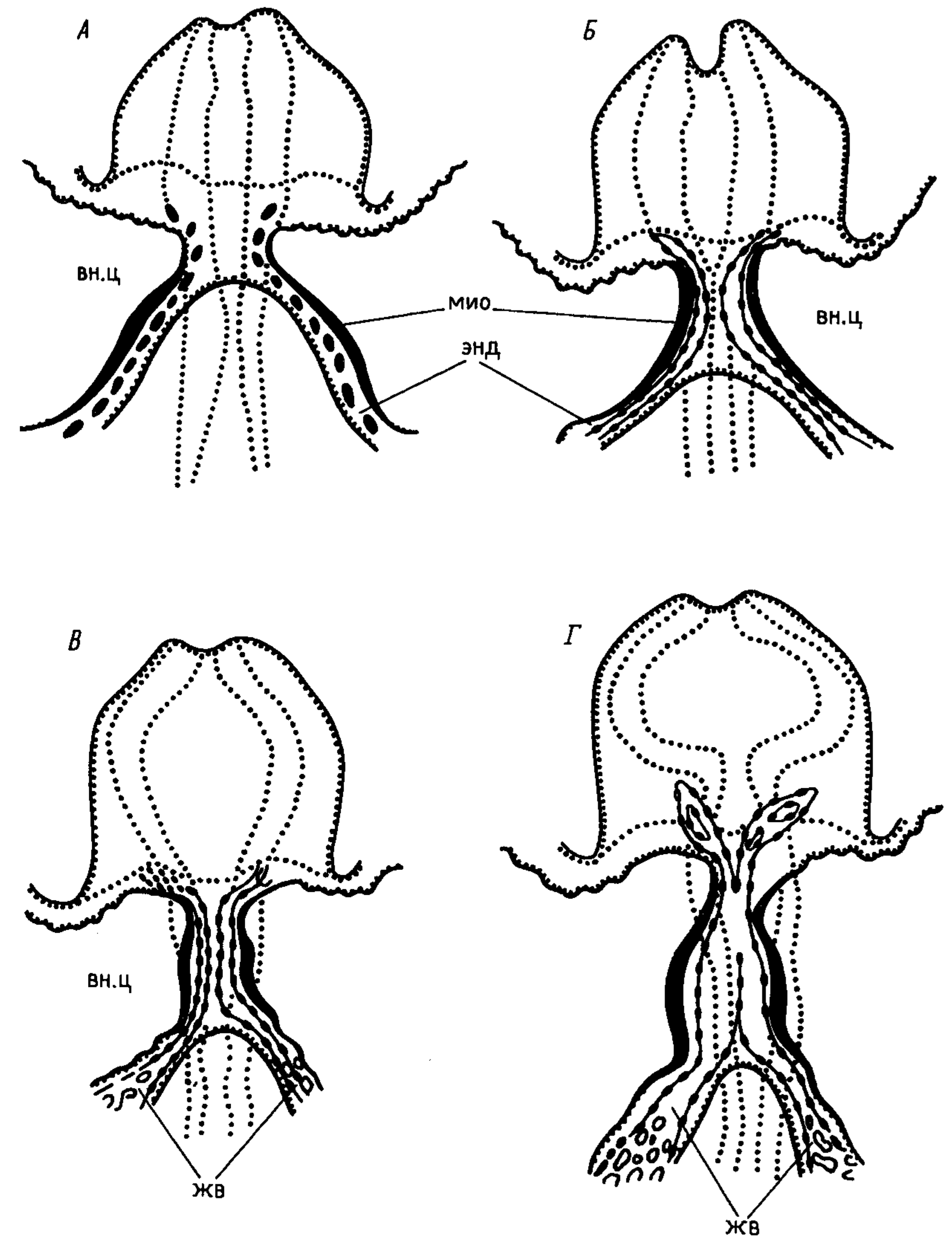


Рис. 64. Образование сердца цыпленка из парных зачатков (с вентральной стороны; полусхематично) (по Б.И. Балинскому, 1975).

А-Г — последовательные стадии; вн.ц — внезародышевый целом (экзоцелом); жв — желточные вены; мио — зачатки миокарда; энд — зачатки эндокарда

трубки (рис. 62, А, Б) подразделяется на три мозговых пузыря (рис. 62). С развитием этих закладок мы познакомимся подробнее в следующей главе.



### Развитие зародышевых оболочек и аллантоиса

В конце вторых суток инкубации зародыш курицы начинает с головного конца укутываться зародышевыми оболочками. Они формируются как складки внезародышевой эктодермы и примыкающего к ней париетального листка мезодермы (см. рис. 63, А, Б). Эти складки удлиняются и смыкаются над телом зародыша по его средней линии, после чего шов между ними исчезает и обе складки объединяются (см. рис. 63, В). Возникают две расположенные друг над другом оболочки, каждая из которых состоит из слоя эктодермы и примыкающего к нему слоя париетальной мезодермы. Внутренняя, ближайшая к телу зародыша оболочка называется *амниотической* (см. рис. 63), а наружная, удаленная от него, — *серозной*. Полость между зародышем и амниотической оболочкой называется полостью амниона (см. рис. 63, 65), а полость между амниотической и серозной оболочками — полостью внезародышевого целома, или *экзоцеломом* (см. рис. 63, 65). Такое название дано ей потому, что она выстлана с обеих сторон внезародышевой мезодермой.

На ранних стадиях развития внезародышевый целом связан широким просветом с теми участками целома, которые позже войдут в состав зародыша, но с углублением туловищной складки этот просвет сужается, и зародышевые участки целома (см. рис. 63) обособляются от экзоцелома.

Ворота головной кишки по мере развития зародыша смещаются все далее назад, отделяя от желтка новые участки энтобласта. Через 2 сут инкубации аналогичным образом на противоположном конце зародыша формируется задняя кишка (рис. 65). К четвертым суткам развития ворота передней и задней кишки почти смыкаются, оставляя узкий просвет между кишечником зародыша и желточным мешком (рис. 65) — желточный стебелек.

Перед вылуплением зародыша остаток желточного мешка втягивается через желточный стебелек внутрь кишечника.

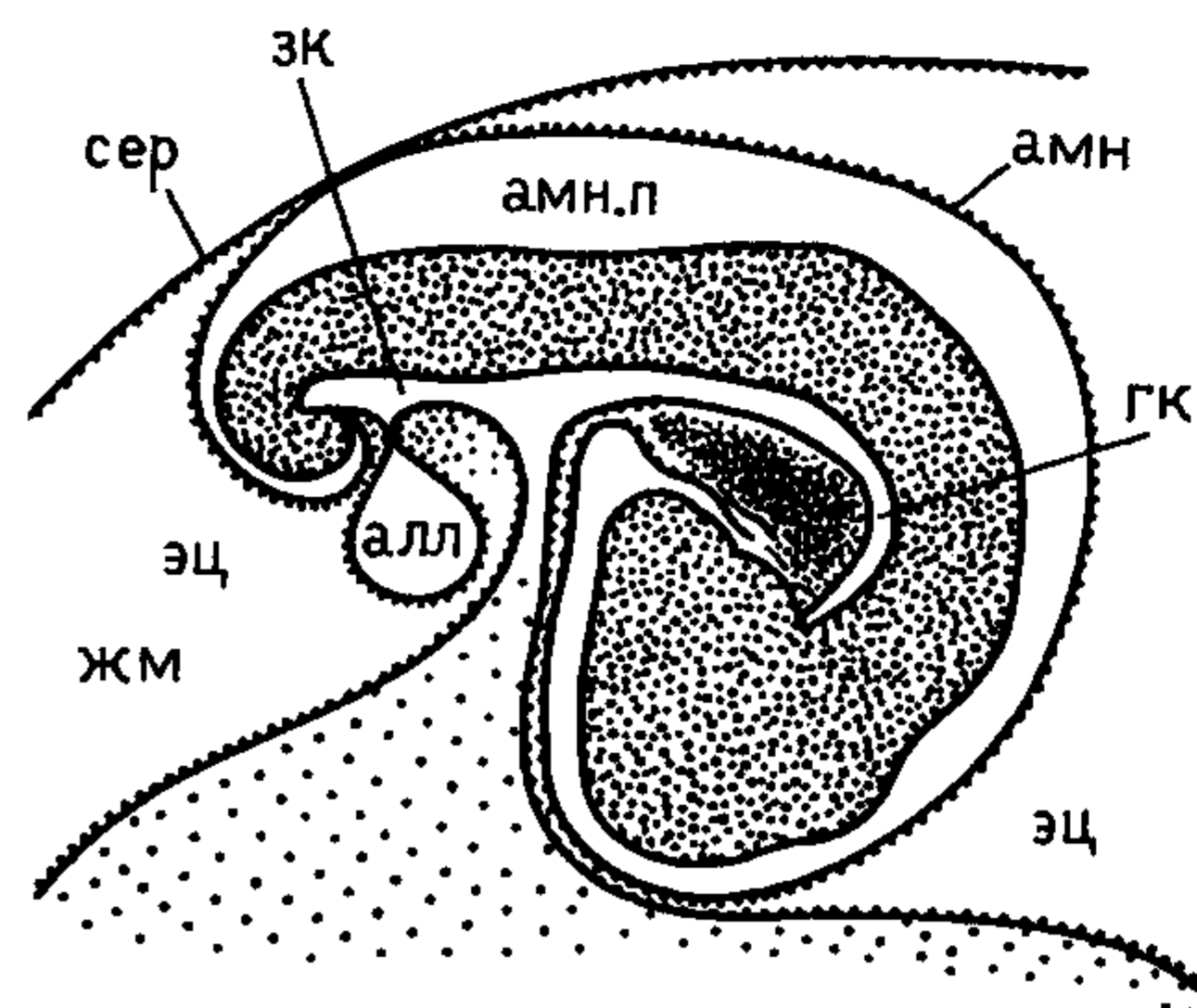


Рис. 65. Схема строения зародыша курицы 4-суточной инкубации (по Б.И. Баллинскому, 1975).

алл — аллантоис; амн — амниотическая оболочка; амн.п — амниотическая полость; гк — головная кишка; зк — задняя кишка; жм — желточный мешок; сер — серозная оболочка; эц — экзоцелом

К концу третьих суток инкубации у куриного зародыша появляется новый эмбриональный орган, характерный для всех амниот, — *аллантоис* (рис. 65). Он образован энтодермой, а также прилежащим к ней висцеральным листком мезодермы и представляет собой вырост задней кишки зародыша. У аллантоиса две основные функции. Во-первых, он работает как зародышевый орган выделения — вплоть до вылупления зародыша в аллантоисе накапливаются продукты распада. Во-вторых, он служит органом дыхания зародыша. Последняя функция обеспечена тем, что в мезодермальной оболочке аллантоиса развивается мощная сеть кровеносных сосудов, а по мере развития зародыша аллантоис сильно разрастается и в конце концов занимает всю полость внезародышевого целома, тесно срастаясь с серозной оболочкой. Обильно снабженная кровеносными сосудами оболочка, возникшая в результате срастания стенки аллантоиса и серозы, называется у птиц и млекопитающих *хориоаллантоисом*.

Аллантоис, как амниотическая и серозная оболочки, относится к внезародышевым органам. К концу развития большая часть его отбрасывается и лишь незначительная часть втягивается внутрь зародыша, образуя мочевого пузыря.

### Развитие рептилий

Развитие этой группы амниот в общем сходно с развитием птиц, хотя имеет и некоторые черты сходства с анамниями. Дробление дискоидальное, зародышевый диск разделяется на зародышевую (зародышевый щиток) и внезародышевую части. Рано отделяется гипобласт, по-видимому, тем же способом, что и у птиц. В задней части зародышевого щитка формируется клеточное скопление, называемое *первичной пластинкой*, а в его центре — круглое углубление, гомологичное бластопору. Бластопор ведет во впячивание, растущее вперед (рис. 66, А, Б) и затем прорывающееся в пространство между эпи- и гипобластом (рис. 66, В, Г). Впячивание называется *мезодермальным мешочком*, поскольку из его боковых стенок образуется мезодерма, а из верхней стенки — хорда. Как мы помним, такой же эмбриональный материал погружается в области гензеновского узелка у птиц, что и демонстрирует глубокую гомологию между развитием птиц и рептилий. С другой стороны, наличие хорошо выраженного бластопора и присутствие у большинства рептилий (ящерицы, змеи и черепахи) округлой первичной пластинки взамен вытянутой первичной полоски птиц сближают зародыши рептилий с анамниями, особенно с зародышами акул и рыб.

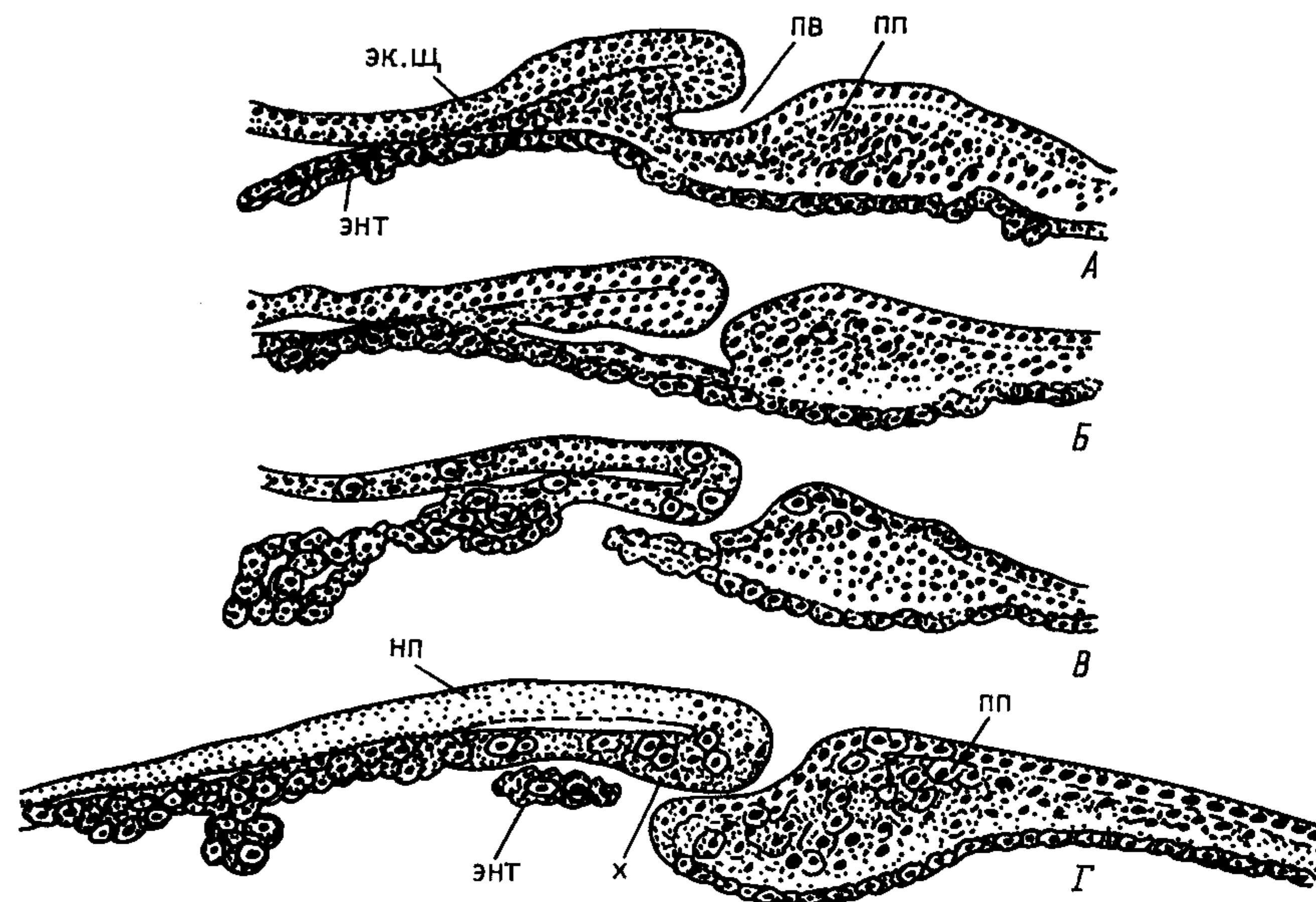


Рис. 66. Четыре последовательные стадии (А-Г) гастрюляции ящерицы на сагиттальных срезах (по П.П. Иванову, 1937).

нп — нервная пластинка; пп — первичная пластинка; х — хорда; эк.щ — эктодермальный щит; энт — энтодерма

### Развитие низших млекопитающих

В развитии низших млекопитающих (однопроходных и сумчатых) можно проследить различные стадии перехода от полицитальных, дискоидальных дробящихся яиц рептилий к алецитальным, голобластическим яйцам *высших* (плацентарных) млекопитающих.

У однопроходных (ехидна, утконос) яйца богаты желтком, и дробление у них дискоидальное. Дальнейшее развитие изучено недостаточно, но, по-видимому, оно более всего похоже на такое рептилий: на бластодиске формируется клеточное скопление — первичная пластинка, а в ней — гастральный мешочек, сходный с мезодермальным мешочком рептилий и также смыкающийся с ранее отделившейся энтодермой.

В яйцах сумчатых желтка немного, а в ходе дробления он и вовсе отторгается. У сумчатой куницы это происходит уже в 1-м делении дробления: врезающаяся с анимального полюса борозда огибает желток сверху, так что в результате обособляются два алецитальных бластомера. У опоссума желток выталкивается

из бластомера в виде отдельных гранул. Однако впоследствии во всех названных случаях желток обрастает освобожденными от желтка бластомерами, так что характер дробления близок к дискоидальному. То же самое можно сказать по существу и о высших млекопитающих.

### Раннее развитие высших млекопитающих

У высших (плацентарных) млекопитающих яйца алецитальные: очень небольшое количество желтка в бластомерах все же имеется, но желток этот впоследствии выталкивается. Дробление полное, но его нельзя отнести ни к одному из известных нам типов, например радиальному или спиральному. Бластомеры связаны, очевидно, довольно слабо и могут поворачиваться относительно друг друга. С самого начала дробление асинхронное. Очень рано по сравнению с низшими позвоночными и беспозвоночными — уже на стадии 2–4 бластомеров — начинает функционировать геном зародыша, и со стадии 8 клеток трансляция белков идет полностью на зародышевых, а не на материнских матрицах. Для млекопитающих характерно также раннее образование плотных контактов между бластомерами — их *компактизация*. В результате дробления образуется плотная морула (стерробластула).

В стерробластуле очень скоро (у зародышей мыши на стадии 16 бластомеров) выделяются слой светлых наружных клеток и более темная плотная масса внутренних клеток (рис. 67, А). Из

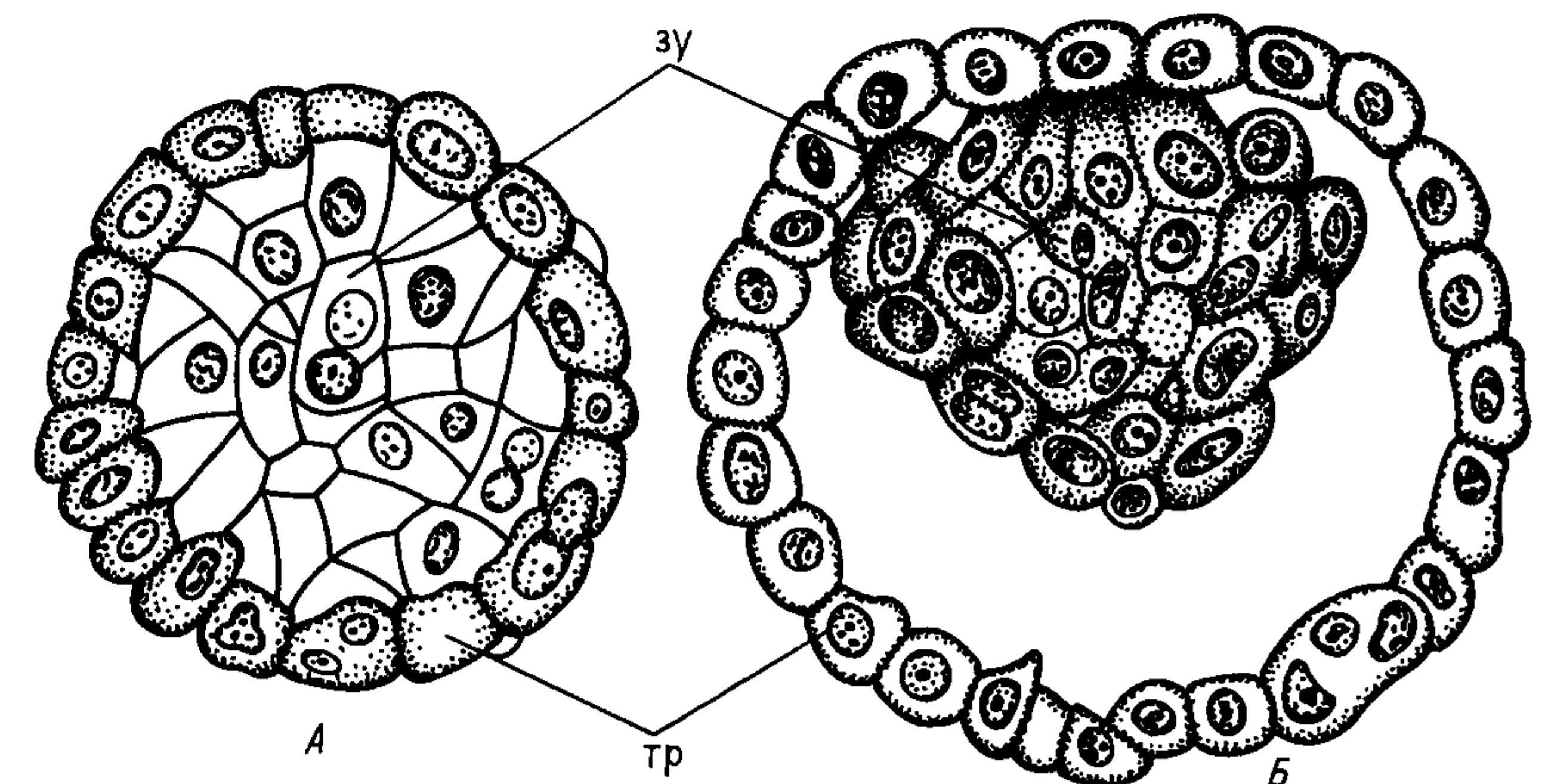


Рис. 67. Морула (А) и бластоциста (Б) летучей мыши (по Б.И. Балинскому, 1975).

зу — зародышевый узелок; тр — трофобласт



наружного слоя впоследствии развивается внезародышевая ткань — *трофобласт*, а из внутренней массы (*зародышевого узелка*) — сам зародыш. У млекопитающих, таким образом, разделение клеточного материала на зародышевую и внезародышевую части происходит значительно раньше, чем у низших амниот: уже в раннем дроблении.

Локализация зародышевого узелка и соответственно трофобласта в раннем зародыше млекопитающих в определенной степени зависит от точки проникновения в яйцеклетку сперматозоида и от точки выделения редуцированных телец. Обнаружено, что у мыши в 74% случаев линия, соединяющая эти точки, совпадает с экватором дробящейся яйцеклетки, разделяющим зародышевый узелок и трофобласт. Однако в 17% случаев точка проникновения сперматозоида соответствует верхнему полюсу зародышевого узелка, а в оставшихся 9% — центральной части трофобласта.

Дробление млекопитающих бесспорно относится к регуляторному типу — судьба каждого blastomera еще не детерминирована и может быть экспериментально изменена. Например, если у зародыша мыши взять один blastomer на стадии 4 blastomerov и поместить его на поверхность другого зародыша, то из пересаженного blastomera разовьется трофобласт, а если такой же blastomer поместить внутрь — он войдет в состав зародышевого узелка и образует впоследствии часть тела зародыша. Этот опыт — яркий пример зависимости судьбы blastomera от его положения.

Вскоре (у мыши на стадии 32 blastomerov) в зародыше возникает обширная полость, заполненная выделениями клеток трофобласта. На этой стадии зародыш называется *бластоцистой* (см. рис. 67, Б; 68, А).

Вслед за этим в зародышевом узелке обособляется внутренний, обращенный в полость бластоцисты слой. Его называют либо энтодермой, либо гипобластом (рис. 68, Б). Он вполне гомологичен гипобласту зародышей птиц. Эта гомология подкрепляется еще и тем, что краевые клетки гипобласта распространяются по внутренней поверхности трофобласта, образуя стенку полости, называемой желточным мешком (рис. 68, 69). Желтка в нем, конечно, нет, но по способу образования он гомологичен желточному мешку птиц и рептилий, и его возникновение у млекопитающих следует считать ярким примером рекапитуляции — проявления черт развития эволюционных предков.

Оставшаяся после выделения гипобласта часть зародышевого узелка может быть названа по аналогии с птицами *эпибластом*.

Особенностью млекопитающих является раннее (нередко — одновременное с образованием желточного мешка) появление ам-

ниотической полости (рис. 69). Лишь у немногих млекопитающих она образуется примерно также, как у низших амниот, т.е. путем смыкания краев трофобласта над зародышевым узелком (рис. 69, А). У большинства видов млекопитающих полость амниона возникает иначе — *кавитационным*, или *шизоцельным*, путем, т.е. благодаря расхождению клеток зародышевого узелка (рис. 69, Б-Г). Дно полости амниона (примыкающее к гипобласту) представляет собой зародышевый щиток (иногда он сильно изогнут — рис. 69, Г), а крыша гомологична амниотической оболочке (гомологом серозной оболочки следует считать трофобласт).

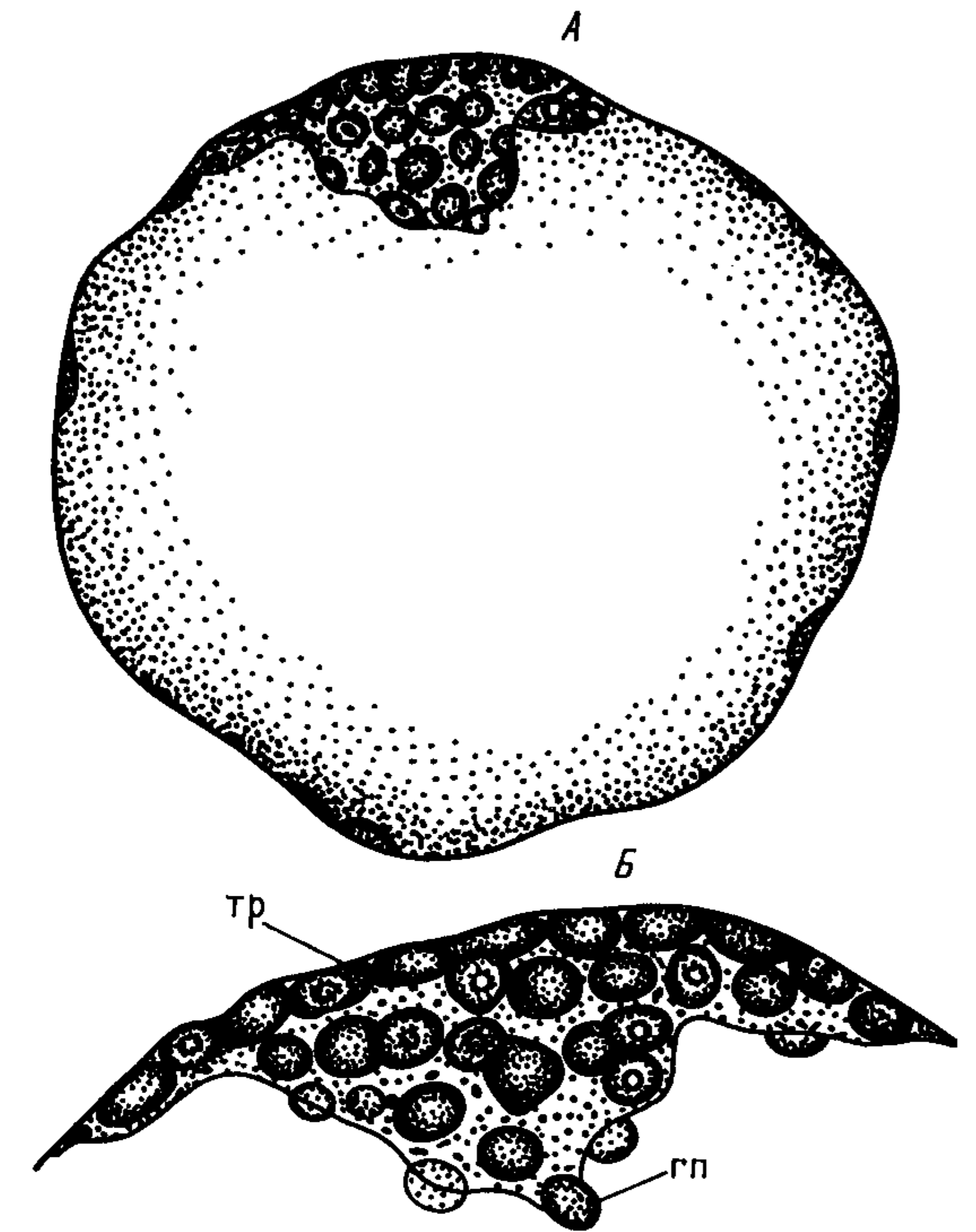


Рис. 68. Формирование гипобласта в бластоцисте обезьяны (по Б.И. Балинскому, 1975).

А — общий вид; Б — зародышевый узелок под большим увеличением; гп — гипобласт; тр — трофобласт

Сам зародыш развивается из зародышевого щитка, проходя в точности те же стадии (первичная полоска, первичная бороздка с гензеновским узелком и т.д.), что и низшие амниоты. У некоторых млекопитающих (летучие мыши, морские свинки) возникает, как у рептилий, мезодермальный мешочек; у других, как у птиц, вперед от гензеновского узелка растет плотный хордальный вырост без полости внутри.

В последние годы было выяснено, что у зародышей млекопитающих гензеновский узелок является тем очагом, где формируется лево-правая диссимметрия висцеральных органов (проявляющаяся в расположении сердца слева, печени справа и т.п.). Гензеновский узелок имеет форму ямки, а выстилающие его клетки несут на себе реснички особого типа (*моноцилии*), которые в противоположность

обычным ресничкам совершают не качательные, а вращательные движения. У особей с нормальной лево-правой диссимметрией реснички вращаются по часовой стрелке (если смотреть сверху).

Такая закрученность определяется изомерией белка динеина, соединяющего микротрубочки каждого из 9 периферических дублетов реснички (см. подробнее в курсах цитологии). Если в жидкость, омывающую гензеновский узелок, ввести меченые

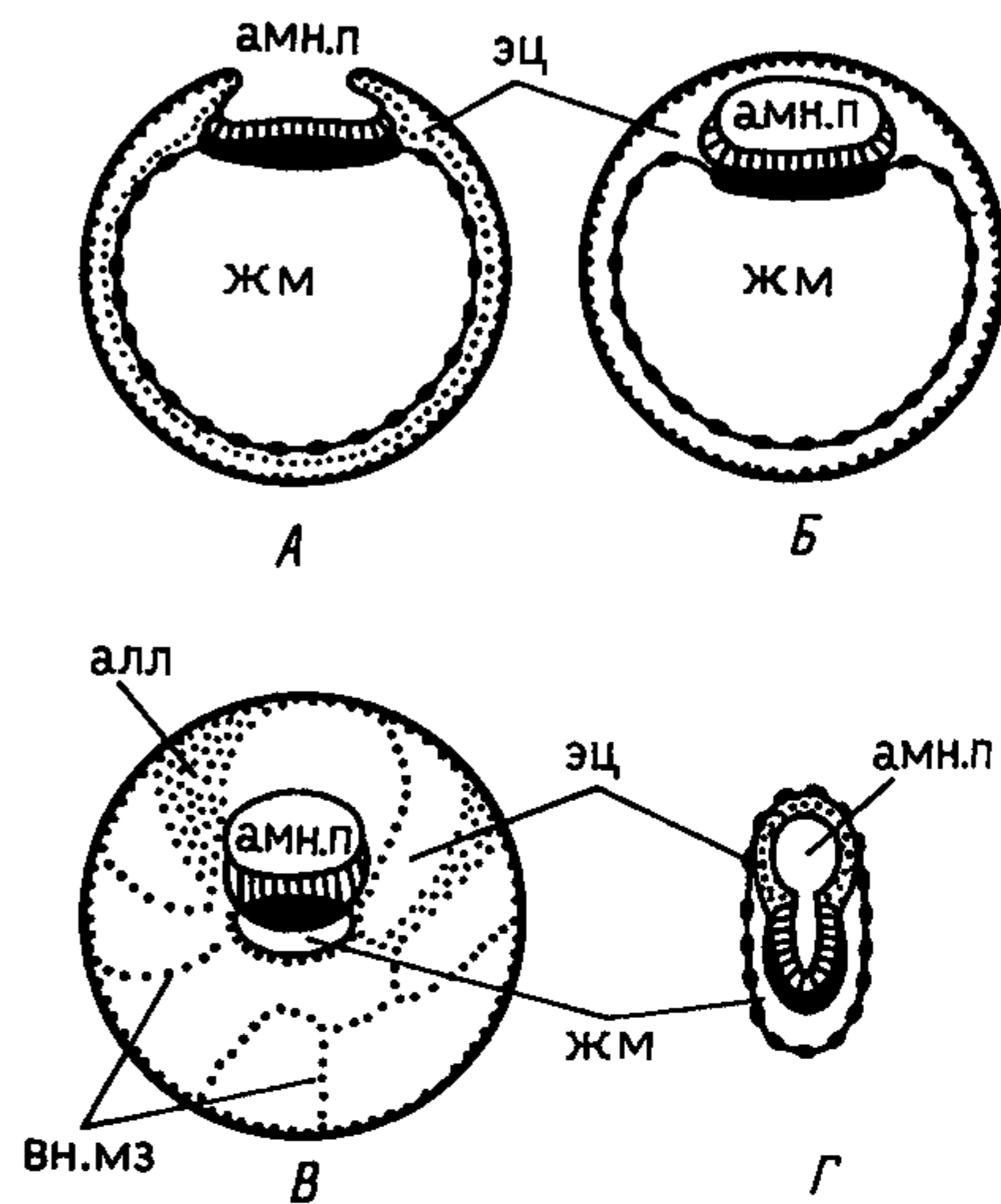


Рис. 69. Схематическое изображение соотношений зародышевых и внезародышевых частей у различных млекопитающих — землеройки (А), летучей мыши (Б), человека (В) и мыши (Г) (по Б.И. Балинскому, 1975).

амн.п — амниотическая полость; алл — аллантоис; жм — желточный мешок; вн.мз — внезародышевая мезодерма; эц — экзоцелом

частицы, становится видно, что реснички создают поток, направленный к левой стороне зародыша. Именно направление этого потока и определяет диссимметрию. Если поток отсутствует (при особом генетическом заболевании, подавляющем синтез динеина), то «лево-правые» и «право-левые» зародыши встречаются в равном проценте случаев, а если создать искусственный поток к правой стороне зародыша, возникает *situs inversus* (сердце справа, печень слева). При этом инвертируется область экспрессии гена *nodal* (см. с. 160).

Каким образом направленный поток определяет ту сторону тела, на которой экспрессируется ген *nodal*? На этот счет существуют две гипотезы. Согласно первой, клетки гензеновского узелка секретируют какие-то вещества («морфогены»), которые увлекаются потоком к левой стороне зародыша и способствуют там экспрессии названного гена. Согласно второй гипотезе, на левую сторону передается не вещество, а механический сигнал (сдвиговое напряжение потока), который действует на другую, неподвижную группу ресничек. Возбуждение этой группы механорецепторов приводит к открытию  $Ca^{2+}$  каналов плазматической мембраны, и именно возросшая концентрация внутриклеточного  $Ca^{2+}$  является посредником, запускающим экспрессию генов группы *nodal*.

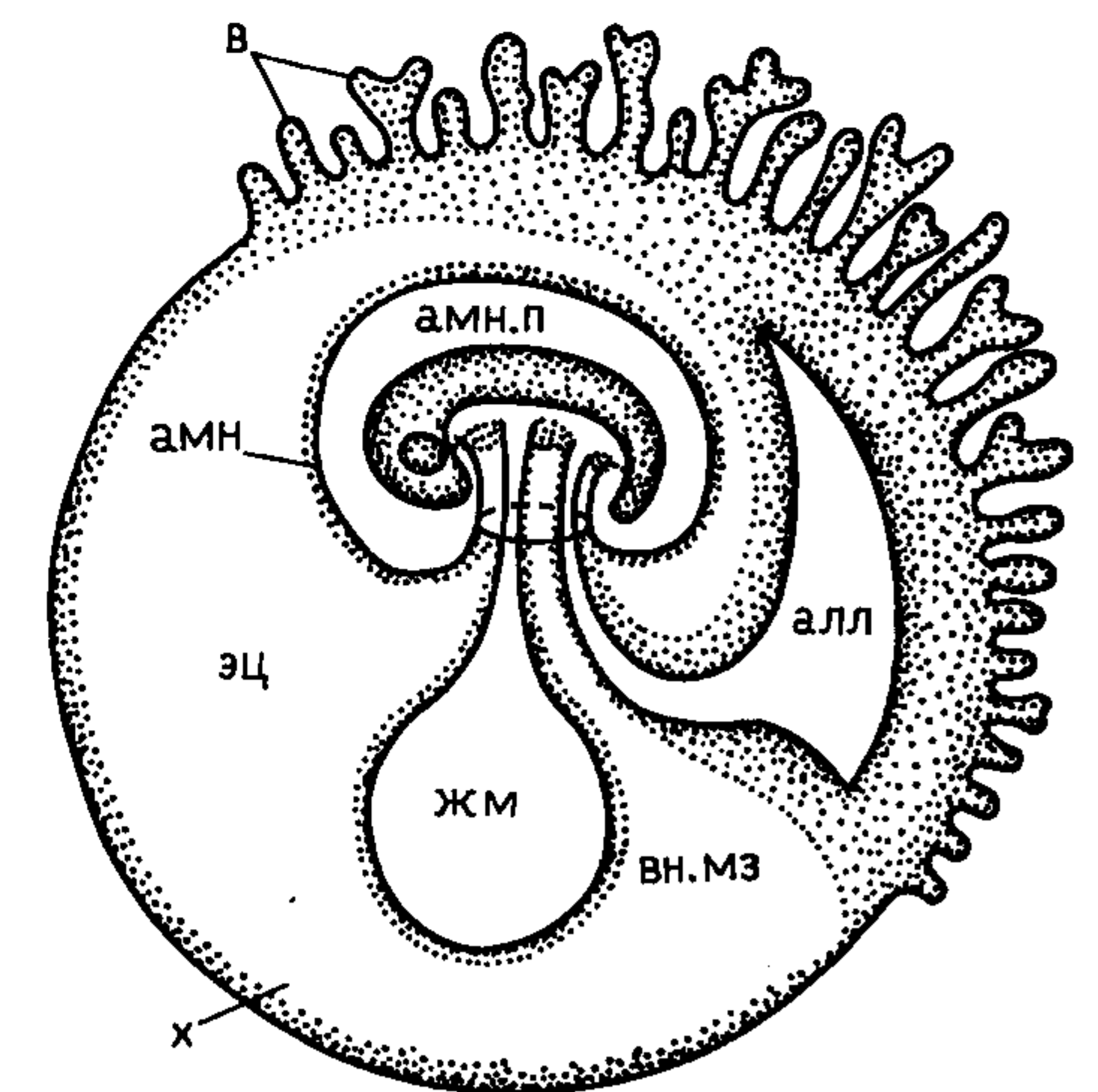
Как и у птиц, первичная полоска млекопитающих дает начало не только зародышевой, но также и внезародышевой мезодерме, которая выселяется из задней части полоски (называемой также проксимальным эпибластом). У млекопитающих именно из проксимального эпибласта развиваются первичные гоноциты, причем для этого требуется индукция со стороны примыкающих к ним клеток трофобласта. Установлено, что одним из индуцирующих агентов является белок BMP, уже знакомый нам как вентрализирующий фактор у зародышей амфибий. Основная же часть клеток внезародышевой мезодермы проникает в пространство между стенкой желточного мешка и трофобластом. У приматов аналогичная закладка (первичная мезенхима) формируется еще раньше — одновременно с трофобластом и независимо от еще не обособившегося к этому времени зародышевого щитка. В массе внезародышевой мезодермы (мезенхимы) возникают лакуны, которые затем сливаются между собой, образуя полость внезародышевого целома (см. рис. 69, 70). В трофобласте развиваются к этому времени многочисленные выросты — *первичные ворсинки*, в которые затем врастают клетки внезародышевой мезодермы (мезенхимы), образуя там кровеносные сосуды. Ворсинки трофобласта с вросшими в них кровеносными сосудами называются *вторичными ворсинками*, а сам трофобласт с вторичными ворсинками — *хорионом* (рис. 70).

Несколько позже у зародышей млекопитающих развивается образование, сходное с аллантоисом; иногда его называют аллантоидной ножкой (рис. 70). Она построена исключительно из внезародышевой мезодермы и богата кровеносными сосудами, подрастающими изнутри к ворсинкам хориона.

И вторичные ворсинки хориона, и аллантоидная ножка представляют собой важнейшие эмбриональные приспособления, необходимые

Рис. 70. Схематическое изображение зародыша млекопитающего с эмбриональной плацентой (по Б.И. Балинскому, 1975).

алл — аллантоис; амн — амниотическая оболочка; амн.п — амниотическая полость; жм — желточный мешок; х — хорион; в — ворсинки хориона; вн.мз — внезародышевая мезодерма; эц — экзоцелом





для установления связи между кровеносными системами плода и матери. Эта связь осуществляется благодаря имплантации зародыша в стенку матки, к рассмотрению чего мы и переходим.

### Имплантация и типы плацент

Характернейшее свойство развития высших млекопитающих — более или менее плотное соединение зародыша со стенкой матки, устанавливающееся через несколько дней после начала развития (у мыши на 6-е сут, у человека на 7-е сут), когда зародыш находится на стадии бластоцисты. В основе этого процесса, называемого *имплантацией*, лежит погружение вторичных ворсинок хориона в стенку матки. В результате образуется особый орган — *плацента*, имеющая зародышевую часть — ворсинки хориона, и материнскую часть — более или менее измененную стенку матки. К зародышевой части плаценты можно отнести также и аллантоидную ножку, которая имеет особое значение для кровоснабжения плода у низших млекопитающих (сумчатые), где материнская часть плаценты неразвита.

У высших млекопитающих по глубине погружения ворсинок хориона зародыша в слизистую оболочку матки различают следующие типы плацент.

*Полуплацента* (встречается у свиньи, лошади, бегемота, верблюда, лемуров и китообразных) характеризуется тем, что ворсинки хориона не прободают даже эпителиальную выстилку матки, а лишь погружаются в складки ее слизистой оболочки, как пальцы в перчатку (рис. 71, А).

*Десмохориальная плацента* (у жвачных) устроена так, что ворсинки хориона в месте контакта разрушают слизистую оболочку матки и внедряются в ее соединительнотканый слой, но не достигают стенок кровеносных сосудов матки (рис. 71, Б).

*Эндотелиохориальная плацента* (у хищных) характеризуется уже установлением контакта между сосудами плода и матери; ворсинки хориона проникают через весь соединительнотканый слой матки и отделяются от ее сосудов только эндотелиальной стенкой последних — откуда и название этого типа плаценты (рис. 71, В).

И наконец, наиболее тесная связь сосудов плода и матери осуществляется в *гемохориальной плаценте* приматов (рис. 71, Г). Здесь ворсинки хориона прободают также и эндотелий кровеносных сосудов слизистой оболочки матки и погружаются в кровяные лакуны, заполненные кровью матери. Таким образом, кровь плода отделена от крови матери лишь тонкой наружной оболочкой хориона и стенками капиллярных сосудов самого зародыша. Уста-

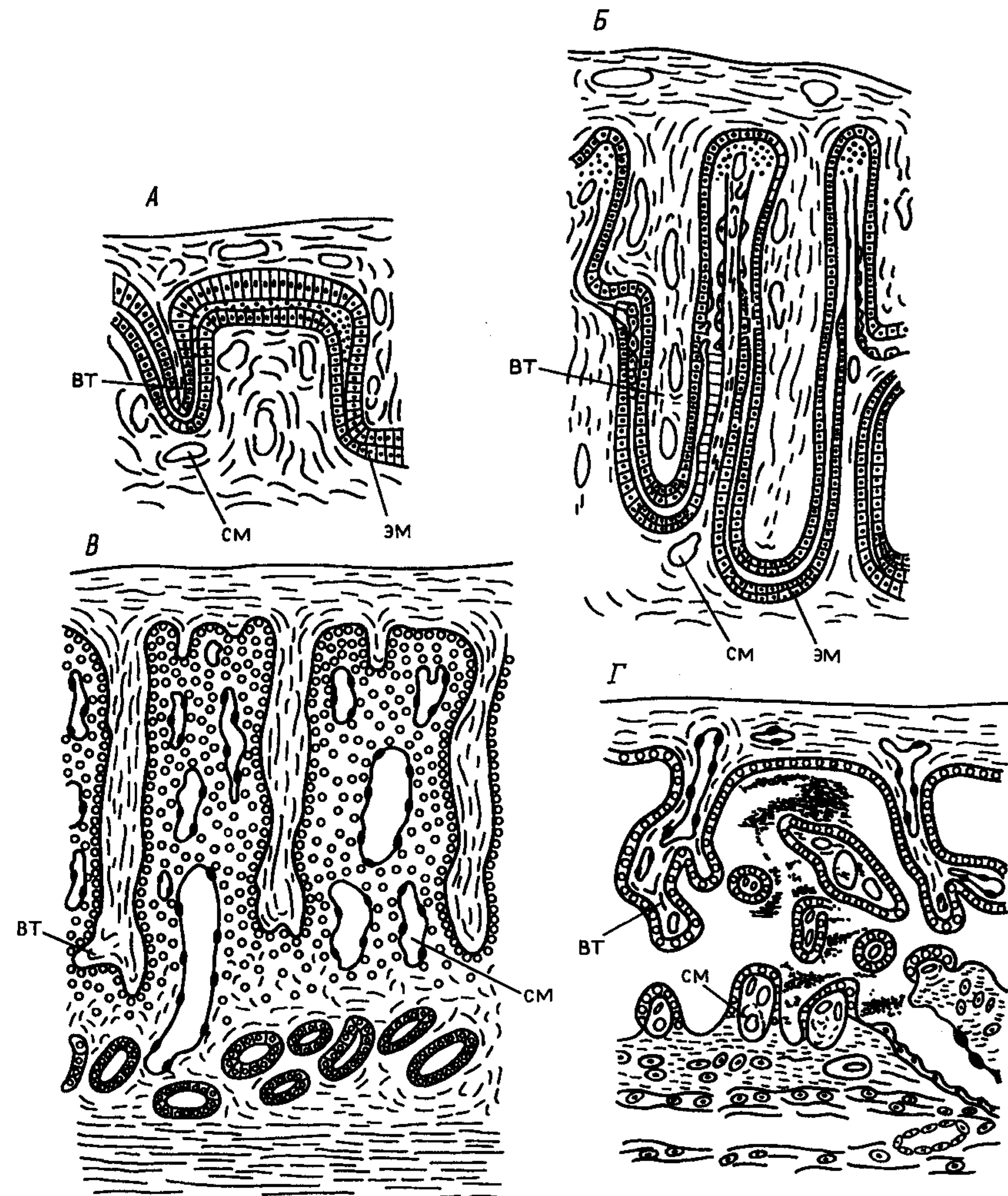


Рис. 71. Типы плацент (по А.А. Заварзину, 1935).

А — эпителиохориальная; Б — десмохориальная; В — эндотелиохориальная; Г — гемохориальная; вт — ворсинки трофобласта; эм — эпителий стенки матки; см — кровеносные сосуды матки

новлено, что клетки ворсинок хориона активно заглатывают путем пиноцитоза целые капельки крови матери. Тем не менее существует плацентарный барьер, препятствующий проникновению в кровяное русло плода некоторых вредных для него веществ. Исследование плацентарного барьера — одна из важнейших медицинских проблем.

### Гормональная регуляция половых циклов млекопитающих

У млекопитающих выработалась сложная система гормональной регуляции полового цикла, необходимая для нормального протекания беременности. Мы опишем ее лишь в общих чертах.

Замкнутый круг регуляции устанавливается уже на уровне взаимодействия яичника и плода, но в масштабах целого организма этот регуляционный цикл запускается и управляется периодическими подъемами концентрации трех различных *гонадотропных гормонов*, выделяемых гипофизом. Они влияют на последние стадии роста фолликула, на овуляцию, т.е. на выход яйцеклетки из граафова пузырька, и на превращение фолликула в так называемое желтое тело. На уровне яичника основной эндокринной железой становится фолликул: ввиду алецитальности яиц млекопитающих это стало одной из его основных функций. Превратившись в граафов пузырек, фолликул выделяет *эстроген* — гормон, вызывающий предимплантационные изменения в слизистой оболочке матки, сводящиеся прежде всего к усиленной пролиферации ее клеток. Если после овуляции произошло оплодотворение, то на месте фолликула развивается действующая во время всей беременности эндокринная железа — *желтое тело*. Это превращение происходит под влиянием гонадотропного гормона *хориогонина*, выделяемого хорионом зародыша. Этот же гормон впоследствии поддерживает желтое тело в функционирующем состоянии. Желтое тело в свою очередь выделяет *прогестерон* — гормон, вызывающий разнообразные постовуляционные изменения слизистой матки. Вначале он разрыхляет слой матки, способствуя имплантации; позже он подавляет сокращения мышц матки, препятствуя преждевременному прекращению беременности. На более поздних стадиях беременности основной эндокринной железой, независимой от гормонов матери, становится плацента. На этих стадиях даже удаление гипофиза уже не может прервать беременность.

### Первичная эмбриональная индукция в различных классах позвоночных животных

Испытания на первичную эмбриональную индукцию проводили на представителях всех классов позвоночных, а также на низших хордовых — асцидиях. Имеется ли индукция у асцидий, и чем она отличается от таковой у амфибий, вы можете узнать, решив задачу № 22 (см. с. 359). Что же касается собственно по-

звоночных, то у них первичная эмбриональная индукция всегда присутствует, но ее проявления в разных классах несколько различны. Так, у бесчерепных (ланцетник) и круглоротых активен только туловищный индуктор, тогда как головной индуктор (дорсальная губа ранней гастролы) индукции не вызывает. Это, несомненно, связано с отсутствием головного отдела тела у бесчерепных и слабым его развитием у круглоротых. У костистых рыб присутствуют (на дорсальном краю бластодиска) оба индуктора, однако эксплантированные участки вентральной ткани могут давать осевые зачатки и без всяких контактов с индукторами. У амниот (исследования проводили на птицах) гензеновский узелок проявляет свойства шпемановского индуктора, а средняя треть и задний край первичной бороздки — свойства ньюкуповского индуктора. Соответственные данные получены как на морфологическом, так и на молекулярно-генетическом уровне: в гензеновском узелке синтезируется белок *goosecoid* и другие факторы, обнаруженные в дорсальной губе бластопора амфибий, а в средней и задней частях первичной бороздки — белок, гомологичный фактору *Vgl*, который присутствует в ньюкуповском индукторе амфибий.

### «Узел сходства» в развитии позвоночных животных

В первой главе уже говорилось о законе зародышевого сходства К. Бэра, сформулированного (в нач. XIX в.) на основе сопоставления хода развития в различных классах позвоночных: чем раньше стадия развития, тем более сходной является структура зародышей, относящихся к различным систематическим группам. Это означает, что, по Бэру, в ходе развития нарастает дивергенция (расхождение) признаков. Оценивая сегодня этот закон, следует учесть, что Бэр не был знаком с более ранними, чем нейрула, стадиями развития позвоночных.

Исходя из полученных позже и изложенных в этой главе сведений картина рисуется иначе: как раз наиболее ранние стадии развития — дробление, гастрология — в развитии различных классов позвоночных могут проходить совершенно по-разному: достаточно сопоставить гастрологию у костистых рыб, амфибий и амниот. На поздних стадиях развития также, конечно, имеются существенные систематические различия: применительно к этим стадиям закон Бэра полностью сохраняет свою силу. Однако имеется период развития, который можно назвать «узлом сходства», поскольку в этот период у всех без исключения позвоночных



сходным путем развиваются сходные структуры: это период закладки осевых органов — нервной трубки, хорды, сомитов и других сопутствующих образований. Зародыши различных классов позвоночных различными путями (например, проходя или не проходя через инвагинационную гастрюляцию) подходят к этому этапу, но затем проходят его весьма единообразно. Иногда данную стадию развития называют «фарингула» (от греческого *pharynx* — глотка).

Такое единообразие связано с тем, что в основе нейруляции и закладок осевых органов у всех позвоночных лежит одно и то же в принципе морфогенетическое движение: передне-заднее растяжение — латеромедиальная конвергенция материала дорсальной эктодермы и мезодермы. Именно это движение, лежащее в основе формирования центральной нервной системы и сопутствующих ей двигательных и опорных органов, и определяет единый тип развития и строения всех позвоночных.

#### ЛИТЕРАТУРА

*Бочаров Ю.С.* Эволюционная эмбриология позвоночных. — М.: Изд-во МГУ, 1988.

*Детлаф Т.А., Гинзбург А.С., Шмальгаузен О.И.* Развитие осетровых рыб. — М.: Наука, 1981.

*Заварзин А.А.* Краткое руководство по эмбриологии человека и позвоночных животных. — Л.: Наука, 1935.

*Игнатьева Г.М.* Ранний эмбриогенез рыб и амфибий. — М.: Наука, 1979.

*Кнорре А.Г.* Краткий очерк эмбриологии человека с элементами общей, сравнительной и экспериментальной эмбриологии. — Л.: Медгиз, 1959.

## ФОРМИРОВАНИЕ ОРГАНОВ

Развитие производных энтодермы и связанных с ними закладок. — Развитие производных мезодермы. — Развитие производных эктодермы. — Морфологические преобразования и клеточные процессы, лежащие в основе органогенезов. — Направленные движения эмбриональных клеток и их факторы. — Общая характеристика индукционных взаимодействий при развитии органов. — Целостный характер детерминации зачатков органов. Поля органов

После завершения гастрюляционных движений зародыш приступает к построению отдельных систем своих органов — к *органогенезам*. Если формирование центральной нервной системы позвоночных связано, как мы видели, с морфологическими перестройками, охватывающими почти весь зародыш, то дальнейшие органогенезы представляют собой более местные процессы. Зародыш постепенно разбивается на относительно независимо развивающиеся системы, которые и превращаются в органы или части тела. Подробное описание органогенезов составляет содержание частной эмбриологии. Мы рассмотрим лишь некоторые общие закономерности формирования органов. Развитие отдельных органов будет рассмотрено в порядке их преимущественной принадлежности к одному из трех зародышевых листков — энтодерме, мезодерме и эктодерме. Подчеркнем, что большинство органов либо непосредственно формируется из производных двух зародышевых листков, либо по мере своего развития вступает с производными другого листка в индукционные взаимодействия. Но почти всегда можно указать на зародышевый листок, играющий основную роль при формировании данного органа.

### Развитие производных энтодермы и связанных с ними закладок

**Кишечная трубка и ее дифференцировка.** К производным энтодермы относятся пищеварительная система и ее производные. Эволюционно она наиболее древняя и возникает в онтогенезе одна из первых. В разных классах позвоночных кишечная трубка формируется не одинаково. У бесчерепных (ланцетник), круглоротых,

хвостатых амфибий и рептилий на определенных стадиях развития гастроцель представляет собой истинный архентерон, так как материал хорды и мезодермы непосредственно граничит с полостью гастроцели. Лишь позже эти закладки отделяются от полости гастроцели напользающим с вентральной стороны слоем энтодермы, и архентерон превращается в дефинитивный (окончательный) кишечник. В других группах позвоночных — у птиц, млекопитающих, по-видимому, у всех рыб, а также бесхвостых амфибий — стенка гастроцели с самого начала состоит из энтодермального материала, поэтому закладки хорды и мезодермы никогда не граничат с полостью кишечника. Таким образом, в этих случаях гастральное впячивание с самого начала представляет собой дефинитивный кишечник. Дальнейшее развитие и дифференцировка дефинитивной кишки в общих чертах сходны у всех позвоночных. Специфические особенности амниот, связанные с закладкой у них передней и задней кишки и их последующим объединением, были разобраны ранее (см. гл. 7).

Сформировавшаяся кишечная трубка позвоночных может быть разделена на три отдела: переднюю, среднюю и заднюю кишки (рис. 72, 73). Наиболее сложно дифференцирована передняя кишка. Относительно долгое время она представляет собой слепой вырост, так как ротовое отверстие прорывается на сравнительно поздних стадиях. До этого времени перед-

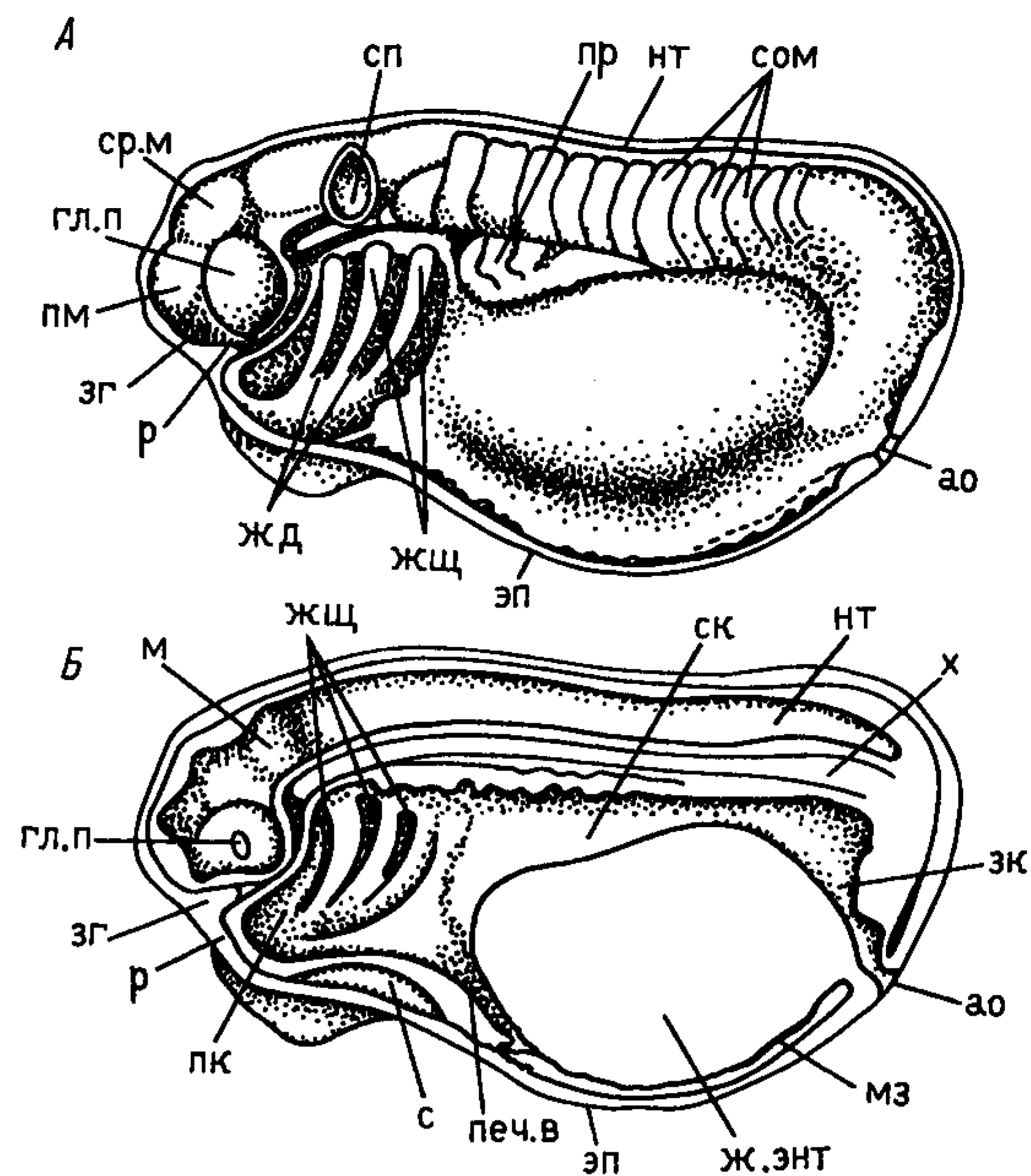


Рис. 72. Зародыши амфибий на стадии ранней хвостовой почки в сагиттальной проекции (по Б.И. Баллинскому, 1975).

А — вид с удаленной покровной эктодермой. Б — вид разреза в сагиттальной плоскости; ао — анальное отверстие; гл.п — глазной пузырь; жд — жаберные дуги; жщ — жаберные щели; ж.энт — желточная энтодерма; зг — зачаток гипофиза; зк — задняя кишка; м — мозг; мз — мезодерма; нт — нервная трубка; печ.в — печеночный вырост; пк — передняя кишка; пм — передний мозг; пр — пронефрос; р — место будущего ротового отверстия; с — сердце; ск — средняя кишка; сом — сомиты; сп — слуховой пузырек; ср.м — средний мозг; х — хорда

няя кишка успевает дифференцироваться на глотку, зачаток желудка и зачаток печени. Последний возникает из печеночного выроста. Кроме того, за счет материала передней кишки впоследствии формируются большая часть двенадцатиперстной кишки и поджелудочная железа. На более поздних стадиях развития из вентральной стенки передней кишки образуются зачатки легких. Они появляются непосредственно сзади глотки на вентральной стороне пищеварительного канала в виде парных выпячиваний. Дальнейшее развитие этих зачатков рассматривается в этой же главе.

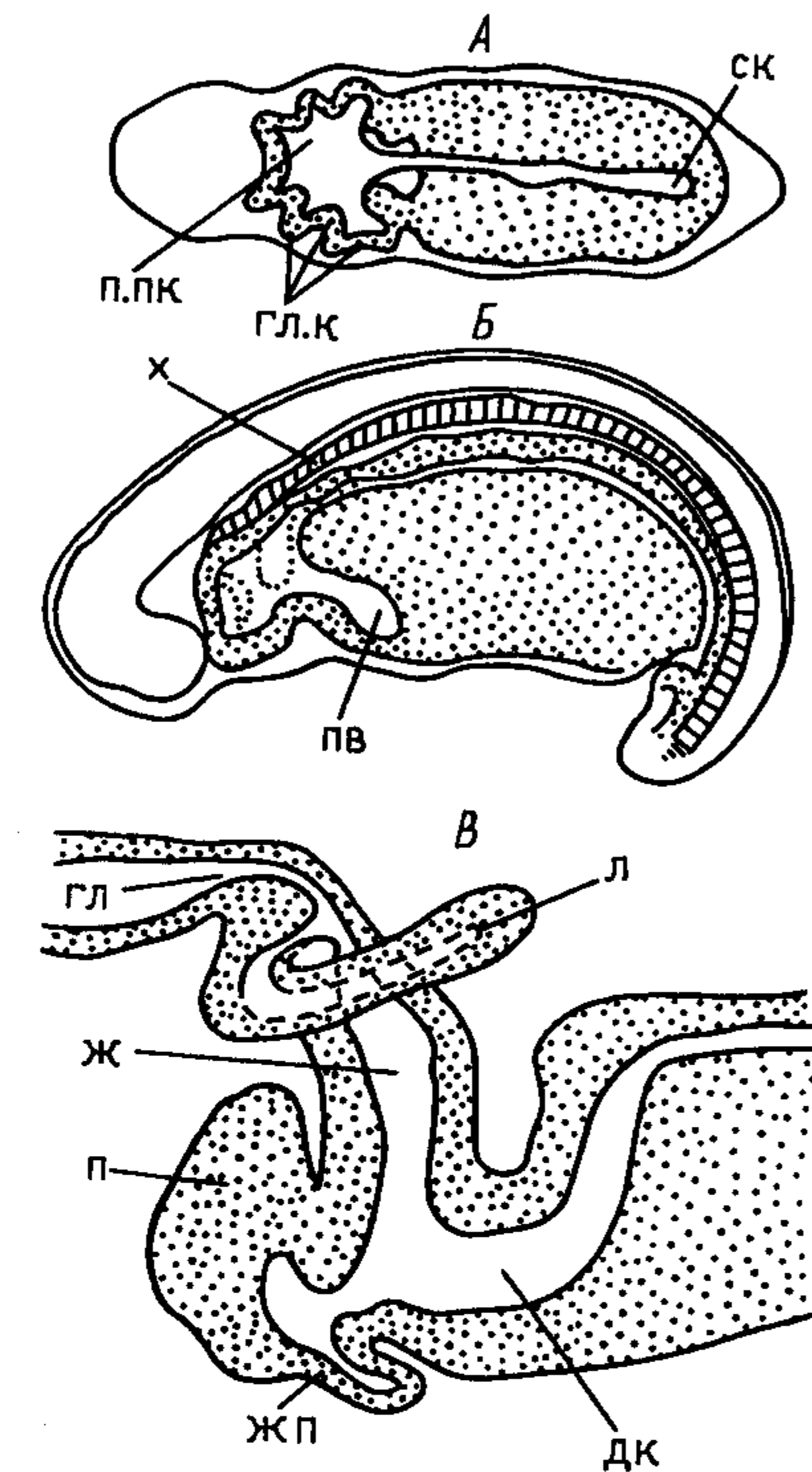


Рис. 73. Развитие органов пищеварения и их производных у амфибий (по Б.И. Баллинскому, 1975).

А — фронтальный, Б — сагиттальный разрез зародыша на стадии ранней хвостовой почки, В — схема строения передней части кишечника на более поздней стадии развития (сагиттальная проекция); гл — глотка; гл.к — глоточные карманы; дк — двенадцатиперстная кишка; ж — желудок; жп — желчный пузырь; л — зачаток легкого; п — зачаток печени; пв — печеночный вырост; п.пк — полость передней кишки; ск — средняя кишка; х — хорда

Одна из наиболее характерных черт зародышей всех позвоночных — образование в стенке глотки жаберных карманов, часть которых превращается в сквозные жаберные щели (рис. 73). Наибольшее число жаберных щелей формируется у низших позвоночных. Например, у круглоротых их 14. У зародышей амфибий закладываются 5 пар жаберных карманов, из которых 4 задних открываются во внешнюю среду в виде жаберных щелей, а передний так и остается слепым выростом. При прорыве жаберных щелей покровная эктодерма соединяется с энтодермой передней кишки.

У зародышей амниот закладываются 4 пары жаберных карманов, из которых 3 передних на короткое время превращаются в жаберные щели, но впоследствии снова зарастают. Первая пара карманов превращается в *евстахиевы трубы*, соединяющие полости среднего уха с ротовой полостью. Из других жаберных карманов



развиваются железы внутренней секреции: третья пара карманов дает начало парному зачатку *зобной железы* (тимусу), четвертая — *паращитовидным железам*. Все эти железы образованы преимущественно энтодермальной выстилкой жаберных карманов. Из энтодермы дна глотки в виде непарного выпячивания между 1-й и 2-й жаберными дугами формируется *щитовидная железа*.

В промежутках между жаберными щелями закладываются хрящевые жаберные дуги, образующие висцеральный скелет. Они строятся из переместившихся сюда клеток нервного гребня (эта закладка описана ниже). Чем выше организация позвоночного, тем больше сокращается число жаберных дуг, которые в ходе развития подвергаются преобразованиям. У круглоротых и акуловых рыб закладываются 7 пар дуг, у других рыб — 5 пар. Хрящи первой пары превращаются у рыб в челюстные дуги, второй — в подъязычную дугу. У наземных позвоночных за счет хрящей первых двух пар возникают, кроме того, слуховые косточки (см. ниже). За счет остальных дуг у высших позвоночных формируются хрящи трахей. Кроме того, клетки дорсальных концов жаберных дуг участвуют в образовании головных нервных ганглиев.

Ротовое впячивание (стомодеум) — также производное эктодермы. Оно появляется у позвоночных сравнительно поздно и вначале отделено от полости глотки ротоглоточной мембраной, которая затем прорывается. Еще до соединения с полостью глотки дорсальная часть ротового впячивания (карман Ратке) соприкасается с дном промежуточного мозга. Впоследствии карман Ратке полностью отшнуровывается от ротового впячивания и образует переднюю и промежуточную доли важнейшей эндокринной железы — *гипофиза*. Задняя, нейральная, доля гипофиза возникает из дна промежуточного мозга под индукционным воздействием кармана Ратке.

Зубы развиваются из общего эпителиального утолщения эктодермального происхождения и из мезенхимной ткани, в которую это утолщение вдается (рис. 74). Мезенхима зубного зачатка берет начало из клеток нервного гребня (см. ниже). Из эпителиального утолщения, врастающего в подлежащую мезенхиму, формируется тяж — *зубная пластинка*. На ее внутренней поверхности появляются колбовидные выросты, из которых возникают эмалевые органы. Навстречу каждому из них в виде зубного сосочка растет мезенхима. Эмалевый орган имеет форму колпачка и называется также эмалевым колпачком. Внутренний, прилежа-

щий к мезенхиме слой колпачка состоит из цилиндрических эпителиальных клеток (амелобластов), выделяющих на своей поверхности белковые вещества, называемые *зубной эмалью*. Вдающаяся в эмалевые колпачки мезенхима образует *зубные сосочки*. Мезенхимные клетки наружных, принадлежащих к эмалевым колпачкам стенок зубных сосочков дифференцируются, превращаясь в преодонтобласты. Эти клетки синтезируют и секретируют дентиновый коллаген, дентиновые фосфопротеины, гликопротеиды, вначале формирующие *предентин*, который, минерализуясь, превращается в *дентин* — твердое вещество, составляющее основу зуба. Из зубного сосочка развивается *зубная мякоть*, куда позже прорастают нервы и кровеносные сосуды.

Обе части зубных зачатков — эпителиальная и мезенхимная — дифференцируются на основе тесных взаимодействий. В эпителии зубного зачатка в изоляции от мезенхимы не проходят даже самые ранние стадии дифференцировки: он ороговеет и погибает. С другой стороны, эпителий, взятый даже из другого отдела зародыша (например, покровная эктодерма из области зачатка конечности), в контакте с мезенхимой зубного зачатка образует эмалевый орган. Мезенхима зубных сосочков индуцирует в эпителии синтез эмалевых белков, а также оказывает на зачаток зуба и более общее формативное воздействие, определяя его специфику (возникновение из данного зачатка коренного зуба или резца). Но в изоляции от эпителия мезенхима зубного зачатка не способна синтезировать дентин. Таким образом, в зачатке зуба эпителий и мезенхима взаимодействуют между собой.

Замечательно, что такое взаимодействие происходит даже в тех случаях, когда эпителий и мезенхима принадлежат представителям различных классов животных, а именно птицам и млекопитающим. Американский эмбриолог Коллар показал, что мезенхима зубных сосочков зародышей мыши способна индуцировать синтез эмали и дифференцировку амелобластов даже в ротовом эпителии куриного зародыша, хотя, как известно, у птиц

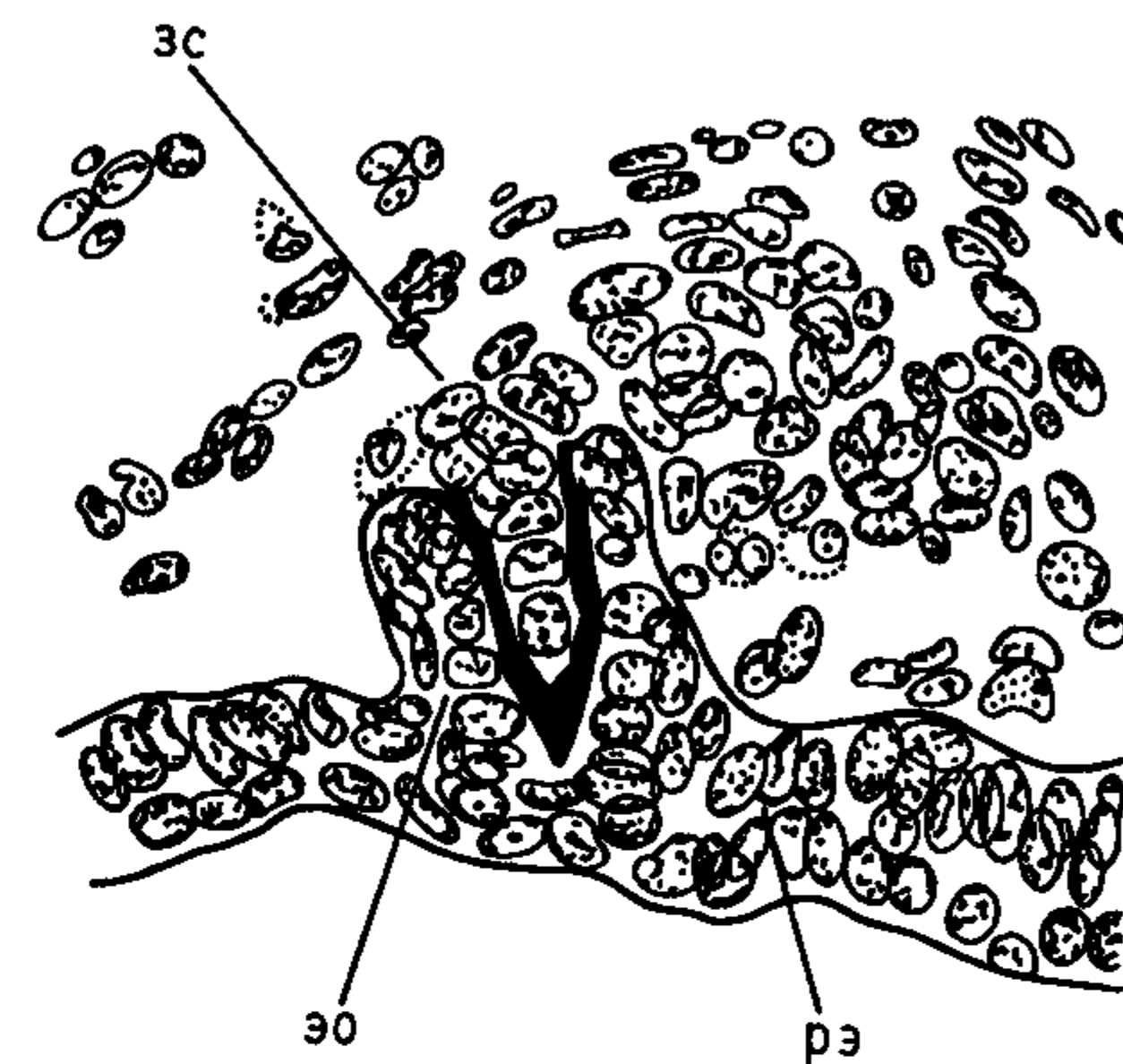


Рис. 74. Зачаток зуба зародыша саламандры (по Б.И. Балинскому, 1975).

зс — зубной сосочек; рэ — ротовой эпителий; эо — эмалевый орган

зубы отсутствуют. Данный опыт представляет большой интерес с эволюционной точки зрения: он показывает, что эволюционная утрата зубов в классе птиц связана не с потерей соответствующих структурных генов в клетках ротового эпителия, а с отсутствием необходимых тканевых воздействий: стоит только подсадить ткань-индуктор, как гены амелобластов, «дремавшие» несколько миллионов лет, тут же «просыпаются» и приступают к соответствующим синтезам.

**Морфологическая дифференцировка легких, печени и поджелудочной железы.** В морфологической дифференцировке этих органов немало общего: она сводится к последовательному ветвлению первоначальных зачатков — выступов кишечного эпителия — на все более тонкие выросты, вклинивающиеся в окружающую их мезенхиму. Как морфологическая, так и последующая цитологическая дифференцировка зачатков легких, печени и поджелудочной железы (как и более мелких желез пищеварительного тракта — больших слюнных желез) невозможна без взаимодействия эпителия с окружающей его мезенхимой.

Морфологическая дифференцировка легкого начинается с развития в каждой его половине так называемого *бронхиального древа* — системы последовательно и дихотомически ветвящихся слепых эпителиальных выпячиваний — бронхов. На концах бронхов образуются концевые альвеолы, которые позже подразделяются на вторичные альвеолы. Кроме них на стенках мелких бронхов возникают боковые альвеолы. Окончательная дифференцировка альвеол наступает после заполнения легких кислородом, т.е. уже после рождения плода.

Зачаток *печени* (непарный печеночный вырост) подразделяется затем на две части: переднее выпячивание, образующее собственно зачаток печени, и заднее — зачаток желчного пузыря. Выпячивание печени, имеющее вначале вид плотного тяжа, в дальнейшем многократно разветвляется на многочисленные печеночные тяжи, которые, переплетаясь друг с другом и разрастаясь, образуют железистую паренхиму. В дальнейшем между ними вырастают мезенхимная ткань и кровеносные сосуды.

В ходе последующего развития дифференцируются гепатоциты с их характерной внутриклеточной структурой. Небольшая часть гепатоцитов на поздних стадиях развития становится полиплоидной (тетра- или октаплоиды). Клетки печени синтезируют и выводят ряд важных веществ: вителлогенин (у самок), фетопротеин, сывороточный альбумин.

Поджелудочная железа развивается из двух выпячиваний кишечной трубки: дорсального и возникающего несколько позже вентрального. В дальнейшем благодаря повороту двенадцатиперстной кишки вокруг своей оси оба зачатка сближаются и в конце концов срастаются, открываясь в кишку единым протоком. В поджелудочной железе образуются два типа специализированных клеток: эндокринные (вырабатывающие инсулин) и экзокринные (синтезирующие липазы и амилазы). Первый тип клеток —  $\beta$ -клетки островков Лангерганса. Они развиваются из клеток эпителия кишки под индуцирующим влиянием мезодермы.

**Роль эпителиально-мезенхимных взаимодействий в дифференцировке энтодермальных зачатков.** Для дифференцировки энтодермальных зачатков требуются непосредственные контакты с мезодермой, причем на ранних стадиях развития менее специфические, а для окончательной дифференцировки — более специфические контакты. Так, для формирования выроста легкого из эпителия передней кишки достаточен контакт эпителия с мезенхимой этого же зачатка. Добавление чужеродной мезенхимы может полностью изменить направление развития зачатка: под влиянием мезодермы желудка легочная энтодерма будет образовывать структуры, сходные с железами желудка, под влиянием мезодермы печени — печеночные тяжи. Для начальных стадий морфогенеза зачатка печени необходим его контакт с мезодермальными клетками зачатка сердца, а для дальнейшей биохимической дифференцировки клеток печени — контакт с собственной, печеночной мезодермой. Присутствие специфической мезодермы необходимо также для полной дифференцировки и функционирования щитовидной железы. Несколько менее специфические влияния требуются при развитии поджелудочной железы: для нормальной дифференцировки эпителия поджелудочной железы в клетки, секретирующие гормоны (в том числе инсулин), также необходим контакт с мезенхимой, но в условиях эксперимента собственная мезенхима поджелудочной железы может быть заменена чужеродной мезенхимой слюнных желез или вторичной почки.

### Развитие производных мезодермы

**Осевая мезодерма.** У всех позвоночных имеются осевая и боковая мезодермы, причем осевая мезодерма подразделяется на сомиты (метамеризуется). Способ закладки и дифференцировки



сомитов в разных классах хордовых не одинаков. У ланцетника сомиты формируются в виде энтероцельных выпячиваний архентерона и с самого начала содержат участок целомической полости. У большинства позвоночных сомиты сначала закладываются в виде сплошных скоплений мезодермальных клеток и лишь позже в них возникают полости путем расхождения этих клеток.

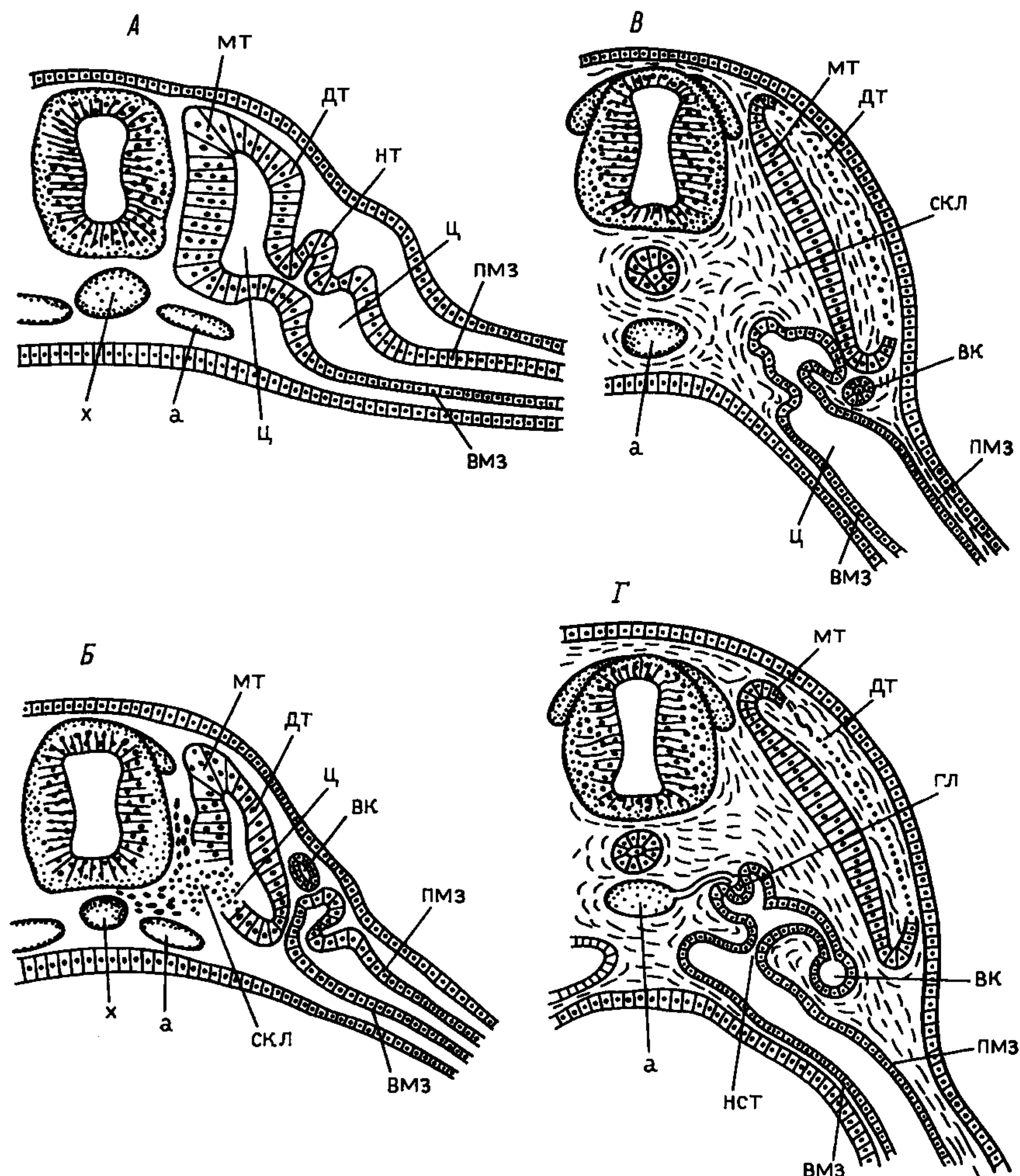


Рис. 75. Четыре последовательные стадии (А-Г) развития производных мезодермы (по А.А. Заварзину, 1935).

а — аорта; вк — вольфов канал; вкз — висцеральный листок мезодермы; гл — гломус; дт — дерматом; мт — миотом; нст — нефростом; нт — нефротом; пмз — париетальный листок мезодермы; скл — склеротом; х — хорда; ц — целом

В ходе дальнейшего развития сомита из его клеток образуются три основные закладки (рис. 75). Наружная, обращенная к эктодерме стенка сомита формирует кожный листок, или *дерматом*. Из его клеток впоследствии возникает соединительная часть кожи, представленная преимущественно фибробластами. Внутренняя часть сомита, примыкающая к хорде (нижние позвоночные) или к хорде и нервной трубке (высшие позвоночные), образует *склеротом* — зачаток осевого скелета, вскоре распадающийся на отдельные клетки (рис. 75, Б, В). Часть сомита, расположенная между дерматомом и склеротомом, — *миотом* — зачаток всей поперечно-полосатой мускулатуры. В разных классах позвоночных соотношение и темпы развития этой частей сомита не одинаковы. У низших позвоночных основная часть сомитов, как правило, представляет собой миотомы. У высших позвоночных наиболее активной областью вновь возникающего сомита является небольшая зона, расположенная на его дорсомедиальном краю. Возникающие из нее клетки дают как дерматом, так и миотом. Последний возникает путем подворачивания группы клеток под зачаток дерматома. Из-за этого данная область получила название *дорсомедиальной губы* сомита. Интересно, что по некоторым свойствам она напоминает дорсальную губу бластофора гастролы. А именно, если дорсомедиальную губу сомита удалить, то данный сомит вообще не дифференцируется, тогда при удалении всей обширной оставшейся области сомита последний полностью регенерирует из своей дорсомедиальной губы. Наконец, пересадка губы на другой сомит создает в нем дополнительный миотом.

Вначале осевая мезодерма метамеризуется не только в туловищной, но и в головной части тела зародыша. Однако во взрослом состоянии лишь у ланцетника в области головы сохраняется метамерная структура. У других позвоночных головные сомиты распадаются вскоре после своего возникновения. Основная часть их клеток образует парные хрящевые закладки задней части черепа — *парахордалии* (рис. 76). Таким образом, эта клеточная масса по своим потенциям соответствует склеротомам. Передние концы парахордалии, как и передний конец хорды, находятся на уровне вентральной мозговой складки (см. ниже). Спереди от нее возникают еще две парные Г-образные хрящевые закладки черепа — *трабекулы* (рис. 76). Их задняя часть строится из мезенхимы прехордальной пластинки, а передняя — из клеток нервного гребня (как и висцеральный скелет).

Туловищные сомиты всех позвоночных в конце концов также распадаются, но намеченная ими метамерия тела у взрослых животных сохраняется. Во-первых, это связано с тем, что сомиты определяют расположение спинномозговых (спинальных) нервных ганглиев, во-вторых, выходящие из спинальных ганглиев нервные окончания прорастают всегда через передние, а не задние половины сомитов, даже если сомит повернуть на 180° относительно оси тела зародыша (в последнем случае нервные окончания будут прорасти по-прежнему через те части сомитов, которые исходно были направлены вперед, а теперь — назад). Механизмы направленного роста нервов обсуждаются ниже в этой главе (с. 229). В-третьих, метамеризация закрепляется в расположении тел позвонков: каждый позвонок возникает из передней части более заднего сомита и задней части более переднего сомита.

«Часы сегментации». Исследования последних лет позволили обнаружить у зародышей костистых рыб, птиц и млекопитающих периодический процесс, протекающий в еще несегментированной к данному моменту развития осевой мезодерме.

Рассмотрим его на примере куриного зародыша (рис. 77). Непосредственно спереди от гензеновского узелка в еще не сегментированной (постсомитной) осевой мезодерме каждые 90 мин появляется область активации определенных генов, один из которых носит название *c-hairy 1*. (Под активацией гена понимают транскрипцию на

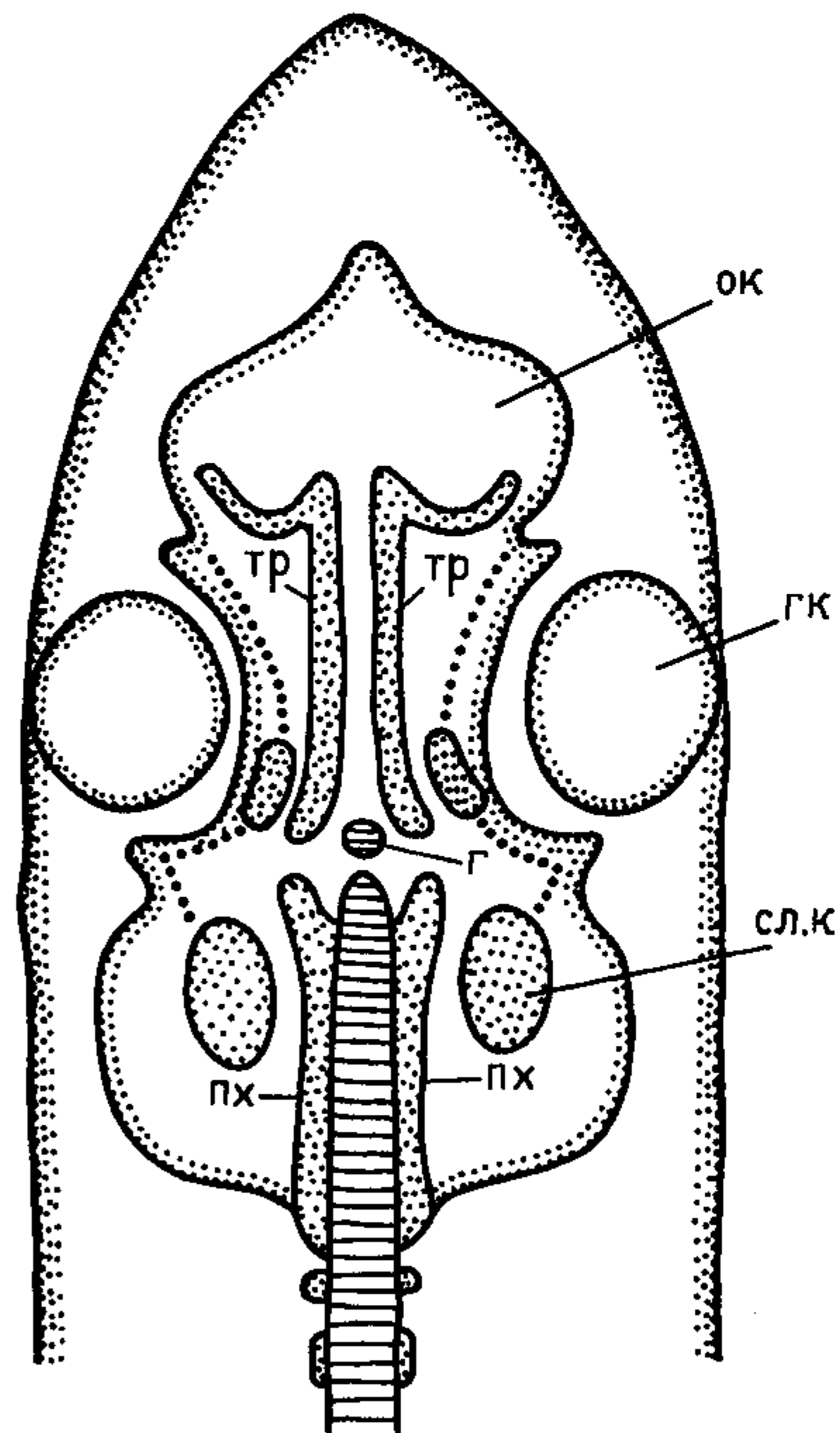


Рис. 76. Схема расположения закладок черепа у зародыша позвоночного (по И.И. Шмальгаузену, 1938).

г — гипофиз; гк — глазная капсула; ок — обонятельная капсула; пх — парахордалии; сл.к — слуховая капсула; тр — трабекула

нем мРНК, см. гл. 9.) Область активации распространяется вперед, вплоть до задней границы уже сегментированной мезодермы, и при этом сужается, так как сзади ее настигает область дезактивации. В конце концов от активной области остается

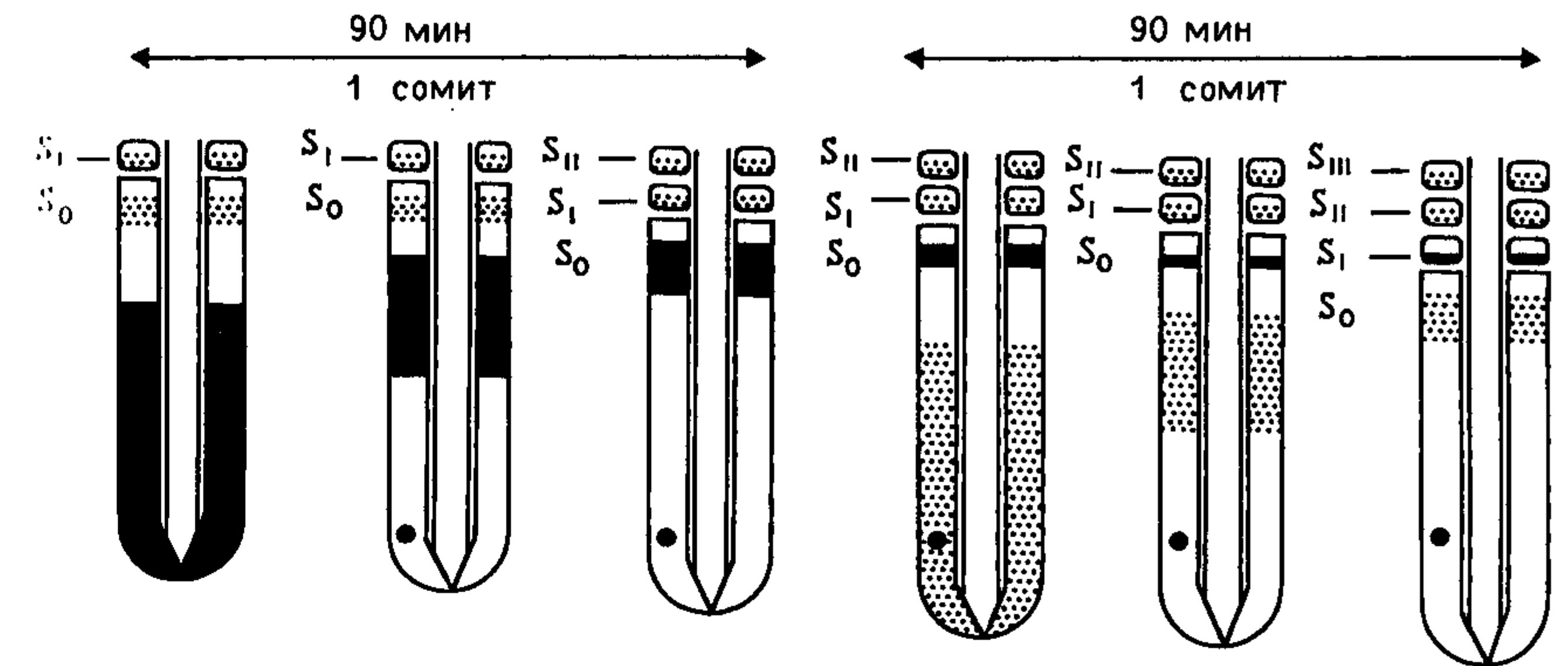


Рис. 77. «Часы сегментации» у зародышей амниот (по О. Пуркуа с соавт., 2001).

Схематически показаны левый и правый тяжи осевой мезодермы, расположенные спереди от гензеновского узелка и удлиняющиеся из-за пополнения клеточным материалом, подворачивающимся через область узелка. Жирные точки отмечают длину и тот же передне-задний уровень мезодермы.  $S_1$ – $S_{III}$  — последовательно возникающие сомиты. Черным цветом показана одна из «волн» экспрессии гена *c-hairy 1*.  $S_0$  — зона, где она превращается в узкую полосу, из-за того что ее догоняет «волна» прекращения экспрессии. Серым цветом показана предыдущая и последующая волны. За время прохождения одной «волны» (90 мин.) формируется один очередной сомит

лишь узкая полоска. Как раз к этому моменту от несегментированной мезодермы отделяется очередной сомит, и оставшаяся активная полоска входит в состав его задней половины. Такой процесс повторяется с четкой периодичностью при образовании каждого последующего сомита.

С первого взгляда может показаться, что описанные явления представляют собой волну индукции, где более задние клетки постсомитной зоны каким-то образом активируют более передние. Специальные исследования показали, однако, что взаимовлияние клеток, по крайней мере в существенных масштабах, отсутствует: клетки каждого передне-заднего уровня «включают» и «выключают» данную группу генов независимо от присутствия или отсутствия клеток других уровней. Таким образом, речь идет действительно об автономных «часах сегментации», которые были «заведены» в данной группе клеток осевой мезодермы, вернее всего в момент их подворачивания через гензеновский узелок. К обсуждению молекулярных механизмов «часов сегментации» мы вернемся в гл. 9, а в гл. 11 рассмотрим их как частный случай широкого и биологически важного класса автоколебательных процессов.

Наличие «часов сегментации» не является необходимым условием возникновения мезодермальных сомитов: в условиях



эксперимента у зародышей птиц можно вызвать образование серий сомитов в нетипичном положении при полном отсутствии «часов». До сих пор не выявлены «часы сегментации» и у зародышей амфибий. Можно думать, что «часы сегментации» представляют собой механизм точной настройки, без которого, однако, сегментирующаяся мезодерма может и обойтись. В этом проявляется одно из основных свойств эмбрионального развития — минимальное обеспечение развития наиболее важных систем органов (к которым, несомненно, относятся и мезодермальные сомиты) является, как принято говорить, «грубым», то есть особо тонкой «настройкой» не требующим. (Подробнее о «грубых» системах см. в гл. 11.)

**Развитие органов выделения.** У анамний последовательно развиваются два сменяющих друг друга органа выделения: головная почка, или предпочка (*пронефрос*), и туловищная, или первичная, почка (*мезонефрос*). У взрослых анамний функционирует обычно мезонефрос, хотя у личинок и даже у взрослых круглоротых и некоторых костистых рыб пронефрос также участвует в функции выделения.

У амниот вслед за пронефросом и мезонефросом развивается расположенная каудальнее тазовая почка — *метанефрос*, которая и функционирует (хотя у сумчатых млекопитающих до достижения половой зрелости действует мезонефрос). Все три типа почек образуются из мезодермы, находящейся в области ножек сомитов. Пронефрос развивается из ножек немногих передних сомитов, мезонефрос — из ножек почти всех туловищных сомитов, а метанефрос — из расположенного каудальнее скопления нефрогенной мезенхимы.

Наиболее четко метамеризация выражена в развитии пронефроса. Стенки его канальцев образуются непосредственно из стенок сомитных ножек. Поэтому канальцы пронефроса открываются своими внутренними концами в полость целома. Эти концы имеют вид воронок, покрытых ресничками, — *нефростомов* (см. рис. 75). Противоположные концы канальцев загибаются назад и сливаются друг с другом в парные продольные тяжи, из которых развиваются *вольфовы каналы*, или первичные мочеточники (рис. 75, 78). Вольфовы каналы продолжают расти назад, индуцируя образование мезонефрических канальцев в более задних сегментах тела.

Канальцы мезонефроса также возникают из мезодермы сомитных ножек, но у большинства позвоночных ко времени обра-

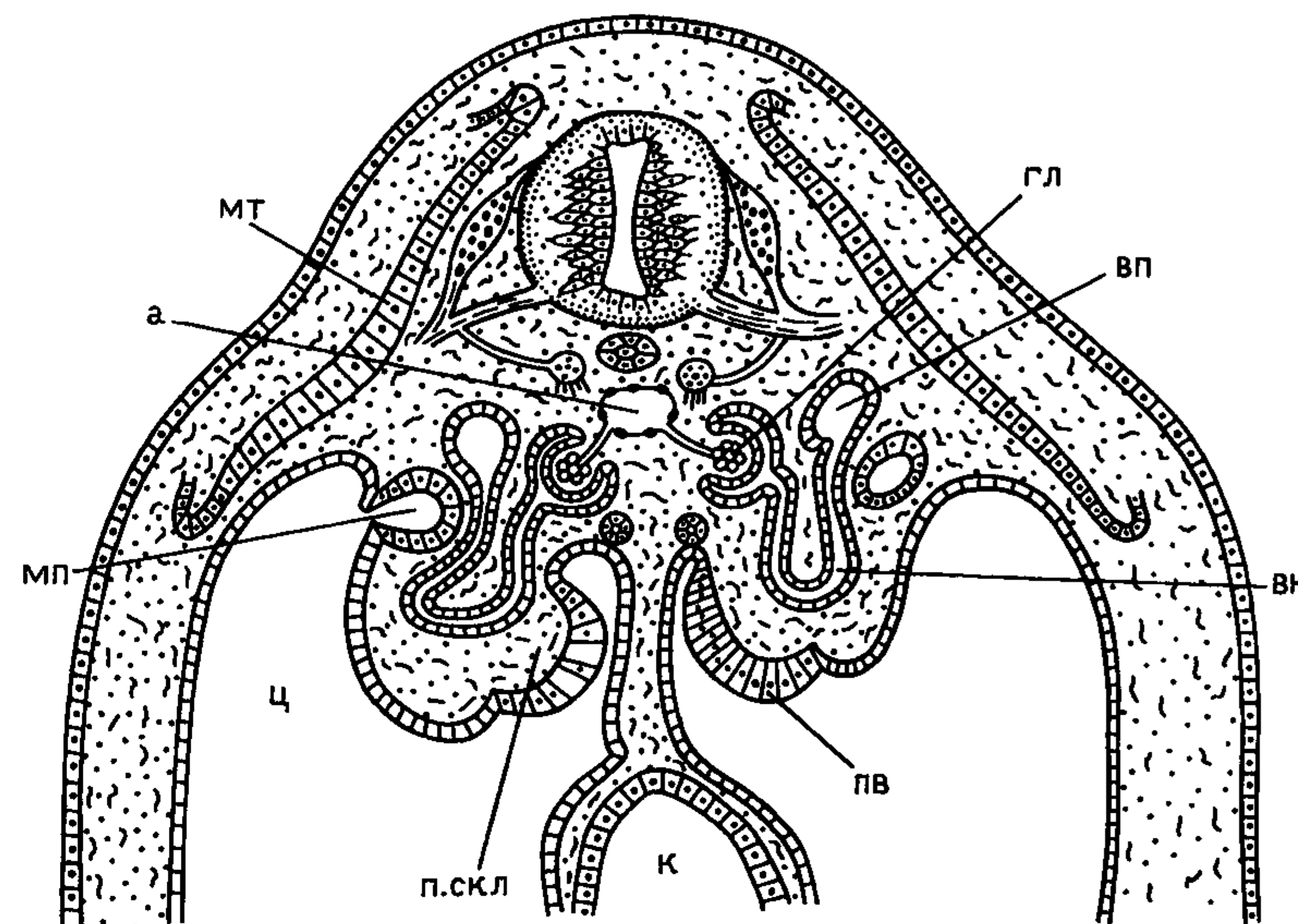


Рис. 78. Схема выделительных и половых органов зародыша позвоночного (по А.А. Заварзину, 1935).

а — аорта; вк — вольфов канал; вп — вольфов проток; гл — гломерурус; к — кишечник; мп — мюллеров проток; мт — миотом; пв — половой валик; п.скл — половая складка; ц — целом

зования мезонефрических канальцев мезодерма ножек отшнуровывается от сомитов и преобразуется в мезенхимную ткань. Из этой ткани и формируются метамерные мезонефрические канальцы, у которых впоследствии появляются многочисленные изгибы и ответвления. У зародышей анамний внутренние концы мезонефрических канальцев вторично соединяются с целомом посредством ресничных воронок, а у высших позвоночных канальцы слепо заканчиваются в мезенхиме. Наружные концы канальцев открываются в первичный мочеточник, который индуцирует само образование канальцев.

У высших позвоночных от мезонефроса остаются лишь небольшие придатки половых желез — эпоофорон у самок и эпидимис у самцов. Функционирующей почкой у высших позвоночных, как уже говорилось, является метанефрос (тазовая почка). В строении метанефроса не остается уже никаких следов метамерии, и он не связан с целомом ни на одной стадии развития. Тем не менее нефрогенная мезенхима, из которой метанефрос построен, произошла из того же источника, что и материал про- и мезонефроса, — из ножек сомитов.

Важную роль в развитии тазовой почки играет первичный мочеточник. От него к скоплению нефрогенной мезенхимы растет отросток с расширенным концом. Сам отросток превращается во вторичный мочеточник, а его расширенный конец — в почечную лоханку. На поверхности лоханки также образуются выпячивания, из которых развиваются верхние отделы выводных путей почки. Позже они открываются в мочевые канальцы, которые образуются уже из нефрогенной мезенхимы, но под индукционным воздействием вторичного мочеточника. Мочевые канальцы тесно соприкасаются с клубочками кровеносных капилляров, образуя вместе с ними мальпигиевы тельца — органы фильтрации высших позвоночных.

**Половые железы и половые протоки.** Стенки половых желез позвоночных развиваются из висцерального листка боковой пластинки на уровне ножек сомитов. Эти участки получили не совсем удачное название герминативного эпителия (см. рис. 78; 79). Недостаток этого укоренившегося термина состоит в том, что он как бы подразумевает происхождение половых клеток из этого эпителия. На самом деле половые клетки возникают из первичных гонцитов и лишь позже заселяют половые железы. Герминативный эпителий — это соматическая ткань, образующая стенку половой железы. Сама железа на ранних стадиях своего развития представляет собой складку, вдающуюся в полость тела, — так называемую половую складку. Эта складка постепенно заполняется окружающей мезенхимой, за счет которой развивается внутренняя (мозговая) часть железы. До определенной стадии развития железа имеет одинаковое для обоих полов строение (рис. 79, Б). Затем под влиянием проникших в нее первичных половых клеток, а также в зависимости от гормонального баланса организма железа дифференцируется либо в семенник (рис. 79, В), либо в яичник (рис. 79, Г). Для яичника характерно преимущественное развитие корковой части (из которой впоследствии образуется фолликулярный эпителий, окружающий ооциты), для семенника — мозгового слоя. Неодинаково в зародышах разного пола идет и развитие выводных протоков половых желез. У самцов семенные канальцы, где происходит сперматогенез, соединяются с вольфовыми каналами, которые принимают на себя функции семяпроводов. У амниот вынос семени — единственная функция вольфовых каналов, так как связанный с тазовой почкой вторичный мочеточник развивается из специального выроста вольфова канала. У анимний, где функционирующей почкой

является мезонефрос, вольфовы каналы объединяют функции мочеточника и семяпровода.

В эмбриогенезе позвоночных появляется еще одна пара каналов, идущих параллельно вольфовым, — *мюллеровы каналы* (см. рис. 78). У самцов они позже дегенерируют, а у самок сохраняются и превращаются в яйцеводы. У многих амниот по крайней мере верхние отделы мюллеровых каналов развиваются за счет клеток резорбирующего пронефроса. Поэтому эти каналы открываются в полость тела (целом) одним из нефростомов пронефроса, превратившегося в воронку яйцевода (это хороший пример субституции — замещения функций, что, по мнению ряда авторов, является одним из главных путей эволюции органов). При овуляции яйцо выходит сначала в полость тела и уже затем захватывается воронкой яйцевода (мюллерова канала).

**Производные боковой пластинки.** Расположенная вентральнее ножек сомитов боковая пластинка очень рано разделяется на париетальный и висцеральный листки. Между ними находится вторичная полость тела (целом), и оба листка образуют ее выстилку. Соответственно своему положению париетальный листок формирует внешнюю выстилку

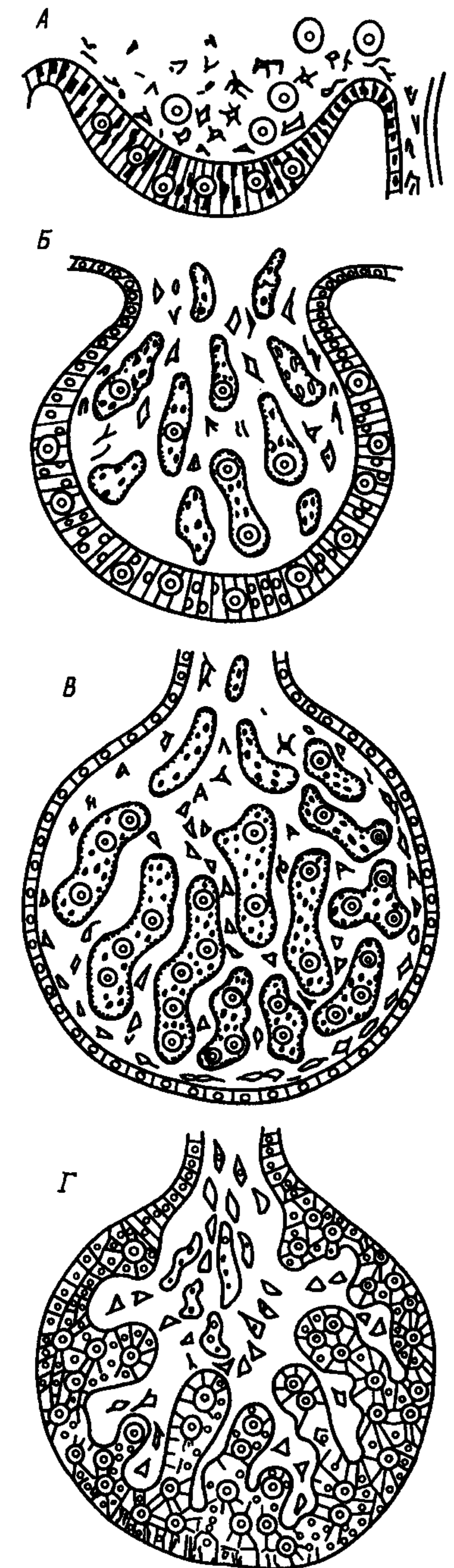


Рис. 79. Схема гистологической дифференцировки гонады у высших позвоночных (поперечный разрез эмбриона) (по Б.И. Баллинскому, 1975).

А — половой валик; Б — индифферентная гонада; В — семенник; Г — яичник



целома, а висцеральный — внутреннюю. Оба листка соединяются друг с другом по средней линии тела посредством спинной и брюшной брыжеек.

Рассмотрим сначала развитие производных висцерального листка. К ним относят сердце, кровеносные сосуды и клетки крови. Кроме того, по данным П. Ньюкупа, у хвостатых амфибий из висцерального листка образуются первичные половые клетки (гоноциты). Все эти закладки для полноценного развития нуждаются в контакте с энтодермой. Так, презумптивная кроветворная мезодерма не формирует кровяных островков в отсутствие контакта с энтодермой, но наличие таких контактов ускоряет этот процесс.

**Развитие сердца.** У птиц парный зачаток сердца возникает в середине вторых суток инкубации в виде двух симметрично расположенных утолщений висцерального листка мезодермы, который тесно связан с энтодермой. Левый и правый зачатки соединяются лишь после сворачивания энтобласта в трубку головной кишки, причем вентральнее последней (см. рис. 64). Из объединившихся трубок висцеральной мезодермы возникает мышечная стенка сердца — *миокард*. Внутренняя оболочка сердца — *эндокард* — также получается в результате слияния двух трубчатых зачатков, образованных мигрировавшими по энтобласту и миокарду мезенхимными клетками. Единая сердечная трубка переходит в широкие желточные вены, несущие кровь от внезародышевой системы кровообращения со стенки желточного мешка. Сердечная трубка лежит в широкой *перикардальной полости*, являющейся частью целома. Точно так же, как у цыпленка, развивается сердце у всех других амниот.

В отношении цитодифференцировки сердечная мышца отличается от скелетной тем, что здесь не сливаются миобласты и не образуются мышечные волокна. На протяжении всего гистогенеза эта ткань сохраняет клеточное строение.

**Кровеносные сосуды позвоночных** развиваются, по-видимому, исключительно из мезенхимы. Они закладываются в виде не связанных друг с другом кровяных островков — клеточных скоплений, внутри которых позже образуются просветы. Затем отдельные трубочки сливаются в рыхлую сеть. Эти стадии развития особенно хорошо видны на краю бластодиска зародышей птиц, но по существу не отличаются и у других позвоночных. Наружные клетки островков (ангиобласт) уплощаются и вступают в контакт друг с другом, образуя эндотелиальную стенку сосуда, а внутренние клетки (гемобласт) превращаются в клетки крови.

Первые крупные сосуды зародыша — парные желточные вены, впадающие в трубчатый зачаток сердца сзади и несущие (у амниот) к сердцу кровь от внезародышевых частей, а также выходящий из переднего конца зачатка сердца ствол аорты, разделяющийся на два артериальных ствола. Расположение возникающих в дальнейшем кровеносных сосудов в основном определяется окружающими их морфологическими структурами. Так, в головной области зародышей всех позвоночных вначале образуются 6 парных дуг аорты — по числу жаберных дуг. У высших позвоночных большинство этих сосудов впоследствии дегенерирует. Вообще в начале развития возникает избыточное количество мелких сосудов, часть которых в дальнейшем запустевает или превращается в капилляры. Лишь те сосуды, направление которых соответствует анатомическим особенностям тела взрослого животного и через которые проходит достаточно мощный кровяной поток, превращаются в развитые кровеносные стволы.

**Развитие парных конечностей.** Парные конечности позвоночных развиваются из мезенхимных клеток, выселившихся из париетального листка мезодермы и покровной эктодермы. У зародышей амфибий ранние зачатки конечностей имеют вид обособленных бугорков (рис. 80). У зародышей амниот вначале формируются длинные складки, растянутые в передне-заднем направлении (вольфовы гребни), которые позже рассасываются в своей средней части; из их передних и задних концов развиваются соответственно передние и задние конечности.

На самых ранних стадиях роста конечностей их эктодермальный эпителий пассивно растягивается размножающейся мезенхимой; вскоре и эктодерма начинает активно участвовать в росте конечности. У амниот эктодерма верхушки конечности утолщается, образуя так называемый *апикальный гребешок*.

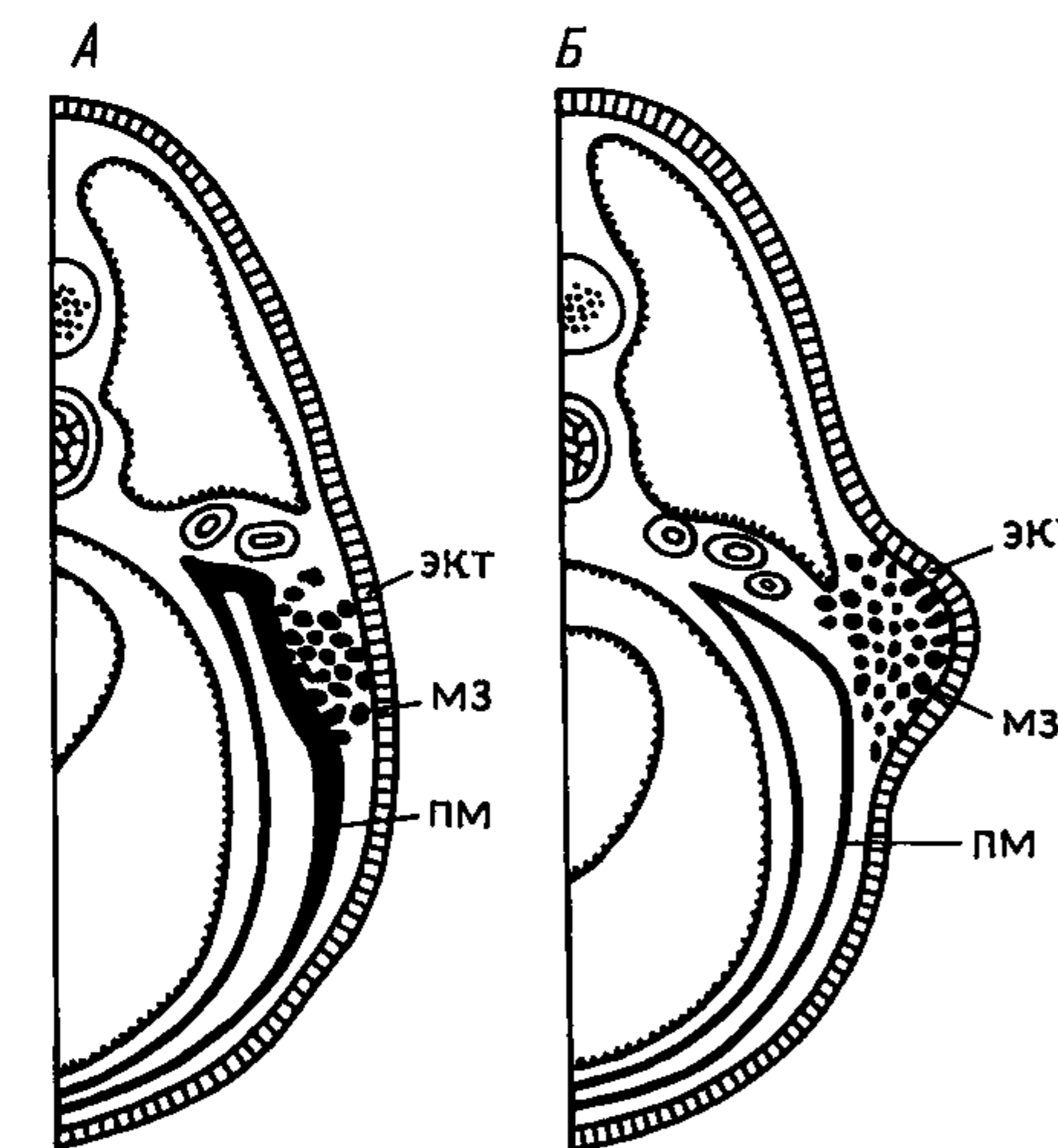


Рис. 80. Последовательные стадии (А, Б) развития почки конечности земноводных (по Б. Карлсону, 1988).

мз — мезенхима почки конечности; пм — париетальный листок мезодермы; экт — эктодерма

По мере роста конечности меняется ее форма: апикальная часть расширяется и уплощается, зачаток конечности скручивается вокруг своей длинной оси. На апикальной поверхности появляются зачатки пальцев. У амниот обособление пальцев связано с гибелью клеток в промежутках между их зачатками.

Одновременно с внешней дифференцировкой конечности формируется ее внутренний скелет путем образования хрящей из сгущений мезенхимных клеток. Первым выделяется зачаток проксимального хряща — стилоподия, из которого в передней конечности разовьется плечевая кость, а в задней — бедренная. Затем образуются хрящи следующей в дистальном направлении части — зигоподия (локтевой и лучевой хрящи в передней конечности, большой и малый берцовые — в задней) и, наконец, аутоподия (хрящи кисти или стопы и фаланг пальцев). Хрящи плечевого и тазового поясов формируются позже стилоподиев, но раньше аутоподиев. В конечность прорастают кровеносные сосуды и миобласты из сомитов.

При дифференцировке парных конечностей происходят интенсивные эпителиально-мезодермальные взаимодействия. На начальных стадиях развития конечности, по-видимому, основным является воздействие мезодермы на эктодермальный эпителий. Под влиянием мезодермы эпителий утолщается и начинает активно расти. В дальнейшем нормальную дифференцировку дистальных отделов конечности (образование пальцев) определяют обратные влияния на мезодерму конечности, исходящие от утолщенного эпителия верхушки почки конечности (уже упоминавшегося ранее апикального гребешка). При удалении апикального гребешка фаланги не дифференцируются, а при его пересадке на презумптивную мезодерму проксимальной части конечности (из которой в норме должны были бы дифференцироваться бедренный или плечевой отделы) из нее развиваются дистальные части конечности — плюсна (или кисть) и фаланги. Интересно, что проксимальная мезодерма конечности не пассивно «прочитывает» сигналы, исходящие из гребешка, а как бы интерпретирует их «по-своему»: если мезодерму проксимальной части задней конечности (ноги) зародыша курицы пересадить под гребешок передней конечности (крыла), то она образует дистальную часть, но не крыла, а задней конечности. Значит, в «интерпретации» индукционного воздействия определенную роль сыграла природа самого реагирующего материала, взятого от задней конечности.

Другая морфогенетически активная зона зачатка конечности — небольшая область на ее заднем крае, около основания. Если эту так называемую «зону поляризующей активности» пересадить на передний край конечности, то произойдет ее зеркальное удвоение: спереди появится второй задний край с соответствующими пальцами. Если же эту зону удалить — конечность станет симметричной, задне-передние различия в ее структуре исчезнут. Обнаружено, что зона поляризующей активности характеризуется повышенной концентрацией морфогенетически активного вещества — ретиноевой кислоты (производное витамина А). Предполагается, что данная зона устанавливает задне-передний градиент концентрации ретиноевой кислоты, а этот градиент определяет асимметрию конечности.

Буквально каждый последовательный шаг дифференцировки парных конечностей позвоночных сопровождается экспрессией или, напротив, подавлением экспрессии определенных генов (конечности в этом отношении не исключение, но они оказались особенно удобной моделью для исследований подобного рода). Так, оказалось, что морфологические различия между передними и задними конечностями связаны с тем, что в передних конечностях активен ген, кодирующий белок Tbx5, а в задних — ген, кодирующий белок Tbx4. Оба белка — факторы транскрипции, т.е. от них зависит активность других генов. Большое значение при дифференцировке конечностей имеют белки, относящиеся к группе факторов роста фибробластов (FGF). Так, для возникновения зоны поляризующей активности необходима активность представителя этой группы белков, называемого FGF10. А процессы апоптоза (запрограммированной гибели клеток), необходимые для отделения друг от друга зачатков пальцев, регулируются белками, относящимися к уже известной нам группе BMP (напомним, что они являются «антииндукторами» осевых зачатков в развитии зародышей амфибий). В дальнейшем мы еще вернемся к обсуждению вопроса об экспрессии генов в ходе развития различных зачатков.

### Развитие производных эктодермы

**Развитие кожи и ее придатков.** Кожа позвоночных развивается из двух зародышевых листков — эктодермы и мезодермы. Эмбриональная эктодерма сначала превращается в двухслойный, а затем в многослойный эпителий — кожный эпидермис. Его



внутренний, прилежащий к мезодерме слой (ростковый, или мальпигиев) в течение всей жизни организма сохраняет функции камбия: в нем происходят клеточные деления, и вновь образующиеся клетки перемещаются во внешние слои эпидермиса, где дифференцируются. У всех наземных позвоночных дифференцированные клетки внешних слоев эпидермиса (кератиноциты) синтезируют роговое вещество — белок кератин. Дифференцировка клеток, синтезирующих кератин, сопровождается их инактивацией, они заполняются кератином, уплотняются, теряют ядро и формируют поверхностный омертвевший слой кожи.

Мезодермальный слой кожи (дерма) образуется соединительнотканными клетками, происходящими из кожных листков сомитов (дерматомов). За счет деятельности клеток дермы формируются коллагеновые, эластические и ретикулярные волокна.

К *роговым придаткам кожи* относят чешуи и щитки рептилий и птиц, перья птиц, рога и волосы млекопитающих. Рассмотрим вкратце развитие пера и волоса. Оба зачатка вначале представляют собой эпидермальные плакоды — линзовидные утолщения эпидермиса. При развитии пера под плакодами вскоре возникают сгущения дермальных клеток, которые как бы приподнимают эпидермис, придавая ему вид бугорка, обращенного вершиной назад. Из дермальных клеток формируется мякоть пера, а из эпидермиса — его поверхностный ороговевающий слой.

При развитии волоса эпидермальная плакода глубоко вдаётся в подлежащую дерму, образуя волосяной узелок. Наружные слои узелка дают начало влагалищу волоса и сальным железам, а внутренние — собственно волосу. На дне волосяного узелка имеется камбиальная зона, поддерживающая рост волоса. Дно узелка вогнутое, и в это углубление вдаётся дермальный сосочек, куда прорастают нервы и питающие волос кровеносные сосуды.

Работами французского ученого Ф. Санжеля и других исследователей установлено, что дифференцировка кожи и ее придатков зависит от индукционных воздействий дермы на эпидермальную часть. Даже нормальная многослойная структура эпидермиса может появиться лишь при его контакте с дермой. Такой контакт необходим также для образования перьев и волос. Более того, если взять эпидермис куриного зародыша с участка, в норме лишённого оперения, и подстлать его дермой с оперенного участка, то образуются перья, структура которых соответствует тому участку тела, откуда была взята дерма.

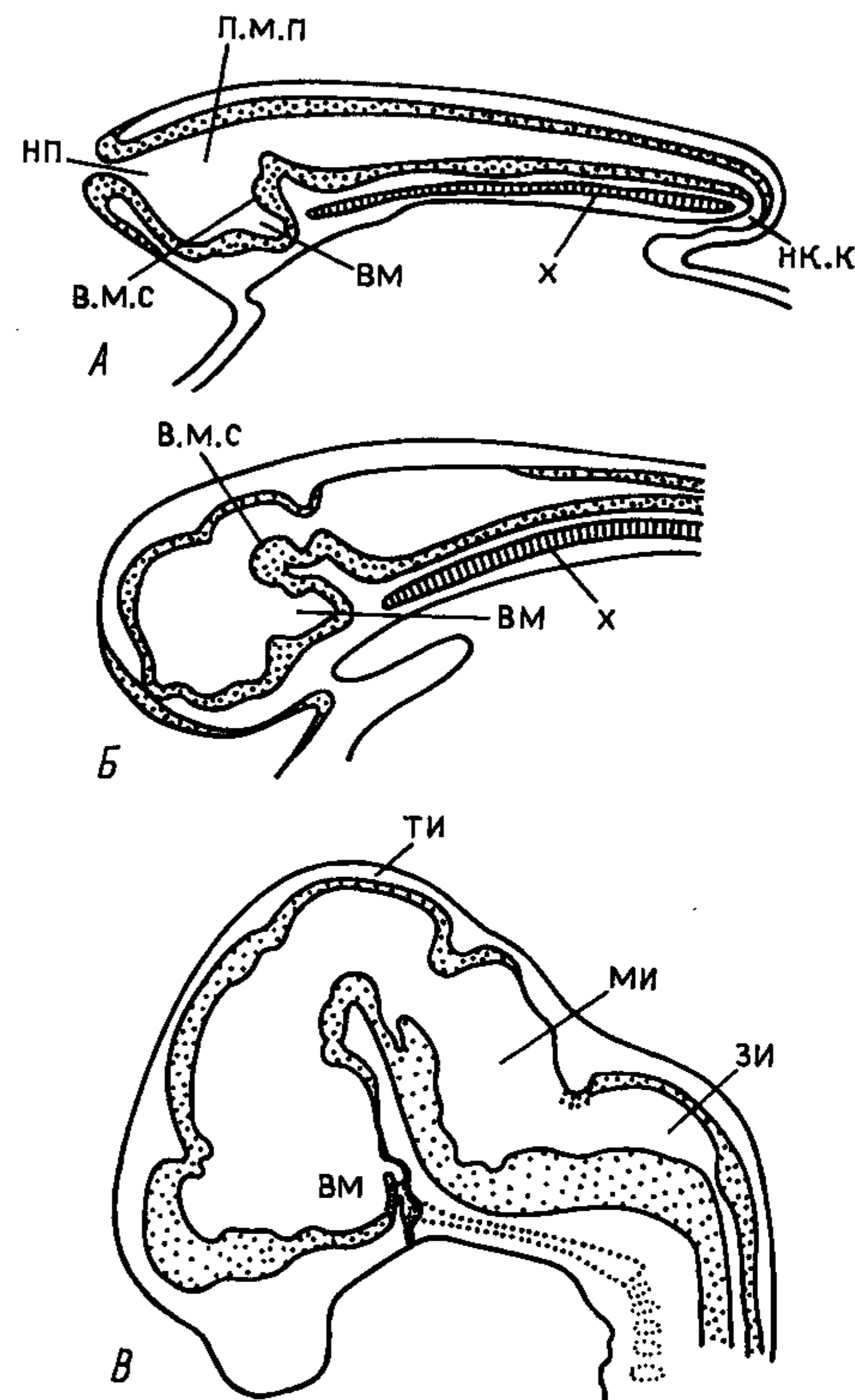
Начальные этапы формирования кожных придатков можно индуцировать дермой, взятой от зародышей других классов амниот. Например, если неоперенный участок эпидермиса куриного зародыша срастить с дермой покрытых волосами участков зародыша мыши, то из эпидермиса возникнут зачатки перьев, правда, не достигающие полного развития. Дерма ящерицы индуцирует образование зачатков волос в эпидермисе мыши. Таким образом, начальные индукционные стимулы для развития кожных придатков одинаковы для всех амниот, что свидетельствует о гомологичности этих придатков. Однако для их полной дифференцировки необходим контакт с дермой животных своего класса. Например, у зародышей курицы полноценные перья развиваются из участков эпидермиса, подостланных дермой утки, и наоборот.

Дерма не только индуцирует развитие придатков, но определяет порядок их возникновения и окончательное расположение. Однако воспринимающий индукционные воздействия эпидермис не полностью индифферентен: характерный наклон перьев назад детерминирован какими-то внутренними свойствами эпидермиса и не изменяется, например, при повороте подстилающей дермы на некоторый угол.

**Развитие центральной нервной системы и органов чувств.** Нервная трубка зародышей всех позвоночных вскоре после своего замыкания состоит из более широкого переднего и более узкого заднего отдела. Расширенный передний отдел называют *первичным мозговым пузырем* (первичным головным мозгом — archencephalon) (рис. 81). Первичный головной мозг открывается наружу невропором, а задний отдел посредством нервно-кишечного канала связан с задним отделом гастроцеля (в области дорсальной губы бластопора). Невропор и нервно-кишечный канал впоследствии зарастают.

Нервная трубка по средней линии подстилается хордой, которая доходит до задней границы первичного головного мозга. Последний подстилается тканью, происшедшей из прехордальной пластинки. Как правило, задняя граница первичного головного мозга также отмечена резкой складкой вентральной стенки нервной трубки (вентральная мозговая складка), спереди от которой вентральная стенка первичного мозгового пузыря образует воронкообразный выступ (infundibulum), или воронку мозга. Вентральная мозговая складка и воронка формируют характерный для всех позвоночных теменной, или среднемозговой, изгиб. В дальнейшем передняя часть нервной трубки дифференцируется на

три мозговых пузыря: передний (prosencephalon), расположенный спереди от вентральной складки, средний (mesencephalon), находящийся над этой складкой, и задний (rhombencephalon), без резкой границы переходящий в спинной мозг. У зародышей высших позвоночных уже на стадии



трех мозговых пузырях при взгляде сверху отчетливо видны боковые выступы переднего мозгового пузыря, впоследствии дающие начало глазным зачаткам.

Позже передний мозговой пузырь подразделяется на два отдела: передний (telencephalon) и промежуточный (diencephalon) мозг. Из боковых стенок последнего в дальнейшем развиваются глазные зачатки. Средний мозговой

Рис. 81. Последовательные стадии (А-В) развития головного мозга зародыша позвоночных (по Б.И. Баллинскому, 1975).

вм — воронка мозга; в.м.с — вентральная мозговая складка; зи — затылочный изгиб; ми — мостовой изгиб; нвп — невропор; нк.к — нервно-кишечный канал; п.м.п — первичный мозговой пузырь; ти — теменной изгиб; х — хорда

пузырь в дальнейшем не расчленяется, а первичный задний мозговой пузырь подразделяется на задний (metencephalon) и продолговатый (myelencephalon) мозг, переходящий без резкой границы в спинной мозг. У низших позвоночных эти отделы мозга лежат примерно в одной плоскости, а у высших — головной мозг вскоре после формирования названных отделов образует новые резкие изгибы: затылочный и мостовой. Затылочный изгиб находится на месте перехода спинного мозга в продолговатый и направлен в ту же сторону, что и теменной. Мостовой изгиб располагается в области заднего мозга и назван так потому, что в вентральной стенке этого мозгового пузыря впоследствии возникает варолиев мост. Этот изгиб направлен в сторону, обратную двум

другим изгибам. Все мозговые изгибы особенно хорошо выражены у высших млекопитающих и человека. Дальнейший ход развития головного мозга высших позвоночных будет изложен в общих чертах.

Уже на ранних стадиях развития разные отделы мозга отличаются друг от друга неравномерным утолщением стенок, что является прямым результатом интенсивности клеточного размножения в них. В области переднего мозга разрастаются переднебоковые стенки, что приводит к образованию пары выступов — зачатков полушарий головного мозга, которые особенно сильно разрастаются у высших позвоночных, где они накрывают собой все находящиеся сзади отделы мозга, вплоть до мозжечка. Неравномерное разрастание их поверхности приводит к появлению глубоких борозд. У низших позвоночных полушария переднего мозга развиты значительно слабее. Из них образуются лишь обонятельные доли мозга.

Из боковых стенок промежуточного мозга выпячиваются зачатки глаз — *глазные пузыри*. Утолщения боковых стенок промежуточного мозга образуют зрительные бугры. Дно промежуточного мозга формирует глубокое выпячивание — *воронку мозга*. Из ее нижнего конца возникает нейральная часть важнейшей железы внутренней секреции — гипофиза. Железистая часть гипофиза развивается, как уже говорилось, из выступа стомодеума — так называемого кармана Ратке. Из стенки промежуточного мозга, расположенной сзади от воронки, образуется подбугровая область мозга — гипоталамус, а в области тонкой дорсальной стенки промежуточного мозга — *эпифиз*, или шишковидная железа.

По гистологическому строению стенка нервной трубки (нейроэпителий) относится к ложномногослойным эпителиям. Это означает, что ядра слагающих ее клеток (нейробластов) находятся на разных уровнях, но все нейробласты прикреплены к внутренней поверхности нервной трубки (к поверхности невроцеля). Во время деления нейробласты округляются, и их ядра смещаются в сторону невроцеля; в промежутках между делениями нейробласты вытягиваются, а ядра смещаются в сторону наружной поверхности нервной трубки. Таким образом, ядра нейробластов совершают как бы челночные движения. На более поздних стадиях развития, перед началом дифференцировки, нейробласты отрываются от внутренней поверхности нервной трубки и выходят из нейроэпителиа наружу, образуя рыхлую клеточную массу — мантийный слой (рис. 82). В этом слое нейробласты приобретают



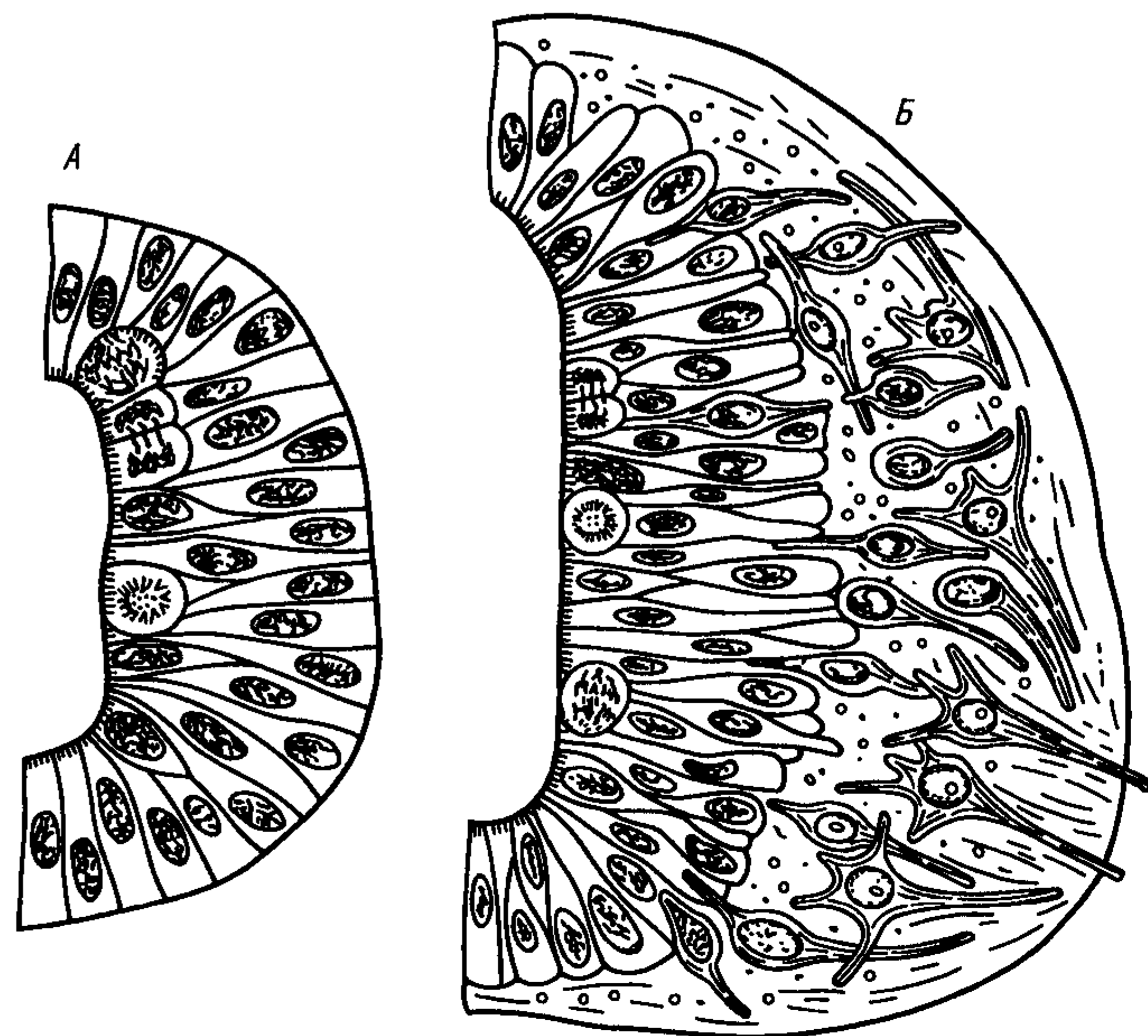


Рис. 82. Стадии развития нейронов центральной нервной системы (по Б.И. Балинскому, 1975).

А — ранняя стадия, пролиферация нейроэпителиальных клеток; Б — поздняя стадия, формирование и выселение в мантийный слой нервных клеток

характерные для нервных клеток отростки — дендриты (обращенные внутрь) и аксоны (направленные наружу) и превращаются в дифференцированные и не способные к клеточным делениям нейроны. Следующие поколения нейробластов, выходящих в мантийный слой, дифференцируются в клетки нейроглии — опорной ткани нервной системы. Клетки, оставшиеся во внутреннем (прилежащем к невроцелю) слое нервной трубки, образуют эпендимную выстилку полостей головного и спинного мозга.

Та часть нервной трубки, где расположены клеточные тела нейронов и нейроглии, называется серым веществом головного и спинного мозга. Этот слой неоднороден: в определенных местах нейроны могут концентрироваться (передвигаясь по мантийному слою параллельно его поверхности) и образовывать нервные ганглии (в области спинного мозга) или так называемые ядра (в области головного мозга). Снаружи от серого вещества находится слой, образованный отростками нейроглиальных клеток и аксонами нейронов, — белое вещество.

**Развитие глаз.** Глаза позвоночных формируются из парных боковых выпячиваний зачатка промежуточного мозга. По мере

развития эти выпячивания (глазные пузыри) все более отшнуровываются от зачатка промежуточного мозга, но полностью от него не отделяются, оставаясь соединенными с ним узким каналом — глазным стебельком.

Глазные пузыри растут немного назад и кнаружи, по направлению к покровной эктодерме, и затем соприкасаются с ней. В этом месте покровная эктодерма утолщается, образуя зачаток хрусталика — хрусталиковую плакodu. Та часть глазного пузыря, которая оказывается в контакте с хрусталиковой плакодой, начинает впячиваться, в результате чего глазной пузырь превращается в двухслойный глазной бокал (рис. 83, 84). Инвагинация начинается в передненижней части пузыря, захватывая глазной стебелек. По мере углубления впячивания края глазного бокала начинают расти по направлению друг к другу, но некоторое время между ними остается щель, называемая глазной зародышевой щелью. Внутренний слой глазного бокала становится зачатком сетчатки, а наружный — зачатком пигментного эпителия. Край глазного бокала (место перехода наружного листка во внутренний) становится зачатком радужки и цилиарного тела. Деление клеток приводит к утолщению и увеличению площади развивающегося зачатка сетчатки. Клетки же наружного листка истончаются и уплощаются, становясь зачатком пигментного эпителия.

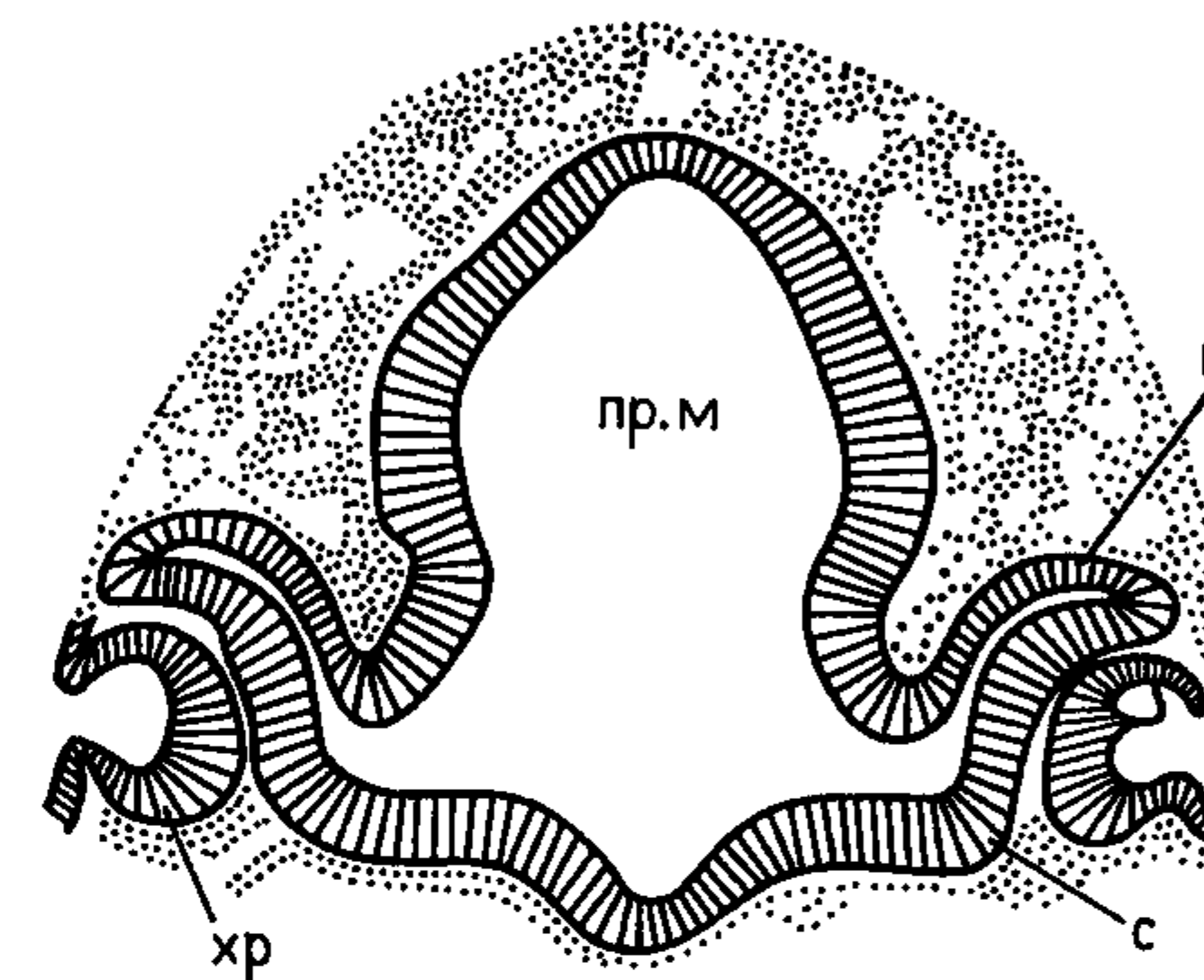


Рис. 83. Стадия глазного бокала у куриного зародыша (по А.Г. Гурвичу, 1910).

п — зачаток пигментного эпителия; пр.м — полость промежуточного мозга; с — зачаток сетчатки; хр — зачаток хрусталика

Перед тем как превратиться в функционирующую сетчатку, внутренний слой глазного бокала должен пройти несколько этапов дифференцировки. Вначале клетки этого зачатка имеют одинаковое строение, сходное со строением клеток исходного мозгового зачатка; все они интенсивно делятся. Первыми прекращают деления и вступают на путь специфической дифференцировки глиальные элементы сетчатки, ядра которых занимают наиболее центральное положение в зачатке. Эти клетки называют мюллеровыми. Их отростки выходят на обе поверхности сетчатки и

формируют ее наружную и внутреннюю пограничные мембраны. Следующими начинают дифференцировку будущие ганглиозные клетки, которые располагаются под внутренней пограничной мембраной. Аксоны ганглиозных клеток укладываются рядами вдоль внутренней поверхности сетчатки и, соединяясь в ее центре, выходят из глаза по глазной зародышевой щели, а позже, после ее замыкания, — по главному стебельку. Эти аксоны образуют зрительный нерв, подрастающий к первичному зрительному центру, — крыше будущего среднего мозга.

Вслед за ганглиозными клетками дифференцируются клетки внутреннего ядерного слоя — биполяры, амакрины, горизонтальные клетки. Аксоны биполяров и амакриновых клеток вступают в контакт с отростками (дендритами) ганглиозных клеток, формируя внутренний сетчатый слой. Далее дифференцируется наружный ядерный слой сетчатки. Ядра его клеток располагаются под наружной пограничной мембраной, отростки же (аксоны) направляются в сторону внутреннего ядерного слоя и вместе с дендритами этого слоя образуют наружный сетчатый слой. Наружные отростки наружного ядерного слоя (по происхождению дендриты) преобразуются в наружные сегменты фоторецепторов — палочек и колбочек. Эти сегменты, проходя сквозь поры наружной пограничной мембраны, располагаются в узкой щелевидной первичной полости глаза — в том ее остатке, который сохранился после инвагинации глазного пузыря.

По мере впячивания глазного бокала утолщенная часть покровного эпителия (хрусталиковая плакода) сама впячивается в полость глазного бокала (она же — вторичная полость глаза), а затем полностью отшнуровывается от покровного эпителия. Возникает *хрусталиковый пузырек* — зачаток глазного хрусталика (рис. 84). Клетки внутреннего, обращенного к сетчатке слоя зачатка хрусталика сильно вытягиваются и превращаются в первичные хрусталиковые волокна, а клетки внешнего слоя сохраняют высокую пролиферативную активность и другие свойства эмбрионального эпителия. Из этих клеток в течение всей жизни организма возникают новые (вторичные) хрусталиковые волокна. Они образуются из краевых клеток хрусталикового эпителия, которые при этом вытягиваются и утрачивают ядро. В них начинают синтезироваться специфические белки —  $\alpha$  и  $\beta$  кристаллины. Перед этим в клетках активируются гены и синтезируются мРНК кристаллинов. Позже клетки, накопившие кристаллины, отмирают, и их остатки в виде волокон выталкиваются

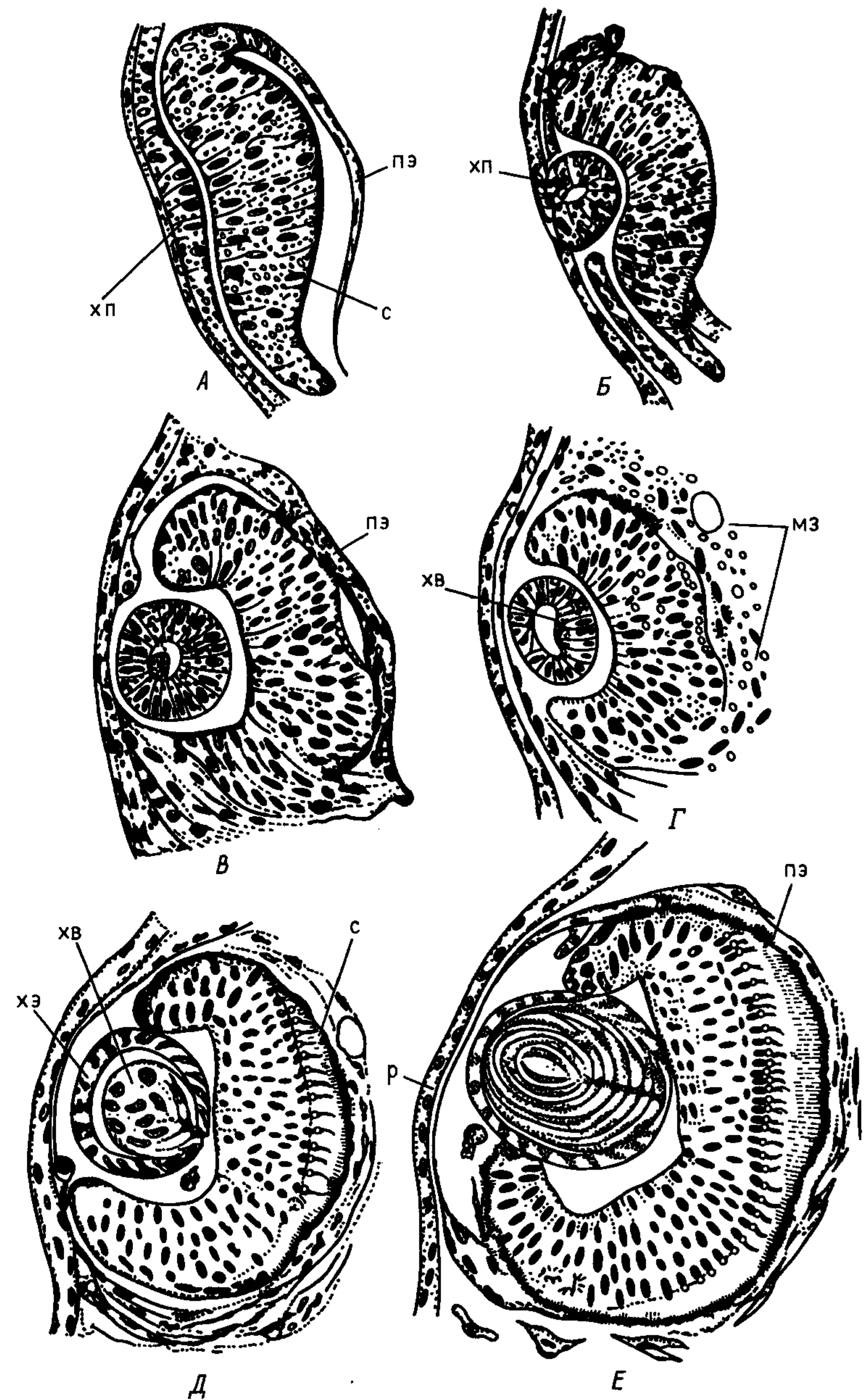


Рис. 84. Последовательные стадии (А-Е) формирования хрусталика и дифференцировки глазного бокала у хвостатых амфибий (по Г. Шпеману, 1936).

мз — мезенхима; пэ — пигментный эпителий; р — роговица; с — сетчатка; хв — хрусталиковые волокна; хп — хрусталиковая плакода; хэ — хрусталиковый эпителий



в центр хрусталика, где формируется прозрачное хрусталиковое ядро.

Расположенный над хрусталиком покровный эпителий тоже испытывает сложные гистологические изменения, приводящие к тому, что он истончается, теряет пигмент и становится эпителием роговицы. Мезенхима, подстилающая покровный эпителий, дифференцируется в строму роговицы, выделяющую боуменову мембрану. Изнутри роговица выстлана тонким клеточным слоем — десцеметовым эпителием, который также является производным мезенхимы.

Наконец, в построении глаза участвуют и клетки эмбриональной мезенхимы, происходящие частично из среднего зародышевого листка — мезодермы, но главным образом из нервного гребня (см. ниже). Эти клетки образуют сосудистую оболочку глаза — облегающие его кровеносные сосуды, а также склеру — опорную оболочку глазного яблока.

В ходе развития те части, из которых формируется глазной зачаток, вступают между собой в сложные индукционные взаимодействия. Еще в начале XX века было открыто, что у зародышей амфибий развитие хрусталика из покровной эктодермы индуцируется глазной чашей. Под влиянием пересаженной глазной чаши хрусталик может возникнуть на необычном месте, например развиться из брюшной или боковой эктодермы. Такая же индукция наблюдается при развитии глаза птиц и млекопитающих. Впрочем, у некоторых амфибий (зеленая лягушка) индуцировать развитие хрусталика глазной чашей не удалось. Однако, как показал Д.П. Филатов, это зависит не от отсутствия индуцирующих свойств у глазной чаши, а от более ранней детерминации покровной эктодермы. Действительно, у зародышей зеленой лягушки к моменту образования глазного пузыря эктодерма туловищной части зародыша уже утратила компетенцию к восприятию индукционных воздействий со стороны глаза. У этого вида амфибий индукция хрусталика происходит на более ранней стадии развития, причем индуктором служит передний конец хорды.

На более поздних стадиях развития и даже во взрослом состоянии глаз способен оказывать еще одно индукционное воздействие: он вызывает просветление покрывающей его эктодермы, превращая ее в роговицу.

Развитие и дифференцировка самого глазного зачатка (глазной чаши) в свою очередь зависит от воздействий со стороны окружения. Некоторое влияние на рост и форму глазного зачатка оказывает зачаток им же индуцированного хрусталика: удале-

ние зачатка хрусталика ведет к прекращению роста глазного зачатка. Если же к глазному зачатку подсадить более крупный хрусталик от зародыша другого вида, то объем глазного зачатка тоже увеличивается.

Дифференцировка стенок глазной чаши в сетчатку и пигментный эпителий в значительной степени контролируется мезенхимным окружением. Та часть стенки глазного зачатка, которая (в норме или в опыте) окружена мезенхимой, дает начало пигментному эпителию; напротив, в сетчатку развивается та часть, которая лишена контактов с мезенхимой и утолщается в ходе развития. Мы еще вернемся к обсуждению этих вопросов в гл. 9.

**Развитие органа слуха.** Орган слуха позвоночных, как и орган зрения, имеет составное происхождение; в его образовании участвуют покровная эктодерма и головная мезенхима. Из покровной эктодермы формируется основная часть органа слуха — внутреннее ухо (рис. 85), развитие которого начинается с образования парных утолщений покровной эктодермы на уровне заднего мозга — *слуховых плакод*. Подобно хрусталиковым плакодам, слуховые плакоды впоследствии впячиваются и почти полностью отшнуровываются от эктодермы, образуя *слуховые пузырьки*. Каждый слуховой пузырек некоторое время связан с внешней средой узким эндолимфатическим каналом; при дальнейшем развитии у большинства позвоночных этот канал замыкается. Слуховой пузырек подразделяется на верхний и нижний отделы, между которыми имеется слабый перехват. В верхнем отделе образуются три полукруглых уплощения, первоначально расположенных в вертикальной плоскости, а затем в трех взаимно перпендикулярных плоскостях. Каждое из них позже прорывается посередине и превращается в полукружный канал. Полукружные каналы представляют собой органы равновесия позвоночных. В нижней части слухового пузырька появляется мешковидное вздутие, а на его конце — слепой вырост, который у высших позвоночных удлиняется и закручивается в канал слуховой улитки. В стенке этого канала развивается орган слуха — *кортиева орган*.

Образование слухового пузырька индуцируется продолговатым мозгом. Под воздействием самого пузырька из окружающей мезенхимы формируется хрящевая слуховая капсула, которая в точности повторяет сложную форму внутреннего уха, в частности полукружных каналов и улитки. В то время как стенка внутреннего уха образует внутренний, или перепончатый, лабиринт, слуховая капсула формирует подобный ей по форме внешний скелетный лабиринт.

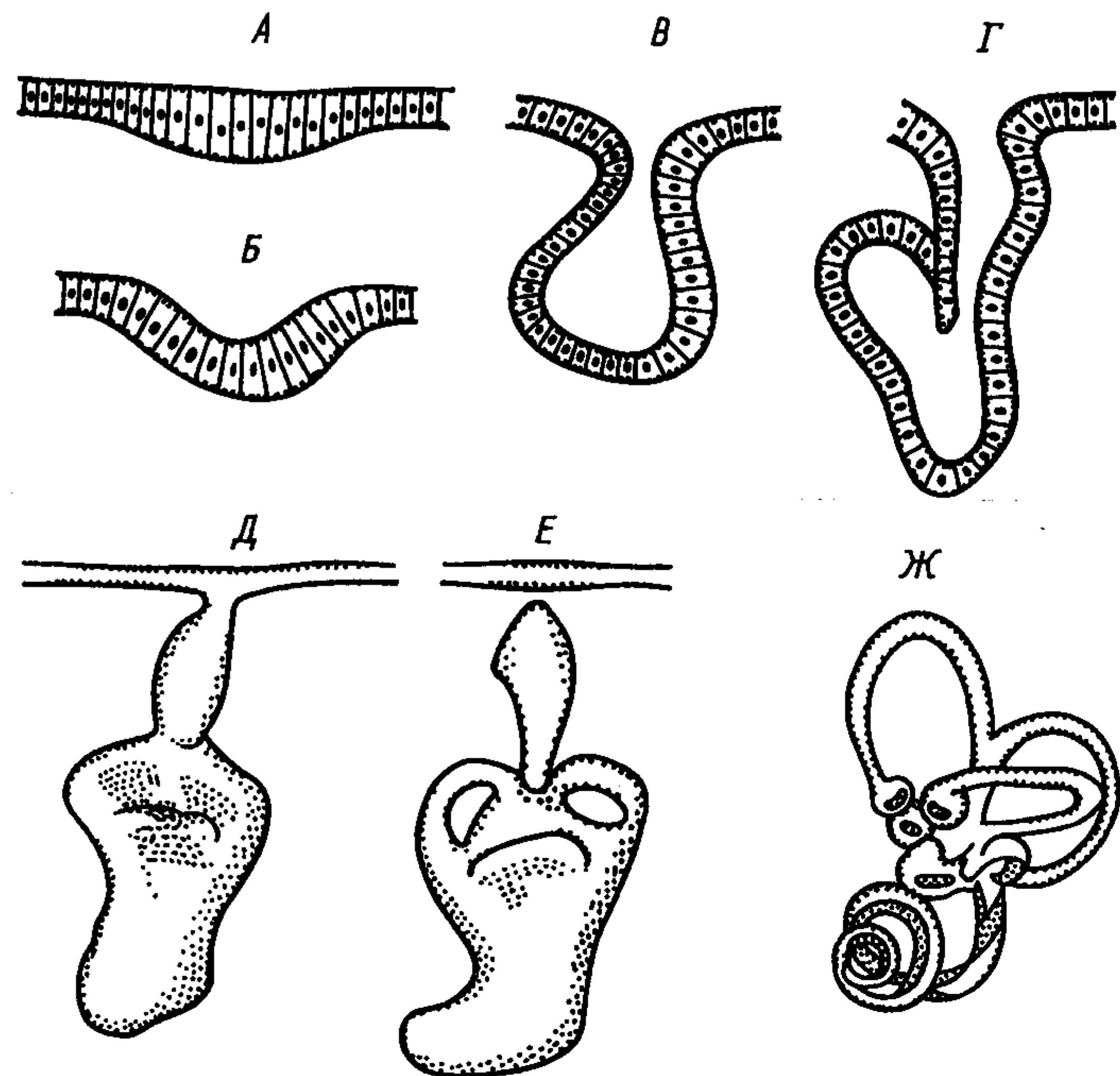


Рис. 85. Развитие внутреннего уха позвоночного (по И.И. Шмальгаузену, 1938).  
А-Г — отщуровка слухового пузырька. Д-Ж — формирование полукружных каналов и улитки;  
экт — эктодерма

**Развитие органа обоняния.** Органы обоняния позвоночных развиваются из обонятельных плакод — парных утолщений эктодермы в передней части головы. Эпителий обонятельных плакод (обонятельный эпителий) содержит нервночувствительные клетки, которые посредством аксонов связаны с обонятельным отделом головного мозга. В результате разрастания обонятельного эпителия плагоды превращаются в обонятельные мешки, открывающиеся наружу уже упоминавшимися обонятельными ямками.

**Нервный гребень и его производные.** При смыкании нервной трубки клетки нервных валиков располагаются над ее дорсальной частью. Образованная ими структура называется нервным гребнем. Уже в процессе замыкания нервной трубки клетки нервного гребня выходят из состава нервных валиков и мигрируют в разных направлениях, проявляя удивительно широкие формообразовательные потенции. Некоторые клетки нервных валиков мигрируют назад, распространяются между клетками эктодермы и превращаются в первичные пигментные клетки — меланоциты. Часть клеток нервного гребня мигрирует в вентральном

направлении и, располагаясь межсегментно, образует скопления медуллобластов, дифференцирующихся в биполярные нейроны. Медуллобласты, мигрирующие в глубь тела зародыша, формируют ганглии симпатической и парасимпатической нервной системы, а также клетки шванновских оболочек нервов. Из головной части нервного гребня выселяются клетки, превращающиеся в хрящевые, мышечные и соединительнотканые. Они строят хрящи висцерального скелета (рис. 86), мышцы кожи и ресничного тела глаза, рыхлую соединительную ткань лица, языка и нижней челюсти, входят в состав аденогипофиза, парашитовидных желез и мякоти зуба. Таким образом, клетки нервного гребня проявляют способность формировать такие закладки (например, хрящи), которые в других случаях возникают из мезодермы.

По современным данным, выбор того или иного пути дифференцировки клеток нервного гребня частично определяется их происхождением, а частично — окружением, в которое они попадают. Так, клетки головного отдела нервного гребня всегда дифференцируются в хрящевые, мышечные и соединительнотканые клетки, даже если этот отдел пересадить в другую область (например, в туловищную). Дифференцировка же клеток, выселяющихся из туловищных отделов нервного гребня, зависит в основном от того, куда эти клетки попадут. Например, клетки, концентрирующиеся поблизости от хорды, независимо от своего происхождения превращаются в нейроны, синтезирующие катехоламины. О факторах, определяющих движения и места концентрации клеток нервного гребня, см. ниже (с. 229).

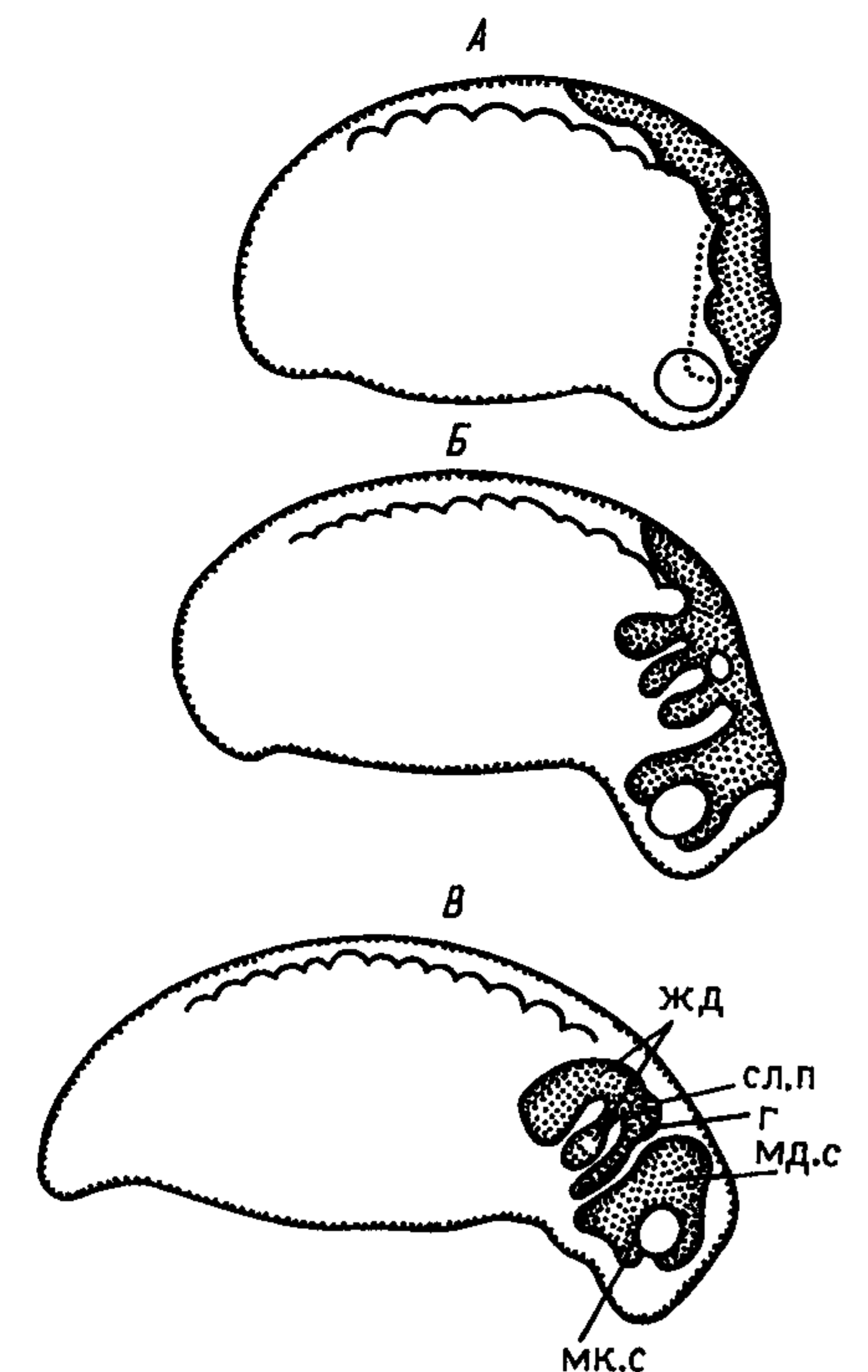


Рис. 86. Последовательные стадии (А-В) миграции клеток нервного гребня (заштрихован) у зародышей саламандры (по Б.И. Балинскому, 1975).

г — подъязычный хрящ; жд — жаберные дуги; мд.с — мандибулярные, мк.с — максиллярные скопления клеток нервного гребня; сл.п — слуховой пузырек



### Морфологические преобразования и клеточные процессы, лежащие в основе органогенезов

Мы могли убедиться, насколько сложны и многообразны процессы органогенезов даже при сравнительно беглом их рассмотрении. Тем не менее оказывается возможным выделить общие типы морфологических преобразований, которые лежат в основе большинства из них.

Прежде всего заметим, что почти все органы и структуры позвоночных животных формируются из участков столбчатого (поляризованного) эпителия. Наиболее существенными исключениями из этого правила являются элементы скелета и кровеносные сосуды, строящиеся из мезенхимных клеток. Другие закладки, даже если они возникают из отдельных, разрозненных мезенхимных клеток мезодермального происхождения (сомиты, зачатки органов выделения), по ходу своего развития непременно проходят эпителизацию, т.е. превращаются в участки эпителиальных пластов.

По современным данным, в основе которых лежат работы американского ученого Д. Эдельмана, эпителизация мезенхимы, а также усиление контактов между эпителиальными клетками (происходящее при их поляризации) связаны с синтезом в данных клетках так называемых *молекул клеточной адгезии* (англ. — cell adhesion molecules, или САМ, по-русски читается «кам»). Они представляют собой гликопротеины (см. гл. 9). Описаны и выделены гены, кодирующие различные виды САМ. Широкое распространение в зародышах и взрослых организмах имеет разновидность этих молекул, названная N-САМ. Эти молекулы определяют, в частности, адгезию нейроэпителиальных клеток зародыша друг к другу (N — от neural). У зародышей шпорцевой лягушки они появляются перед началом нейруляции, когда возрастают контактные зоны между поляризующимися клетками нервной пластинки. Присутствуют они и в других столбчатых эпителиях. Другая разновидность молекул клеточной адгезии называется L-САМ. Она выделена из печени (L — от liver — печень), но встречается и во многих типах клеток. При подавлении синтеза САМ клетки данного типа не образуют между собой контактов. Наоборот, если в мезенхимные клетки, лишенные генов L-САМ, ввести эти гены, то клетки склеиваются в плотный эпителий. Наконец, описаны так называемые Ng-САМ, ответственные за установление контактов между нейронами и клетками нейроглии.

Наличие и распределение различных видов САМ резко меняются по ходу развития зародышей. Например, в бластодерме куриного зародыша до начала гаструляции наблюдается более или менее равномерное распределение как N-САМ, так и L-САМ по всему эпибласту и гипобласту. При миграции мезодермальных клеток через первичную бороздку на их поверхности вообще не обнаруживается САМ. Вскоре, однако, на поверхности клеток презумптивной нервной системы и осевых органов обнаруживаются исключительно молекулы N-САМ, а на клетках будущей покровной эктодермы и энтодермы — исключительно L-САМ.

Сходные молекулы клеточной адгезии — *кадгерины* — обнаружены у зародышей млекопитающих, причем один из них (E-кадгерин) выявляется уже на стадии зиготы. Позже в трофобласте, а также в стенке матки обнаруживается другой вид молекул — P-кадгерин, возможно, ответственный за клеточные контакты при имплантации зародыша. Клетки нейроэктодермы утрачивают E-кадгерин, но приобретают новый — N-кадгерин. Таким образом, параллельно с морфологическими изменениями происходят сложные молекулярные перестройки клеточных поверхностей, определяющие, какие клетки будут в дальнейшем развиваться совместно, а какие — отделяться друг от друга.

Поляризация эпителиальных клеток, конечно, не сводится к синтезам молекул клеточной адгезии. Как уже говорилось в гл. 5, она связана со сложными процессами преобразования элементов цитоскелета и клеточной мембраны, распространяющихся на весь поляризующийся участок пласта. В той же главе говорилось, что изменения формы клеточных пластов при гаструляции и нейруляции связаны с активными сокращениями поляризованных и часто при этом скошенных клеток. Судя по всему, такая же последовательность событий — поляризация клеток и их сокращение вдоль длинных осей — лежит в основе формирования и других зачатков органов. Важно понять, что такой способ формирования не требует особых факторов, направляющих клеточные движения. Например, если участок эмбрионального эпителия выпячивается в какую-либо сторону, это вовсе не значит, что должен существовать некоторый фактор, привлекающий клетки в эту сторону: направление выпячивания заранее и однозначно задано ориентацией поляризованных клеток, а эта ориентация — тем, какая из двух поверхностей пласта (внешняя или внутренняя) сократилась. Последнее обычно определяется исходной полярностью клеток данного пласта. Как правило, в поляризованных участках эктодермы (нейроэпителий, плакоды

органов чувств) сокращается наружная поверхность, отчего последующие выпячивания направлены всегда внутрь. Но после завершения нейруляции исходно наружная поверхность нейроэпителия оказывается внутри (образует выстилку невроцеля), поэтому ее же дальнейшие сокращения образуют выпячивания, направленные наружу (глазные пузыри, отделы головного мозга).

Таким образом, в основе морфологических преобразований при органогенезах лежат процессы поляризации и сокращения клеток.

*Размножение клеток* вопреки ряду прежних представлений играет в морфологических преобразованиях при органогенезах сравнительно малую роль. Клеточное размножение, конечно, необходимо, чтобы создать определенный запас клеток, но, как правило, не оно определяет форму зачатка. Показано, например, что наиболее существенные морфологические преобразования в развитии центральной нервной системы происходят в период минимальной митотической активности ее клеток.

### Формообразующая роль гибели клеток

Определенную роль в формообразовании играет запрограммированная гибель клеток — апоптоз. Такие провизорные (не присутствующие во взрослом состоянии) эмбриональные закладки, как пронефрос и мезонефрос зародышей высших позвоночных, гибнут путем апоптоза. Возможно, что апоптоз участвует в образовании полостей и канальцев, если зачатки органов были вначале сплошными. Пальцевые фаланги у птиц и млекопитающих разъединяются потому, что клетки в промежутках между ними гибнут. В последнем случае, однако, процессы апоптоза лишь «дорисовывают» ранее намеченное. Так, гибель межфаланговых клеток происходит уже после того, как сформировались хрящи фаланг и покровный эпителий соответствующим образом подразделился.

### Направленные движения эмбриональных клеток и их факторы

Таким образом, основную роль в органогенезах играет кооперативное, согласованное поведение (поляризация, сокращение) обширных групп клеток, в ходе которого отдельные клетки перемещаются и меняют своих соседей сравнительно мало. Однако наряду с этими процессами в некоторых случаях наблюдаются весьма далекие (конечно, в масштабах зародыша) миграции

клеточных групп или одиночных клеток. На ранних стадиях развития зародышей позвоночных сюда можно отнести вентродорсальные движения мезодермы. На более поздних стадиях развития самыми активными мигрантами являются, как уже говорилось, клетки, произошедшие из нервного гребня. Как эти клетки определяют направление своего движения и пункт окончательного назначения? Сходный вопрос возникает применительно к росту аксонов нервных клеток. Известно, что определенный аксон должен установить контакты со строго определенным рецептором, эффектором или другой нервной клеткой. Чем обеспечивается такая специфичность соединения, учитывая, что окончания нервных волокон должны прорасти подчас на весьма большие, по масштабам зародыша, расстояния?

Существуют три гипотезы, претендующие на объяснение направленности движения клеток и роста аксонов: хемотаксическая, гальванотропическая и контактно-механическая. Согласно первой гипотезе, клетки или окончания аксонов «ощущают» градиенты концентрации определенных диффундирующих в межклеточную среду веществ и растут в сторону повышения их концентрации. Для аксонов нервных клеток к настоящему времени описан ряд таких веществ, причем некоторые действуют на относительно далеких расстояниях, а другие осуществляют более «близкое» притяжение. К первым, найденным у насекомых, относятся так называемый *семафорин* и особые белки — *нетрин-1* и *нетрин-2*. В частности, клетки наиболее вентральной части эмбрионального спинного мозга выделяют нетрин-1, а более дорсально расположенные клетки — нетрин-2. К каждому из этих отделов притягиваются специфические нейроны. Примечательно, что функции нетринов изменяются, если они связываются с веществами межклеточного матрикса. Например, если нетрин-1 связывается с ламинином, входящим в состав базальных мембран, подстилающих эпителиальные слои, то он начинает отталкивать аксоны. Этот факт показывает, что химические факторы действуют в организме не сами по себе, а в зависимости от структур, с которыми они связаны. (Позже мы будем говорить о важной роли структур внеклеточного матрикса в ориентации роста нервных окончаний и движений клеток.)

Рассмотрим другой, очень важный пример установления точных связей между окончаниями аксонов и нервными центрами. Речь пойдет о так называемой *ретино-текстальной проекции* (рис. 87) — совокупности связей между окончаниями волокон



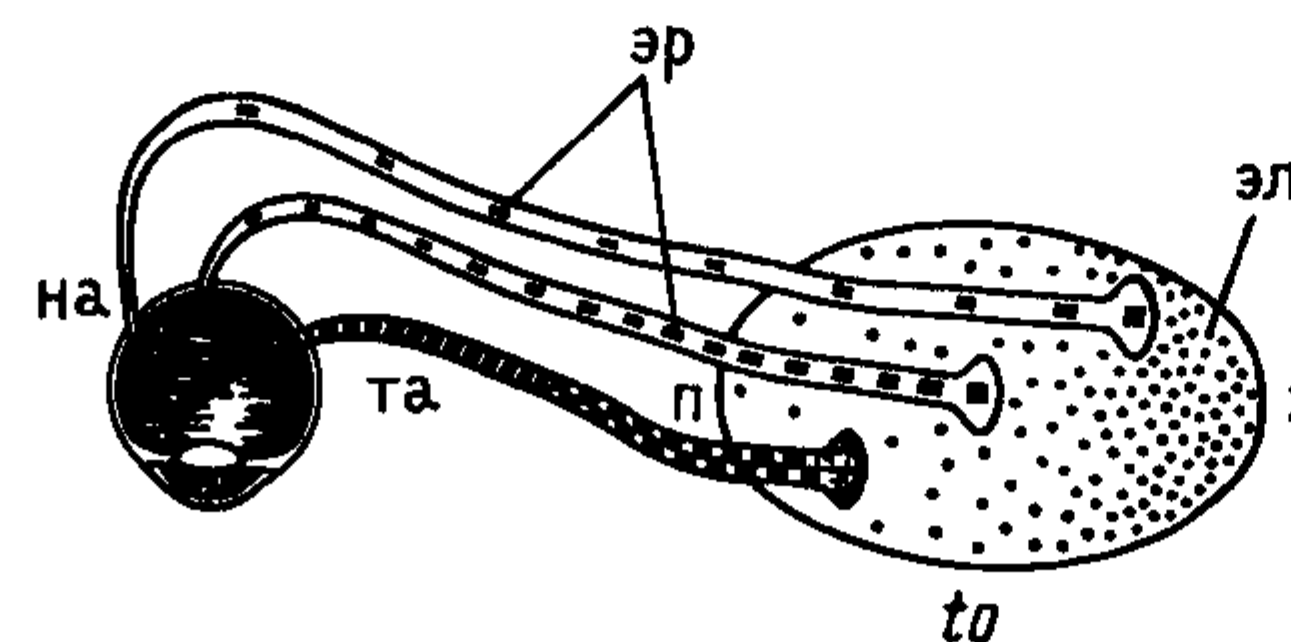
зрительного нерва и строго определенными точками зрительной области среднего мозга (*tectum opticum*). Поскольку в *tectum opticum* происходит переключение информации с чувствительных нейронов на двигательные, от точности этих связей зависит точность зрительно-двигательных реакций организма: если они окажутся хотя бы слегка неправильными, то животное, например, не сможет схватить добычу, которую видит. Между тем в действительности такая точность не только достигается по ходу нормального развития, но и восстанавливается (у лягушки) после перерезки зрительного нерва.

Каким образом нервные окончания (их несколько тысяч) находят именно «свои» места на *tectum opticum*?

Некоторое время назад считалось, что и *tectum opticum*, и нервные окончания устроены по типу «химической мозаики»: каждая точка *tectum opticum* имеет свою химическую специфику, которая и «узнается» строго определенным нервным окончанием. Однако оказалось, что здесь действует более «целостная» стратегия. В сетчатке развивающегося глаза формируется *градиент концентрации* особых рецепторных (и одновременно энзиматических) белков — рецепторов к белкам-эфринам (рис. 88). Концентрация эфриновых рецепторов (ЭР) выше на височной (темпоральной) стороне сетчатки, нежели на противоположной ей назальной. Аксоны, берущие начало от различных зон сетчатки, содержат ЭР в концентрациях, пропорциональных названному градиенту, так что последний по мере роста аксонов как бы «переносится» к *tectum opticum*. Независимо от этого, еще до установления контактов с аксонами, в *tectum opticum* устанавливается градиент концентрации лигандов к ЭР, то есть самих белков-эфринов. Их концентрация выше в заднем отделе *tectum opticum* и ниже — в переднем. Назальные аксоны с низкой концентрацией ЭР одинаково хорошо устанавливают связи со всеми

Рис. 87. Ретино-текतालная проекция аксонов зрительного нерва определяется соотношением концентраций эфриновых рецепторов (эр) в аксонах и эфринов-лигандов к этим рецепторам (эл) в различных областях *tectum opticum* (то) (по С. Гильберту, 1997).

Назальные аксоны (на) с наименьшей концентрацией эфриновых рецепторов устанавливают связи с задней областью (з) *tectum opticum*, где концентрация лигандов наибольшая, а височные (темпоральные) аксоны (та), где концентрация рецепторов наибольшая, — с передней областью (п), где концентрация лигандов наименьшая



областями *tectum opticum*, тогда как височные аксоны с высокой концентрацией ЭР — только с передней областью *tectum opticum*, где концентрация лигандов наименьшая. Очевидно, что такой тип связей обеспечивает одинаковую прочность контактов вдоль всей протяженности *tectum opticum*. Таким образом осуществляется «грубая разметка» ретино-текталных связей. Более тонкая разметка достигается позже, когда зрительно-двигательная рефлекторная дуга начинает функционировать. В этот период действует метод «проб и ошибок»: «неправильные» контакты, которые не обеспечивают точных реакций, устраняются, а «правильные» закрепляются. Таким образом, точность не устанавливается изначально, а возрастает постепенно, с использованием целостных и вероятностных механизмов.

Определенное значение для ориентации роста аксонов и некоторых типов эмбриональных клеток могут иметь электрические поля. Установлено, что вне организма аксоны растут в сторону катода. Наличие хотя и слабых, но достаточных для ориентации аксонов электрических полей в зародышах доказано прямыми измерениями. Другие виды эмбриональных клеток (нервного гребня, миобласты, эндотелиальные) определенным образом ориентируются в электрических полях (чаще они становятся боком к вектору поля) и затем начинают двигаться к какому-либо полюсу (обычно к катоду). Тем не менее еще не доказано, что именно гальванотропизм является решающим фактором, определяющим направление движений клеток.

Важную роль в ориентации роста аксонов и движений клеток играют механические натяжения и неоднородности субстрата. Впервые это было продемонстрировано более 70 лет тому назад австрийским эмбриологом П. Вейссом. Вейсс наблюдал, что эмбриональные фибробласты и окончания аксонов, высаженные на определенным образом растянутом субстрате (например, каплю кровяной плазмы), ориентируются и движутся вдоль линий механического натяжения; на нерастянутом субстрате они утрачивают определенную ориентацию и направление движения. Вейсс назвал данное явление «контактным ведением» (*contact guidance*).

Каким образом клетки, находящиеся на растянутом субстрате, «знают», в какую сторону им двигаться? Это может определяться неравномерной «концентрацией натяжений» в разных точках субстрата. Если в одних точках линии натяжений сконцентрированы вокруг одного фокуса, а в других областях они более

«размазаны», то клетки движутся в область самой высокой концентрации натяжений. Такое явление названо *тензотаксисом*.

Многочисленные данные о влиянии неоднородностей субстрата (например, естественных или искусственных микро-бороздок) на движение клеток были получены Ю.М. Васильевым с сотр. Подобные факторы могут оказывать влияние на движения и образование скоплений клетками — производными нервного гребня. Важную роль играют также вещества внеклеточного матрикса. Если такие его компоненты, как ламинин (входящий в состав базальных мембран) и фибронектин стимулируют движения клеток нервного гребня, то коллаген II типа, откладывающийся, по данным ряда авторов, преимущественно на выпуклых поверхностях нейральных пластов, задерживает на себе эти клетки, повышая их концентрацию и способствуя образованию в этих местах хрящей черепа, слуховой и обонятельной капсул и висцерального скелета.

#### Общая характеристика индукционных взаимодействий при развитии органов

При обзоре развития различных органов мы отмечали наличие многочисленных индукционных взаимодействий между их частями: глазная чаша индуцирует в накрывающей ее покровной эктодерме образование сначала хрусталика, а затем роговицы; почечная лоханка (вырост вольфова протока) индуцирует образование мочевых канальцев в метанефрогенной мезенхиме и т.д. На более поздних стадиях развития многих зачатков происходят, как мы видели, эпителиально-мезенхимные взаимодействия.

В ряде случаев индукционные процессы следуют один за другим, образуя как бы цепи индукций. Например, энтодерма дорсальной стороны зародыша индуцирует из прилежащего к ней района крыши бластоцеля хордомезодерму; последняя индуцирует из покровной эктодермы центральную нервную систему, а выделившийся как ее часть промежуточный мозг — хрусталик; продолговатый мозг индуцирует слуховой пузырек, а последний — слуховую капсулу. Подобные факты привели некоторых исследователей к мнению, что весь ход эмбрионального развития может быть представлен как цепь последовательных индукций, в ходе которых индуктор полностью определяет структуру возникающего органа, действующего как индуктор для последующего, и т.д. Однако такая точка зрения чрезмерно упрощает реальный

ход развития. В действительности при оценке роли индукционных процессов в развитии необходимо иметь в виду следующее.

1. Далеко не все этапы органогенезов связаны с индукциями. Например, несмотря на многочисленные поиски, так и не обнаружен индуктор закладки парных конечностей позвоночных в их нормальном развитии, а в экспериментальных условиях в роли индуктора выступает, как мы увидим, совершенно чужеродная закладка — слуховой пузырек.

2. Практически ни в одном случае структура индуцируемой закладки не задается индуктором: она зависит в первую очередь от свойств индуцируемой ткани. Индукторы, как правило, — только пусковые, или «снимающие запрет», факторы («индукция по умолчанию», см гл. 6).

Рассмотрим следующий удивительный факт. В 1924 г. Б.И. Балинский, испытывая способности слухового пузырька зародыша тритона к формированию вокруг себя хрящей слуховой капсулы, пересадил пузырек в туловищную область зародыша, между областями закладок передней и задней конечностей. К его изумлению, вместо слуховой капсулы над пузырьком образовалась дополнительная конечность, иногда хорошо дифференцированная и функционирующая. К такому же результату, хотя и в меньшем проценте случаев, приводила имплантацию в эту же область обонятельной плакоды или просто кусочка целлоидина. Ясно, что ни в одном из этих «индукторов» не может содержаться сколько-нибудь подробной и специфической «информации» о структуре дополнительной конечности. Непосредственная роль «индуктора» состоит в данном случае просто в концентрации местной мезенхимы (такая концентрация может быть результатом адгезии мезенхимных клеток к пересаженному телу). А специфическая структура конечности создается уже в результате взаимодействий сконцентрированной мезенхимы с эктодермальным эпителием. Аналогичные ситуации в более или менее яркой степени характерны и для других индукционных процессов.

В связи с вышеизложенным большинство индукционных процессов при органогенезах относят к категории пермиссивных индукций, т.е. таких, где индуктор осуществляет лишь запуск дифференцировочного процесса, исход которого предопределен свойствами самой индуцируемой ткани. Например, в метанефрогенной мезенхиме никакими воздействиями нельзя вызвать иной дифференцировки, нежели мочевые канальцы.

Каковы непосредственные факторы индукционных взаимодействий при органогенезах, что конкретно передается от индуктора



индуцируемой ткани? Несмотря на многочисленные исследования, вопрос еще очень далек от ясности. Например, несмотря на утверждения ряда исследователей, что индукция хрусталика глазной чашей определяется некоторым химическим фактором, выделяемым чашей, такой фактор с достоверностью не обнаружен. В случае индукции метанефрогенной мезенхимы чужеродным индуктором — нервной трубкой — показано, что для успешного результата необходимо наличие контактов между клеточными отростками индуктора и реагирующей ткани. Таким образом, в данном случае индукция осуществляется благодаря контактными межклеточным взаимодействиям.

Наиболее определенные результаты получены для мезенхимно-эпителиальных взаимодействий при развитии желез энтодермального происхождения. Здесь воздействие мезенхимы на эпителий осуществляется через посредство компонентов внеклеточного матрикса, в первую очередь коллагена, продуцируемого мезенхимными клетками. Именно выделяемый ими и подстилающий эпителий коллаген повышает пролиферативную активность эпителиальных клеток и сообщает эпителию способность ветвиться.

Возможно, что перестройки внеклеточного матрикса играют ключевую роль и в других индукционных процессах. Так, индукция мочевых канальцев в метанефрогенной мезенхиме связана с деградацией присутствующего в ней ранее коллагена II типа и с последующим синтезом другого, IV типа коллагена. Одна и та же стволовая клетка может дать начало соединительной ткани при добавлении в среду фибронектина и коллагена I типа, хрящу — при добавлении коллагена II типа и эпителию — при добавлении коллагена IV типа. Возможно, что и индукция плакод органов чувств в покровной эктодерме связана с такими перестройками подстилающего их матрикса, в результате которых данные клетки перестают расплываться вдоль поверхности, как обычный покровный эпителий, и приобретают свойство поляризоваться.

Мы еще вернемся к разбору влияний внеклеточного матрикса на дифференцировку клеток в следующей главе.

### **Целостный характер детерминации зачатков органов. Поля органов**

Рассматривая данные по регуляции в раннем развитии, мы видели, что если яйцеклетка в целом с самого начала генетически детерминирована на развитие определенного организма, то, за

редкими исключениями, ни одна ее часть в отдельности еще не детерминирована и может в случае нарушения целостности яйцеклетки изменить свою судьбу. То же самое можно сказать о зачатке почти любого органа. Сначала зачаток проходит фазу *зависимой* дифференцировки: именно в этот период его судьба зависит от индукторов и прочих внешних относительно него условий окружения. Затем наступает момент, когда он может считаться «в целом» детерминированным и вступает в фазу *независимой* дифференцировки. Это обнаруживают по способности зачатка к полноценной дифференцировке при пересадке в другое окружение. Такую способность зачатки приобретают еще задолго до своей окончательной дифференцировки. Но детерминирована ли к этому времени судьба отдельных частей зачатка, вплоть до клеток? Для подавляющего большинства зачатков на этот вопрос надо ответить отрицательно. Действительно, из уже детерминированной в целом нервной пластинки, зачатка глаза, конечности можно удалить значительную часть материала (например, у амфибий до 3/4 материала конечности), и тем не менее из оставшейся части возникает целый и правильно организованный, хотя и меньших размеров, орган. То же самое получится после добавления к зачатку недетерминированного эмбрионального материала или перемешивания его собственного материала. Добавленный или перемешанный материал «ассимилируется», включается в состав органа, не исказив его структуры. Например, мезенхиму почки конечности можно извлечь из-под эпителия, рассыпать на клетки и в перемешанном виде вновь имплантировать под него. После этого разовьется конечность нормальной структуры.

Целостность и вместе с тем ступенчатость процесса детерминации были впервые продемонстрированы в классических опытах американского эмбриолога Р. Гаррисона, поставленных около 100 лет тому назад на зародышах хвостатых амфибий. Гаррисон вырезал зачатки конечностей (в виде дисков) на тех стадиях развития, когда как целое эти зачатки уже детерминированы (при пересадке в другую область они дают конечность), но внешние признаки дифференцировки еще отсутствуют. На этой стадии можно мысленно наметить передне-заднюю (антеро-постериорную, AP), и дорсо-вентральную (DV) оси зачатков, совпадающие с одноименными осями целого зародыша (рис. 88). Затем Гаррисон пересаживал зачатки в те же области тела, где они находились первоначально, предварительно инвертируя относительно целого организма либо сразу обе оси зачатка, либо только ось AP, либо только ось DV (прежде чем прочитать в следующей

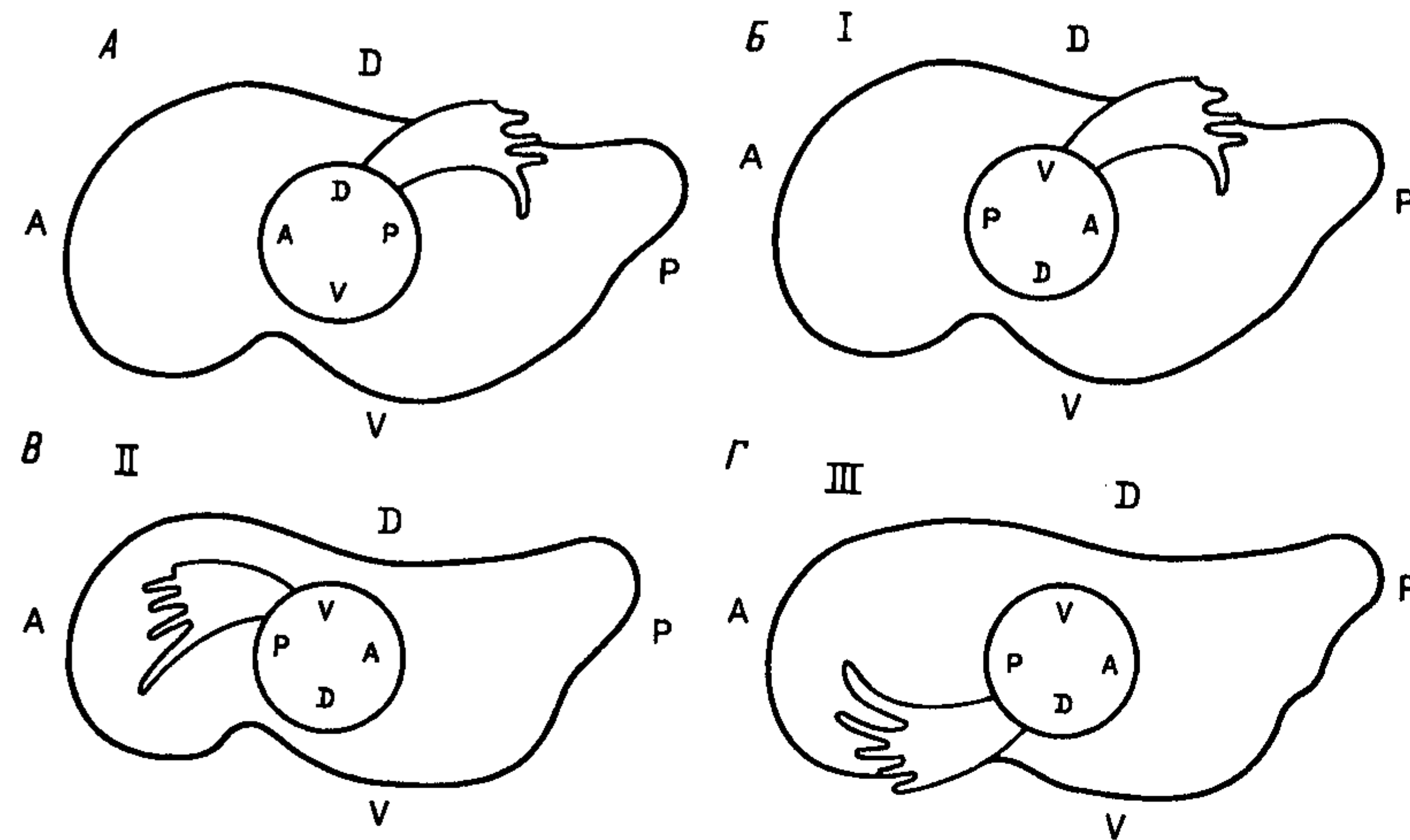


Рис. 88. Результаты поворота диска конечности у зародышей аксолотля на трех последовательных стадиях развития, условно обозначенных I, II и III (по опытам Гаррисона).

AP — передне-задняя (антерио-постериорная) ось; DV — дорсовентральная ось для целого зародыша (обозначения вне контуров зародыша) и для диска конечности (обозначения внутри кружка)

фразе, как он осуществил все эти три варианта, постарайтесь догадаться сами!).

Очевидно, что для инверсии сразу обеих осей зачаток надо повернуть на  $180^\circ$  и вернуть его на ту же сторону зародыша, откуда он был вырезан; для инверсии только оси AP зачаток надо после вырезания без поворота перенести на противоположную (с левой — на правую или обратно) сторону зародыша вокруг головы (или хвоста) и там пересадить на нормальный уровень. Для инверсии только оси DV надо осуществить аналогичный перенос на противоположную сторону через спину или брюхо зародыша.

При нормальном развитии конечность растет из своего зачатка в задне-дорсальном направлении (рис. 88, А). Гаррисон проводил опыты на трех последовательных стадиях развития (обозначим их условно I, II и III) и смотрел, в какую сторону будет расти зачаток после поворотов. Оказалось, что на стадии I даже при инверсии обеих осей — AP и DV — зачаток продолжает расти в нормальном, т.е. задне-дорсальном направлении (рис. 88, Б). Это значит, что на этой стадии развития еще ни одна из осей зачатка не детерминирована — обе изменяют свое положение так, чтобы соответствовать одноименным осям целого зародыша.

На стадии II при такой же двойной инверсии конечность росла в *передне-дорсальном* (вместо задне-дорсального) направлении (рис. 88, В). Результат свидетельствует о том, что ось AP внутри зачатка конечности уже детерминирована (конечность в передне-заднем направлении уже не может «подстроиться» к полярности целого зародыша), а ось DV — еще нет (конечность «смотрит» в направлении дорсальной поверхности зародыша, несмотря на то что там находится ее вентральный полюс). Наконец, на стадии III конечность после двойной инверсии росла в *передне-вентральном* направлении (рис. 88, Г). Очевидно, что к этой стадии обе ее оси уже детерминированы, так что ни одна из них не может «подстроиться» к полярности целого зародыша. Результаты пересадок на противоположную сторону зародыша подтверждали эти выводы (можно нарисовать результаты в виде упражнения).

Впоследствии было установлено, что совершенно такой же ступенчатый ход детерминации (причем сначала всегда детерминируется ось AP, а затем — ось DV) присущ не только конечности, но также зачаткам внутреннего уха и сетчатки глаза. В последнем случае детерминация осей выявляется по характеру ретино-текстальной проекции (с. 230). Все эти данные ясно указывают на целостный характер детерминации: сначала детерминируются характеристики, относящиеся к целому, а уже позже — судьба отдельных клеток. Действительно, обратимся снова к результатам, полученным Гаррисоном для стадии II, когда ось AP уже детерминирована, а ось DV — еще нет. Очевидно, что ни одна в отдельности взятая клетка зачатка на этой стадии еще «не знает» своей окончательной судьбы, а между тем одна из осей уже определена необратимо. Аналогичные выводы следуют и из других подобных экспериментов.

Следует заметить, что ступенчатый ход детерминации возник в ходе эволюции, по-видимому, не сразу. Мы уже говорили (с. 152), что у наиболее примитивных многоклеточных (миксомицеты) наблюдается противоположная последовательность событий — от частного к общему: сначала дифференцируются отдельные типы клеток (которых у миксомицетов всего два), а уже затем они находят свое окончательное место в зародыше и формируют либо стебель, либо плодовое тело. Подобные черты сохраняются в развитии губок, где также сначала различные типы клеток возникают в беспорядке, на случайных местах, а затем находят свое «правильное» место. Но для более высокоорганизованных животных



(а также растений), обладающих значительно большим количеством типов дифференцированных клеток и более сложной морфологической структурой, такой тип развития заменяется другим, который мы только что рассмотрели — от общего к частному.

Эмбриональные территории, на которые распространяется состояние целостной детерминации, т.е. способности развиваться в зачаток того или иного органа, называются *полями* органов. Поля органов обладают следующими фундаментальными свойствами:

- свойством унитарности (единственности), которое состоит в том, что внутри поля развивается лишь один данный зачаток, тогда как развитие второго такого же, пересаженного в то же самое поле, подавляется (или он сливается с первым);

- свойством регуляционности: из любого малого участка поля возникает столь же целостный орган (хотя, как правило, и меньшего размера), как из всего поля;

- свойством автономности (независимости) от других полей: какое-либо воздействие на одно из полей не влияет на соседнее поле. Иногда это же утверждение обозначают как принцип мозаичности зародыша, состоящего из нескольких полей.

Молекулярно-генетические исследования последних лет (см. более подробно гл. 9) подтвердили правомочность понятия полей органов: границы этих полей являются, как правило, и границами экспрессии определенных генов. С другой стороны, оказалось, что в ряде случаев можно вызвать образование целого органа в совершенно нетипичном положении (например — глаза дрозофилы на ноге насекомого), если вызвать экспрессию в небольшой группе клеток одного единственного гена под названием *ey*. Очевидно, что развитие такого сложного органа, как глаз, требует сложного, разветвляющегося каскада событий — многоступенчатых клеточных взаимодействий, последовательной экспрессии множества различных генов и сигнальных путей (см. более подробно о развитии глаза дрозофилы на с. 271). Ген *ey* может выступать в данном случае лишь в роли пускового механизма, триггера такого каскада. Но это означает, что целостными свойствами обладает не только каждая по отдельности стадия развития данного органа, но и весь его путь развития. Или в более точных выражениях — органы развиваются по структурно-устойчивым путям (так называемым креодам). Эти понятия будут обсуждаться в гл. 11.

Отметим следующее свойство полей органов: их поперечник не превышает нескольких сотен микрон (крайний верхний пре-

дел порядка 1 мм, или около 100 клеточных диаметров). Это связано с тем, что пространственные сигналы, поддерживающие целостность поля (см. гл. 6, 9), на большие расстояния не распространяются. Здесь содержится ответ на вопрос, который кажется наивным, но на самом деле вполне обоснован: почему зародыши такие маленькие? Дело в том, что любой акт организованного морфогенеза должен совершаться внутри единого эмбрионального поля, т.е. в объеме с поперечником не более 1 мм. Тела большего размера уже не «прошиваются» сквозными морфогенетическими полями и не являются в морфогенетическом отношении целыми. Их целостность поддерживается иными механизмами, свойственными взрослому организму, — нервными и гуморальными. Но столь обширные зародыши не были бы способны к координированному морфогенезу.

#### ЛИТЕРАТУРА

*Савельев С.В.* Формообразование мозга позвоночных. — М.: Изд-во МГУ, 1993. См. также литературу к гл. 5, 6.

## КЛЕТОЧНАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА

**Примеры дифференцировок.** Дифференцировка как синтез специфических белков. — Надмолекулярные структуры дифференцированных клеток и их функции. — Уровни регуляции клеточной дифференцировки. — Регуляция клеточной дифференцировки в целом зародыше. — Динамическая устойчивость дифференцированного состояния

В этой главе речь пойдет о наиболее, пожалуй, сложных и тонких процессах, совершающихся в развитии организма: о том, как клетки приобретают стойкие внутренние различия между собой. В гл. 1 мы именно так определили дифференцировку. Истинная дифференцировка клеток — это не просто появление некоторых отличительных признаков между ними, но и выбор клеткой своей будущей судьбы, которая лишь в редких случаях может быть изменена; в результате дифференцировки возникают определенные устойчивые *типы* клеток. Таким образом, дифференцировка почти всегда означает утерю способности к эмбриональным регуляциям, описанным в гл. 6. Познакомимся с некоторыми типами дифференцировок.

### Примеры дифференцировок.

#### Дифференцировка как синтез специфических белков

Мы уже знаем, что мезодермальные сомиты разделяются на три закладки: дерматом, склеротом и миотом. Каждая из них дает клетки определенного типа: дерматом — соединительно-тканые клетки подкожной клетчатки — фибробласты, склеротом — хондроциты, выделяющие вещества хряща; миотом — миоциты, впоследствии сливающиеся друг с другом сначала в миотрубочки, а затем в волокна поперечнополосатой мускулатуры.

Обратимся теперь к многослойному внутреннему листку глазного бокала. Как мы знаем, из него образуется сетчатка глаза. Это превращение тоже связано с рядом дифференцировок. В слое эмбриональной сетчатки, прилежащем к пигментному эпителию, клетки преобразуются в *фоторецепторы* — палочки и

колбочки (а среди последних — колбочки, чувствительные по отдельности к синему, зеленому и красному цветам).

На противоположной (внешней) стороне стенки глазного бокала дифференцируются ганглиозные клетки, направляющие свои длинные отростки — аксоны — в мозг, а короткими (дендритами) контактирующие с промежуточными клетками стенки бокала, из которых образуются два промежуточных нейрона зрительного пути. Кроме того, в эмбриональной сетчатке выделяются клеточные элементы, несущие по преимуществу опорную функцию (нейроглия). Можно было бы привести множество подобных и еще более сложных примеров цитодифференцировок.

Буквально каждый эмбриональный зачаток дает различные типы дифференцированных клеток. По современной номенклатуре в организме высших животных и человека насчитывается около 210 различных типов дифференцированных клеток, из которых более 60% возникают из различных эмбриональных эпителиев. Однако и этот список не отражает всех градаций клеточной дифференцировки. Установлено, например, что гистологически одинаковые хрящевые клетки, входящие в состав большой и малой берцовых костей куриного зародыша, размножаются в совершенно одинаковых условиях с разной скоростью; значит, эти клетки, как и другие гистологически сходные, но занимающие в организме разные положения, на самом деле обладают какими-то тонкими различиями между собой. Другой пример огромного внутреннего разнообразия — клетки иммунной системы, продуцирующие антитела — В-лимфоциты. Согласно клоно-селекционной теории иммунитета, в организме высших животных имеется более миллиона различных устойчивых клонов В-лимфоцитов, каждый из которых способен продуцировать одно определенное антитело. Таким образом, с учетом клонов В-лимфоцитов общее количество типов дифференцированных клеток в организме высших животных и человека должно превышать миллион. Для сравнения укажем, что в плодовом теле представителей низших многоклеточных (слизистых грибов) дифференцируется всего два типа клеток: так называемые предстеблевые и предспоровые. У губок насчитывают уже несколько десятков типов клеток. Следовательно, число типов дифференцированных клеток по ходу эволюции возрастает.

Эти клеточные типы подробно описываются в курсах частной гистологии. Наша же задача состоит в обзоре современных представлений об основных принципах клеточной дифференцировки у многоклеточных. Они в значительной степени базируются на данных молекулярной биологии.



Основной тезис, который принесла молекулярная биология в учение о дифференцировке, таков: клеточная дифференцировка основана на синтезе специфических белков, т.е. клетки, дифференцированные в разных направлениях, отличаются друг от друга хотя бы по одному специфическому белку. Специфичность здесь понимается в совершенно определенном химическом смысле как специфичность последовательности аминокислот (первичной структуры) белковой молекулы. Обычно постулируется, что вторичная, третичная и четвертичная (если она есть) структуры белковой молекулы однозначно выводятся из первичной.

Сказанное не должно пониматься так, что в дифференцированных в разных направлениях клетках нет вообще ни одного общего белка. Наоборот, подавляющее количество их «рабочих» белков (структурных, ферментативных) неспецифично. Специфичные белки иногда еще называют «белками роскоши», поскольку они требуются не для самого существования клетки, а связаны с выполнением ею определенной специализированной функции. В этом смысле «дифференцировка» и «функциональная дифференцировка» могут, вообще говоря, считаться синонимами. Перечислим некоторые типы специфических белков («белков роскоши»), которые синтезируются в дифференцированных клетках: фибробласты синтезируют коллаген; клетки покровного эпителия — кератин; миоциты — миозин; фоторецепторы — опсин («зрительный белок»); эритроидные клетки (впоследствии превращающиеся в эритроциты) — гемоглобин; клетки эпителия пищеварительного тракта — пепсин и трипсин (пищеварительные ферменты); В-лимфоциты различных клонов как уже говорилось, миллионы специфических антител.

В некоторых случаях дифференцировка, казалось бы, связана не столько с синтезом белков, сколько других веществ, например сахаров и их производных. Так, хрящевое вещество состоит из мукополисахаридов — производных углеводов. Однако их синтез в клетках-хондробластах невозможен без некоторых специфических ферментов, а последние — опять-таки белки. Поэтому тезис, что в основе подавляющего большинства цитодифференцировок лежит синтез специфических белков, следует признать правильным.

### Надмолекулярные структуры дифференцированных клеток и их функции

Синтез специфических белков далеко не исчерпывает всего, что связано с дифференцировкой. Дифференцированная клетка менее всего похожа на бесформенный мешок с белками. Еще

первые гистологи и цитологи отмечали удивительно сложную структурную организацию многих дифференцированных клеток. В наибольшей мере это относится, пожалуй, к рецепторным клеткам. На рис. 89 схематически показана фоторецепторная клетка сетчатки — палочка. Видно, что она состоит из различных закономерно расположенных участков: синаптического тельца, примыкающего к нейральному слою сетчатки, ядросодержащего участка, внутреннего сегмента с аппаратом Гольджи и митохондриями, соединительной реснички и наружного сегмента, состоящего примерно из тысячи так называемых фоторецепторных дисков — плотно уложенных участков клеточной мембраны, в которые погружены светочувствительные белки, связанные со зрительным пигментом. Замечательно, что, несмотря на кажущуюся стабильность, диски непрерывно обновляются (деградируют на наружном конце и вновь возникают на внутреннем со скоростью 3–4 диска в час).

Сложной архитектурой обладают и другие типы клеток, например эпителиально-мышечные клетки кишечного тракта, выполняющие одновременно опорные, сократительные и иногда чувствующие функции. Как видно из рис. 90, эти клетки,

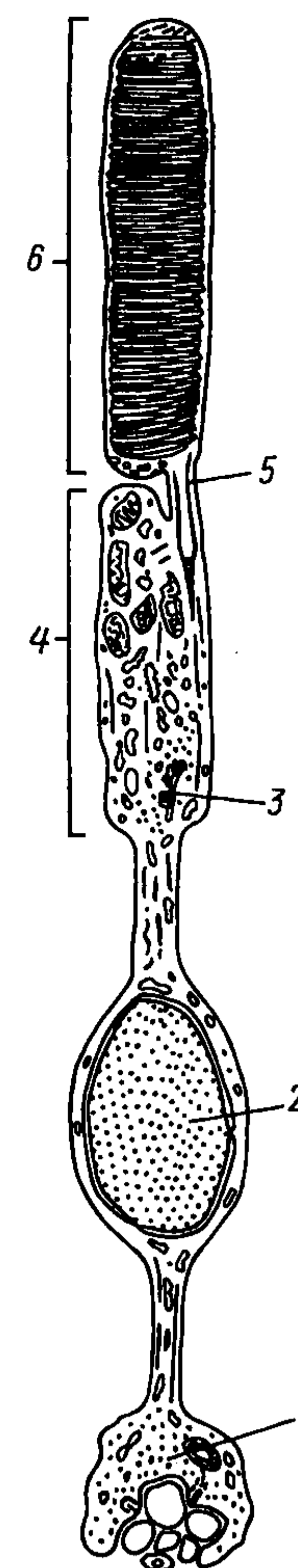
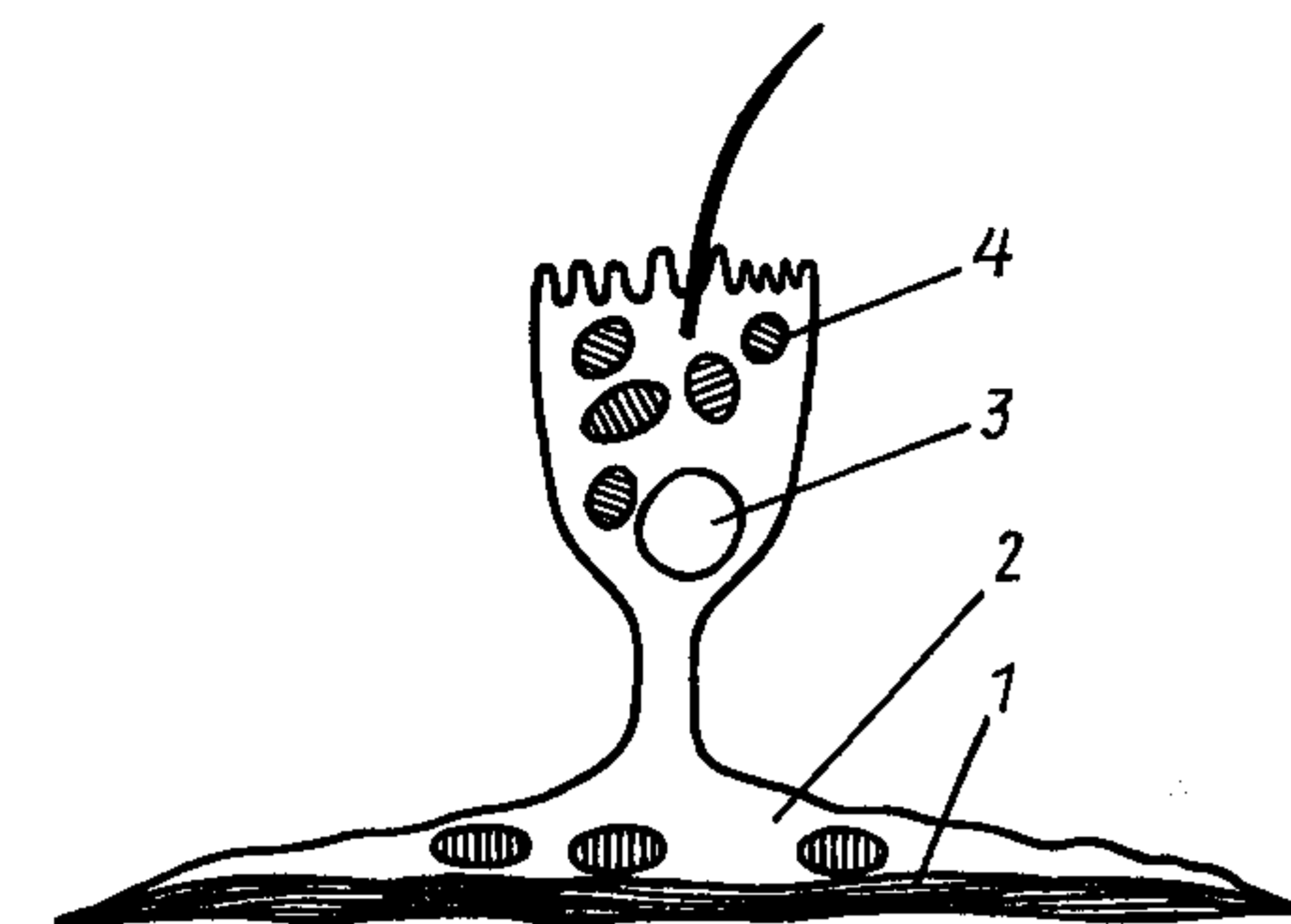


Рис. 89. Схематическое изображение палочковой фоторецепторной клетки сетчатки (по К. Уоддингтону, 1962).

1 — синаптическое тельце; 2 — ядро; 3 — аппарат Гольджи; 4 — внутренний сегмент с митохондриями; 5 — соединительная ресничка; 6 — наружный сегмент с дисками фоторецепторной мембраны

Рис. 90. Схематическое изображение эпителиально-мышечной клетки актинии (по К. Уоддингтону, 1962).

1 — мышечные волокна; 2 — митохондрии; 3 — ядро; 4 — чувствующий волосок



имеющие у актиний бокаловидную форму, содержат в основании пучок миофибрилл, а у апикальной поверхности — чувствущий волосок. В телах этих клеток находятся строго ориентированные цистерны эндоплазматического ретикулума, не показанные на рисунке.

Исследования недавнего времени позволили установить молекулярные и надмолекулярные основы столь сложной клеточной организации. Надмолекулярная организация клетки связана прежде всего со структурами их плазматических мембран и с элементами так называемого клеточного скелета (цитоскелета) (более подробно об этом см. учебник Ю.С. Ченцова «Введение в клеточную биологию», 2004).

Основное свойство плазматических мембран дифференцированных клеток — наличие специфических мембранных рецепторов. Они представляют собой встроенные в липидный матрикс мембран молекулы гликопротеинов (комплексов белков с углеводами). На внешних, обращенных в межклеточное пространство концах рецепторов расположены строго определенные последовательности остатков углеводных молекул, изменяющих свою конформацию при связывании с эффекторами — молекулами гормонов, медиаторов, витаминов, вирусов, антигенов и других факторов, действующих извне на клетку. Эти конформационные изменения передаются по молекуле рецептора сквозь мембрану в субмембранные слои клетки, где начинаются каскады внутриклеточных реакций, осуществляющихся благодаря активации так называемых вторичных посредников — циклических нуклеотидов, звеньев инозитолфосфатной системы (см. гл. 3) и др. В ряде случаев первым звеном, на которое оказывает влияние возбужденный (связанный с молекулой эффектора) внутриклеточный рецептор, является активация фермента аденилатциклазы, синтезирующего циклическую аденозинмонофосфорную кислоту (цАМФ).

Кроме специфических мембранных рецепторов в плазматическую мембрану встроены специальные «белковые машины», обеспечивающие транспорт ионов либо по градиентам их концентрации (ионные каналы), либо против градиентов (ионные помпы, или насосы). Из последних для жизнедеятельности клеток особое значение имеет  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -насос (или  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФаза), откачивающий, при затрате энергии АТФ, ионы натрия и клетки во внешнюю среду, а ионы калия — внутрь клетки.

Мембранные рецепторы, ионные каналы и насосы — подвижные образования. Они могут перемещаться, концентрироваться

или диспергироваться в плоскости плазматической мембраны (явление латеральной подвижности), а также выходить из плоскости мембраны, деградировать и заменяться новыми. Например, в миообластах каждую минуту деградирует и заменяется новыми молекулами примерно  $1 \text{ мкм}^2$  поверхности. Латеральная подвижность и деградация элементов плазматической мембраны связаны между собой и имеют определенную направленность: у ползущего фибробласта элементы мембраны постоянно встраиваются на переднем конце движущейся клетки, перемещаются по поверхности фибробласта назад и деградируют (интернализуются) на заднем конце клетки. Встраивание элементов мембраны связано с процессами экзоцитоза, а деградация — с процессами эндоцитоза, которые более подробно рассматриваются в курсах цитологии. Для нас важен вывод, что надмолекулярная организация плазматической мембраны и клетки в целом имеет динамический характер.

В поддержании полярности дифференцированных клеток важную роль играют микротрубочки. При искусственном разрушении микротрубочек клетка, как правило, деполяризуется. Микротрубочки способствуют также определенному расположению в цитоплазме аппарата Гольджи и осуществляют направленный транспорт ряда белков. Микротрубочки — высоколабильные образования, способные разрушаться и вновь собираться в течение нескольких минут.

Существенную роль в поддержании характерной формы клетки, а также в передвижениях внутриклеточных органелл и мембранных пузырьков играют сократительные волокна — микрофиламенты, состоящие из белка актина и других, связанных с ним белков (в первую очередь миозина). Микрофиламенты также способны быстро собираться, разбираться и перемещаться по клетке. Ряд сложных клеточных дифференцировок (всасывающие клетки эпителия почек и кишечника, рецепторные клетки) связан со сборкой мощных пучков актиновых микрофиламентов, образующих структурную основу микроворсинок, размеры и структура которых весьма точно регулируются. Например, в глазах головоногих моллюсков над поверхностью каждой клетки сетчатки плотно упакованы сотни тысяч микроворсинок, причем в соседних клетках ряды ворсинок взаимно перпендикулярны, что позволяет животным распознавать плоскость поляризации света. Еще более точно организованы микроворсинки на поверхности волосковых клеток внутреннего уха: в пределах каждой клетки



имеются микроворсинки различной длины, расположенные в строгой последовательности. Таким образом, в ходе дифференцировки волосковой клетки должны регулироваться число, длина и расположение микроворсинок. Факторы такой регуляции еще недостаточно изучены.

Особо сложные типы клеточных дифференцировок осуществляются путем координированной активности многих внутриклеточных образований — мембраны, микротрубочек (и центров их организации, связанных с центриолями), аппарата Гольджи и ряда других. Один из замечательных примеров такой цитодифференцировки — образование стрекательных клеток (нематоцист) кишечнорастворимых из тотипотентных интерстициальных клеток. Процесс начинается с того, что поблизости от аппарата Гольджи (вероятно, из его цистерны) формируется капсула, содержащая мелкогранулированный материал, (рис. 91, А). Затем размеры капсулы увеличиваются, она удлиняется и по форме становится похожей на тыкву. Ее удлинение на этой стадии явно контролируется микротрубочками, которые образуют спиральный пучок, обволакивающий верхушку капсулы (рис. 91, Б). После этого на верхушке капсулы ее внутренняя стенка начинает выворачиваться, образуя длинную свернутую нить (рис. 91, В, Г). В непосредственном окружении нити формируется серия «шипов», образующих вооружение нематоциста; у некоторых видов нематоцист кроме шипов формируется еще и мощный стилет. Центриоль нематоциста дает начало чувствующему волоску — книдоцилю, в основе которого лежит пучок микротрубочек (рис. 91, Д). Книдоциль представляет собой механорецептор стрекательной клетки, в ответ на возбуждение которого происходит ее разрядка, представляющая собой быструю эвагинацию (выворачивание наружу) содержимого стрекательной капсулы — сначала стилета, а затем шипов и нити: «катапультирование» стилета осуществляется менее чем за 10 мс, причем за это время стилет развивает ускорение в 40 000 g и достигает средней скорости 2 м/с. Предполагается, что движущей силой этого процесса является сброс высокого осмотического давления внутри капсулы.

### Уровни регуляции клеточной дифференцировки

Почему данная клетка зародыша дифференцируется в строго определенном направлении и различные типы дифференцированных клеток закономерно расположены в целом организме?

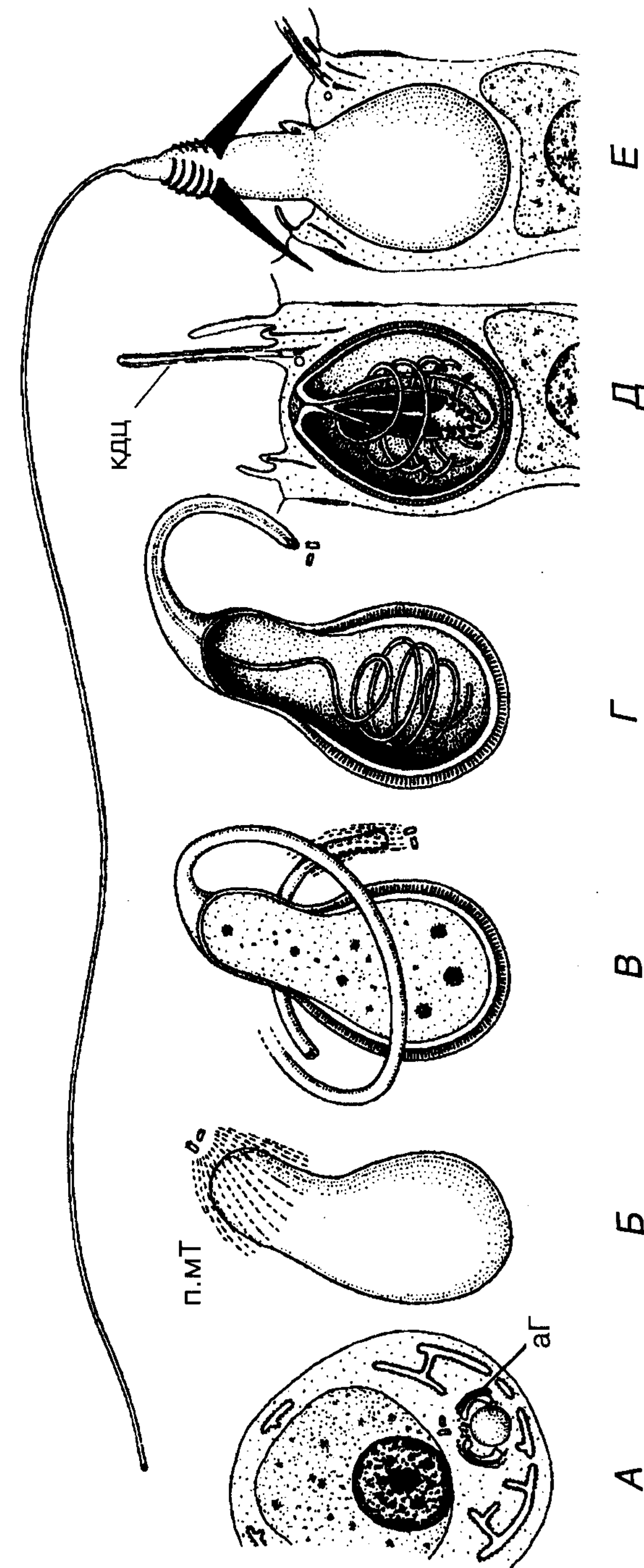


Рис. 91. Схематическое изображение последовательных стадий дифференцировки стрекательной клетки гидры (по Т. Холстейну, 1981).

А-Д — целая стрекательная клетка на начальной и конечной стадиях дифференцировки; Б-Г — последовательные этапы развития стрекательной капсулы; аГ — аппарат Гольджи; кдц — книдоциль; п.мт — пучок микротрубочек

В этом состоит одна из главных проблем не только эмбриологии, но и биологии в целом. Она еще далека от окончательного решения, хотя в последние десятилетия в данной области был достигнут огромный прогресс.

Согласно основным представлениям молекулярной биологии, первичная структура синтезируемых белков определяется последовательностью нуклеотидов (точнее, нуклеотидных триплетов) в ДНК структурных генов. Информация об этой последовательности считывается (транскрибируется) молекулами мРНК, которые после ряда превращений (укорочение и процесс сплайсинга) выходят из ядра в цитоплазму. На рибосомах происходит взаимодействие мРНК с комплементарными ей молекулами транспортной РНК (тРНК), связывающими определенные аминокислоты. Таким образом осуществляется трансляция: на матрице мРНК строится полипептидная цепь определенной первичной структуры, которая затем, отделившись от рибосомы, испытывает ряд дополнительных превращений и приобретает сложную пространственную структуру.

Каким образом, исходя из этой схемы, между эмбриональными клетками могут возникать различия по набору специфических белков? Очевидно, возможны следующие уровни регуляции биосинтеза белков, а следовательно, и дифференцировки клеток.

**1. Уровень соматических мутаций.** Предположим, что в разных клетках зародыша произошли различные изменения в первичной структуре ДНК — выпадения, повторы, повороты (инверсии) или перемещения отдельных ее участков (генов). Эти изменения будут наследоваться в соматическом потомстве (клоне) данной клетки. Поэтому такие события (если они произойдут) можно назвать *соматическими мутациями*.

**2. Уровень транскрипции.** Пусть клетки обладают идентичной структурой ДНК, но в некоторых из них активны одни гены, а в других — другие. Тогда они будут осуществлять транскрипцию разных наборов мРНК и дифференцироваться в разных направлениях. В этих случаях мы будем говорить о регуляции дифференцировки на уровне транскрипции.

Клетки эукариот обладают широкими возможностями регуляции активности структурных генов. Для этого у них имеются обширные области ДНК, называемые *контролирующими районами*. В них различают *промоторы* — участки ДНК, непосредственно примыкающие к данному структурному гену и связывающие РНК-полимеразу, а также более удаленные и обширные участки ДНК, называемые *энхансерами*. Один структурный ген может

иметь несколько энхансеров. Это обозначается как *многомодульная регуляция*. Энхансеры связываются с обширными комплексами белков (так называемыми гетеромультимерами), которые в зависимости от своего состава могут либо усиливать, либо подавлять действие данного структурного гена. Многомодульная регуляция и переход от стимуляции данного структурного гена к его подавлению даже при небольшом изменении состава белкового гетеромультимера способствует разнообразию клеточных дифференцировок, столь характерному для эукариот. Воздействие энхансера на данный структурный ген осуществляется благодаря изгибу расположенного между ними участка ДНК, в результате чего комплекс энхансер-белки устанавливает непосредственный контакт со структурным геном. Изгиб возможен благодаря тому, что при связывании энхансера с белками изменяется структура (происходит деконденсация) всего достаточно обширного участка ДНК, расположенного между энхансером и контролируемым им структурным геном.

К процессам, регулирующим активность генов на уровне транскрипции, относится также метилирование-деметилование различных участков ДНК по цитозину. Метилирование блокирует, а деметилирование деблокирует активность данных генов. Как правило, в ходе раннего развития зародышей происходит деметилирование ДНК, в результате чего и происходит активация генов. Позже, по ходу дифференцировки, уровень метилирования может снова возрасти, оказаться специфическим для данного типа клеток и способствовать поддержанию устойчивости его дифференцировки (см. об этом ниже).

Другой недавно обнаруженный фактор, влияющий на активность и, возможно, на специфичность транскрипции — размер доменов (петлеобразных участков) ДНК, возникающих при ее прикреплении к ядерному матриксу. Этот размер, как правило, увеличивается по ходу развития.

**3. Регуляция в процессе сплайсинга и транспорта мРНК в цитоплазму.** Данный уровень регуляции ранее обозначался как посттранскрипционный, поскольку считалось, что он включается лишь после окончания транскрипции. По современным данным, однако, рассматриваемые здесь процессы протекают еще во время самой транскрипции (ко-транскрипционно). Остановимся на двух из них.

— *Альтернативный сплайсинг.* Как известно, только что транскрибированная молекула мРНК (пре-мРНК) состоит не только



из участков, несущих генетическую информацию (экзонов), но и из некодирующих «вставок» (интронов). Еще в процессе транскрипции интроны удаляются из новосинтезированной мРНК. Оставшиеся экзоны могут сливаться в различных комбинациях в результате чего из одной молекулы пре-мРНК может образоваться несколько типов более коротких молекул мРНК, кодирующих различные белки.

— *Регуляция транспорта мРНК из ядра.* Например, у млекопитающих лишь около 5% синтезированной РНК покидает ядро и идет в трансляцию.

**4. Уровень трансляции.** Даже при одинаковом наборе готовых к трансляции мРНК клетки могут различаться между собой по времени начала (инициации) и по темпу трансляции: иногда трансляция может быть вообще на длительный период времени заблокирована, о чем мы уже знаем на примере зрелой неоплодотворенной яйцеклетки (гл. 2). В этих случаях говорят о регуляции на уровне трансляции.

**5. Посттрансляционный уровень.** Наконец, трансляция может состояться, но произойдет задержка (возникнет блок) на уровне дальнейших изменений структуры синтезированной белковой молекулы или же на уровне ее «адресации», т.е. поступления в тот участок (отсек) клетки, где она должна функционировать. Это соответствует регуляции дифференцировки на посттрансляционном уровне.

Рассмотрим, какие имеются данные об участии каждого из названных уровней в регуляции дифференцировки клеток.

**Уровень соматических мутаций.** Первые научные гипотезы о механизме клеточной дифференцировки, высказанные в конце XIX в. немецкими учеными Негели, Ру, а затем Вейсманом, могут быть обозначены на современном языке именно как гипотезы соматических мутаций. Вейсман, в частности, предполагал, что в ходе делений дробления ядерное вещество (хроматин) распределяется между бластомерами неодинаково: один бластомер утрачивает одну часть хроматина, другой — другую (предположение о «неравнонаследственных» делениях). Формулируя свою гипотезу, сам Вейсман опирался на данные о так называемой диминуции хроматина (отторжения части хромосом) при нескольких последовательных делениях дробления соматических клеток аскарид (например, в бластомере АВ — см. рис. 30, А, с. 102). В серии делений, ведущих к образованию половой клетки, диминуции не происходит, что соответствует необходимости сохранить в половой клетке весь имеющийся хроматин.

Факт диминуции хроматина, открытый знаменитым цитологом Т. Бовери, подвергался затем многочисленным обсуждениям и переисследованиям, и до сих пор мнения по поводу реальности и значения этого феномена разноречивы. По-видимому, при диминуции отбрасывается лишь та часть хроматина, которая необходима для развития гамет. У высших эукариот диминуции хроматина не происходит.

Окончательно решить вопрос о наличии неравнонаследственных делений в раннем развитии мог только эксперимент, и такой эксперимент был поставлен Г. Шпеманом на яйцеклетках тритона. После оплодотворения, но до начала дробления яйца Шпеман наложил на него лигатуру из тонкого волоса. Та часть яйца, в которую отошло ядро, начала дробиться, а другая, безъядерная, естественно, не дробилась (рис. 92, А, Б). Когда в ядро-содержащей части возникло 16 бластомеров, Шпеман ослабил лигатуру и пропустил ядро ближайшего бластомера в безъядерную часть (рис. 92, В). Там тоже началось дробление. В конце концов из каждой половины яйца образовался нормальный, бездефектный зародыш (рис. 92, Г<sub>1</sub>, Г<sub>2</sub>). Ясно, что этого не могло бы

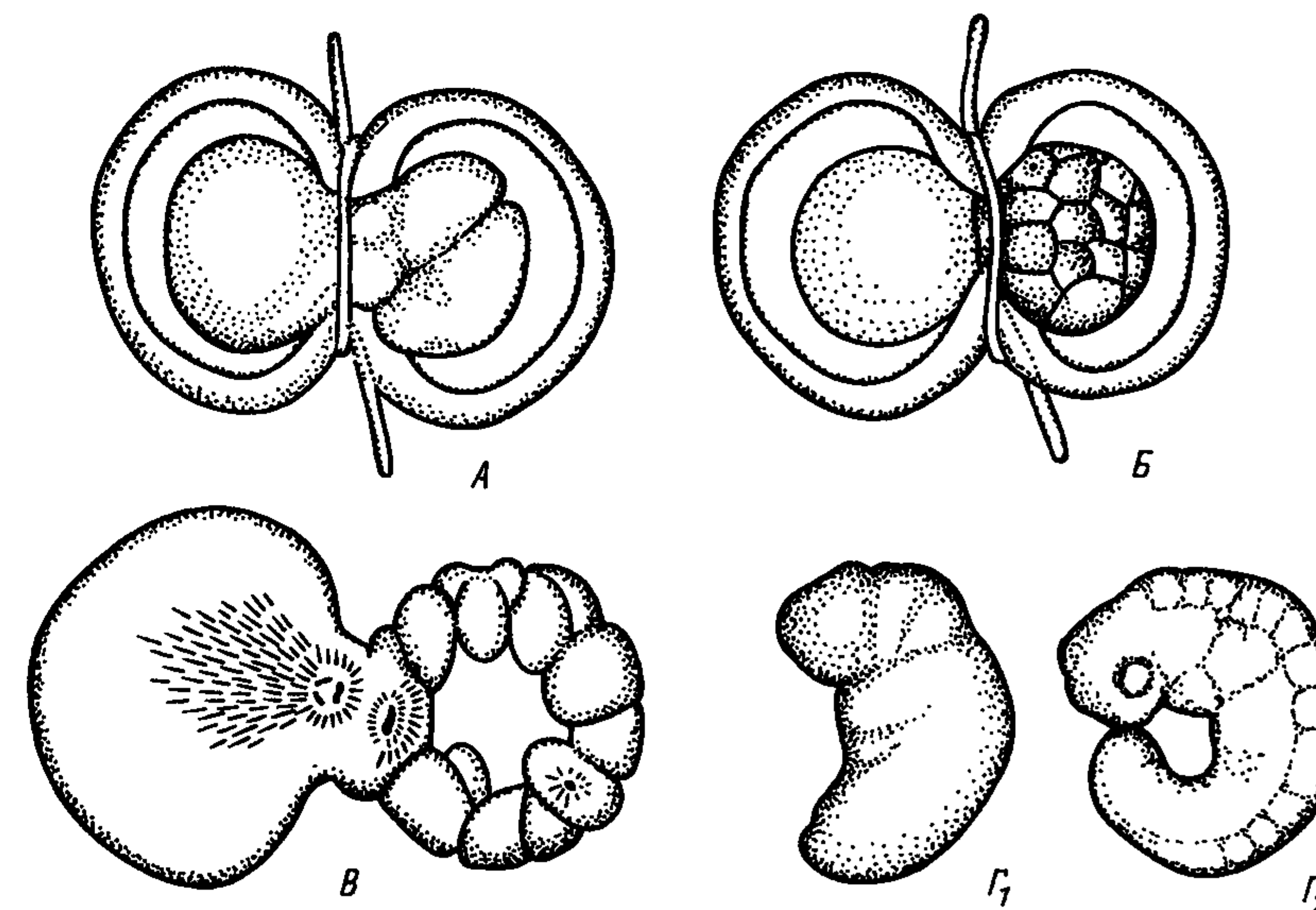


Рис. 92. Опыт Г. Шпемана (1936) по испытанию эквивалентности ядер дробящейся яйцеклетки тритона.

А, Б — дробление правой (ядросодержащей) половины яйца; В — одно из ядер проникает в левую (до того безъядерную) половину; Г<sub>1</sub>, Г<sub>2</sub> — нормальные зародыши, развившиеся из обеих половинок яйца

произойти, если бы ядра в ходе дробления утрачивали хотя бы часть наследственного вещества. Таким образом, по крайней мере у амфибий до стадии 16 бластомеров неравнонаследственных делений не происходит.

Однако результаты Шпемана не решили полностью проблему в отрицательном смысле. Ведь оставалась еще возможность неравнонаследственных делений в развитии других организмов и на более поздних стадиях. Наилучшим способом отклонить эту возможность было бы получение целого организма из одной его дифференцированной клетки. Американскому исследователю Стюарту удалось вырастить целую морковь со всеми органами — корнями, стеблем, листьями, цветками — из одной-единственной клетки флоэмы взрослой моркови. Позже подобные опыты были успешно проведены на табаке и некоторых других растениях.

У животных столь же четких результатов пока не достигнуто, хотя и удавалось получить организм губки или кишечнополостного из скопления нескольких дифференцированных клеток. Есть также данные об изменении направления дифференцировки клеток при регенерации, но в этом вопросе много разногласий. Наиболее убедительные данные по редифференцировке (называемой в данном случае трансдетерминацией) получены у насекомых. Они будут рассмотрены позже. Самым же, пожалуй, эффективным и широко известным доводом в пользу эквивалентности генома дифференцированных клеток служат опыты по пересадке ядер соматических клеток в энуклеированную (лишенную собственного ядра) яйцеклетку. Впервые такие опыты были успешно проведены в 50-х гг. XX столетия Т. Кингом и Дж. Бриггсом, а затем широкие исследования в этом направлении развернул английский биолог Дж. Гердон. Эти операции проводились на яйцеклетках лягушек. Особенно часто использовали американскую лягушку *Rana pipiens* и эволюционно более примитивную африканскую шпорцевую лягушку *Xenopus laevis*. У *Rana pipiens* способность пересаживаемых клеточных ядер обеспечивать нормальное развитие яйцеклеток-реципиентов до стадии головастика сильно понижалась с возрастом донора: если ядра, взятые на стадии ранней гаструлы, обеспечивали развитие примерно 50% яйцеклеток-реципиентов, то на стадии нейрулы — примерно 5, а на более поздних стадиях — 0%.

Иными были результаты на шпорцевой лягушке. Хотя и в этом опыте процент успешного развития с увеличением возраста донора понижался, это понижение было более пологим. Ядра, взятые даже со стадии плавающих личинок, обеспечивали нормаль-

ное развитие яйцеклеток почти в 20% случаев. При этом нормальное развитие обеспечивалось ядрами, взятыми из заведомо дифференцированных тканей, например из кишечника головастика или даже из клеток кожи взрослой лягушки (хотя в последнем случае реципиенты развивались только до стадии головастика, после чего погибали). Наилучший результат был при использовании приема серийного клонирования клеточных ядер: ядра, извлеченные из дифференцированных клеток, трансплантировали в энуклеированные яйцеклетки, доращивали их до бластул и вторично трансплантировали в другие энуклеированные яйцеклетки ядра клеток этих бластул. Такие переносы делали многократно. Они способствовали деметилированию ДНК пересаживаемых ядер и тем самым — повышению активности генов.

Из описанных опытов следует ряд выводов. Во-первых, способность трансплантируемых ядер вызывать нормальное развитие яйцеклетки действительно понижается по ходу развития, скорее всего из-за метилирования ДНК по ходу развития. Но главное все же состоит в том, что ядра достоверно дифференцированных клеток способны обеспечивать развитие и дифференцировку совершенно других типов эмбриональных тканей. Это является очень сильным аргументом в пользу того, что эмбриональная дифференцировка подавляющего большинства клеток не основана на необратимых изменениях ДНК (соматических мутациях).

Наиболее прямые доказательства эквивалентности геномов большинства соматических клеток получены биохимическими методами, а именно молекулярной гибридизацией нуклеиновых кислот. Уже более 20 лет тому назад этим методом было показано, что ДНК всех типов клеток мыши имеют одинаковое количество и одинаковые типы последовательностей нуклеотидов. Позже было установлено, что в хромосомах дифференцированных клеток, например в гигантских хромосомах слюнных желез двукрылых насекомых, присутствуют те эмбриональные гены (в частности, гены, ответственные за синтез белков желтка яйцеклетки), которые в данных хромосомах совершенно неактивны.

Более подробно аналогичные данные будут рассмотрены в следующем разделе, посвященном дифференциальной активности генов. А сейчас разберем немногочисленные, но важные исключения из общего правила эквивалентности геномов соматических клеток. Одно из них — явление амплификации генов. Мы уже говорили (см. гл. 2) об амплификации рибосомных генов в оогенезе многих видов животных. Установлено, что амплифицироваться могут и нерибосомные гены, например гены, кодирующие



структуру белков хориона яйца у дрозофилы. Другие случаи амплификации генов в нормальном развитии неизвестны, однако амплификация описана при злокачественном росте.

Другой яркий пример клеточной дифференцировки на основе соматических мутаций — дифференцировка В-лимфоцитов, продуцирующих антитела. Как уже говорилось, в организмах высших животных и человека существует более миллиона клонов этих клеток, различающихся по продуцируемым антителам. В эмбриональном развитии при дифференцировке клонов В-лимфоцитов в тех участках их генома, которые кодируют белки антител (иммуноглобулины), происходят перемещения (транслокации) определенных групп генов.

Иммуноглобулины состоят из так называемых легких и тяжелых аминокислотных цепей. Гены для легких цепей содержат 2 переменных сегмента ДНК — V и J — и константный сегмент C. Сегмент V содержит около 300 различных нуклеотидных последовательностей, а сегмент J — 4–5 таких последовательностей. На нитях ДНК еще недифференцированных клеток участки V, J и C пространственно разделены. В ходе дифференцировки промежуточная ДНК элиминируется, и любая из V-последовательностей может сблизиться с любой из J-последовательностей, а их комбинация — с константным C-сегментом (рис. 93). Таким образом, возникает  $300 \cdot 5 = 1500$  различных комбинаций генов. Гены для тяжелых цепей содержат переменные сегменты V, D и J, состоящие соответственно из 200, 10–15 и 4 последовательностей, а также константный участок C. Их комбинирование добавляет еще примерно  $200 \cdot 10 \cdot 4 = 8000$  вариантов. Производство  $1500 \cdot 8000 = 10$  млн достаточно велико, чтобы обеспечить потребности организма в различных типах антител.

Близкое к соматическим мутациям явление — инактивация одной из половых (X)-хромосом у эмбрионов самок млекопитающих (у самок мыши такая инактивация наступает на 3–6-й день эмбрионального развития). Как известно, у самок млекопитающих имеются две X-хромосомы, одна из которых отцовского, другая — материнского происхождения. Для установления необходимого генетического баланса должна быть инактивирована одна из них, причем выбор между инактивацией материнской или отцовской хромосомы осуществляется в каждой соматической клетке случайно. Инактивированная хромосома обнаруживается под микроскопом в виде плотного скопления хроматина — тельца Барра, присутствие которого используется для установления пола эмбриона.

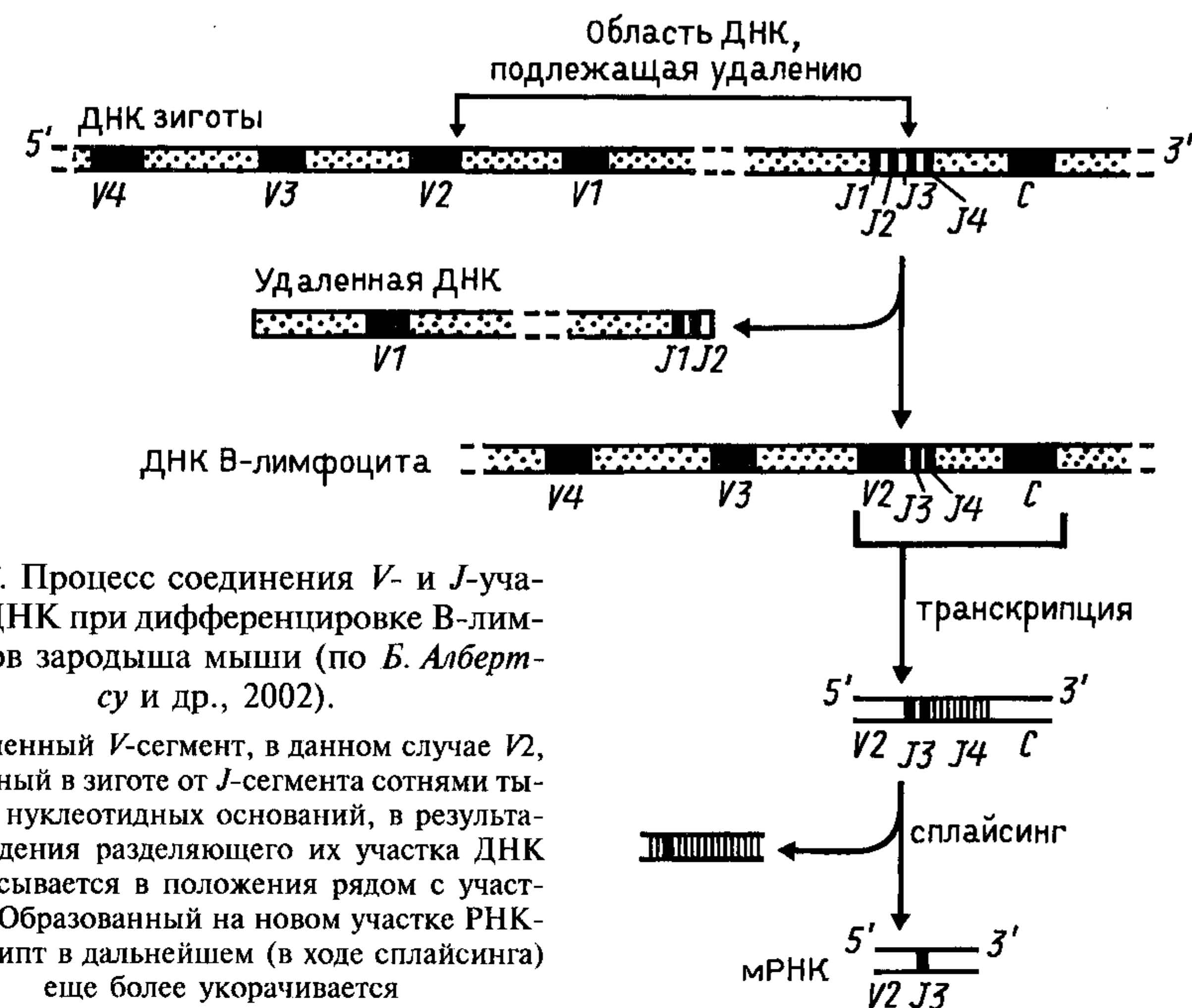


Рис. 93. Процесс соединения V- и J-участков ДНК при дифференцировке В-лимфоцитов зародыша мыши (по Б. Албертсу и др., 2002).

Определенный V-сегмент, в данном случае V2, отделенный в зиготе от J-сегмента сотнями тысяч пар нуклеотидных оснований, в результате выпадения разделяющего их участка ДНК перебрасывается в положения рядом с участком J3. Образованный на новом участке РНК-транскрипт в дальнейшем (в ходе сплайсинга) еще более укорачивается.

Интересно, что дифференцировка путем соматических мутаций наблюдается у фотосинтезирующих бактерий *Anabaena*, образующих многоклеточные колонии. Если эта бактерия живет в условиях избытка азотистых соединений, во всех клетках происходит фотосинтез, и все они похожи друг на друга. Но когда азота начинает не хватать, появляются специализированные клетки-гетероцисты, лишенные хлорофилла, но синтезирующие фермент нитрогеназу, с помощью которой атмосферный азот превращается в усвояемую форму. Оказалось, что при формировании гетероцист в них происходит перестройка ДНК, в результате которой возникает последовательность нуклеотидов, кодирующая одну из субъединиц нитрогеназы. Последнее позволяет предположить, что дифференцировка клеток путем соматических мутаций — эволюционно древний способ, который в дальнейшем ходе эволюции оказался почти полностью вытесненным другими способами, обеспечивающими большую пластичность клеточного состава организмов и легче доступных пространственно-временному управлению.

**Уровень транскрипции (дифференциальная активность генов).** Первыми результатами в пользу гипотезы дифференциальной

активности генов были цитологические данные, показавшие, что способность к синтезу мРНК не распределена равномерно по всей хромосоме, а в ней существуют более и менее синтетически активные участки. Мы уже знакомы с этим на примере хромосом ооцита: синтез мРНК идет там только на выпетлившихся участках «ламповых щеток», а синтез рибосомальной РНК и амплификация генов — на других участках хромосом.

Аналогичные синтетически активные, вздутые участки хромосом (пуфы) обнаружены в ядрах клеток слюнных желез дрозофилы (рис. 94). Мощность и расположение пуфов изменяются под воздействием гормонов. Пуфы, как и «ламповые щетки», представляют собой расплетенные, деконденсированные участки хромосом (рис. 95).

Открытие пуфов явилось исторически первым свидетельством того, что гормоны непосредственно влияют на активность действия генов. Но приведенные выше данные в пользу дифференциальной активности генов являются все же косвенными. Прямыми данными были бы лишь сравнения различных типов дифференцированных клеток по составу молекул только что транскрибированных предшественников мРНК — пре-мРНК. Такие сравнения проводят методом молекулярной гибридизации молекул РНК с комплементарными им ДНК (кДНК), синтезированными на соответствующих молекулах мРНК методами генетической инженерии с использованием обратной транскриптазы — фермента, синтезирующего ДНК по матрице мРНК. Гибридизацию можно проводить как *in vitro*, в биохимических пробах, содержащих извлеченную из изучаемых клеток фракцию РНК, так и на образцах целых организмов или на гистологических срезах. В последнем случае, если наносить на срез ДНК, меченную каким-либо изотопом, можно получать карты-автографы экспрессии определенных генов. Этот метод получил название гибридизации *in situ*.

Впервые подробные исследования с применением этого метода были выполнены на яйцеклетке дрозофилы. Последняя представляет собой во многих отношениях уникальный объект. Во-первых, она развивается в сильно неоднородном окружении: к ее противоположным полюсам и сторонам примыкают разные клоны фолликулярных клеток. Во-вторых, примерно до девятого деления дробления яйцеклетка представляет собой синцитий, лишенный клеточных перегородок, что облегчает диффузию химических веществ. Клоны фолликулярных клеток осуществляют

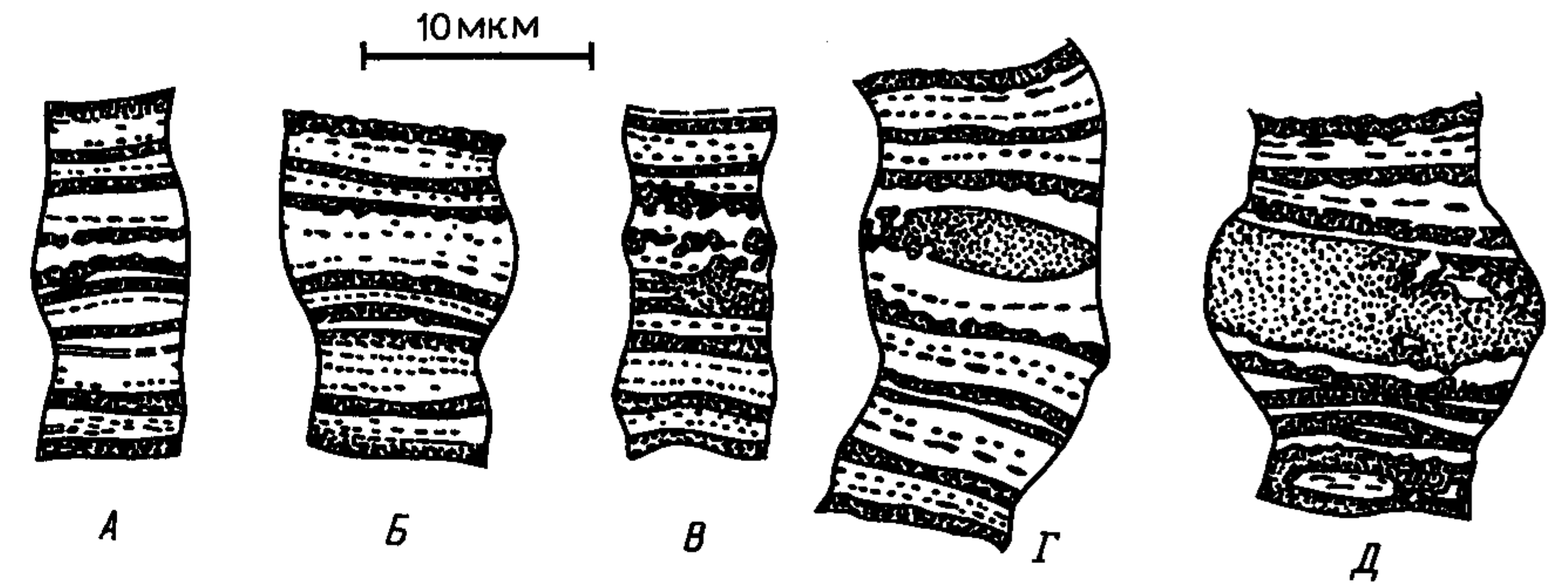
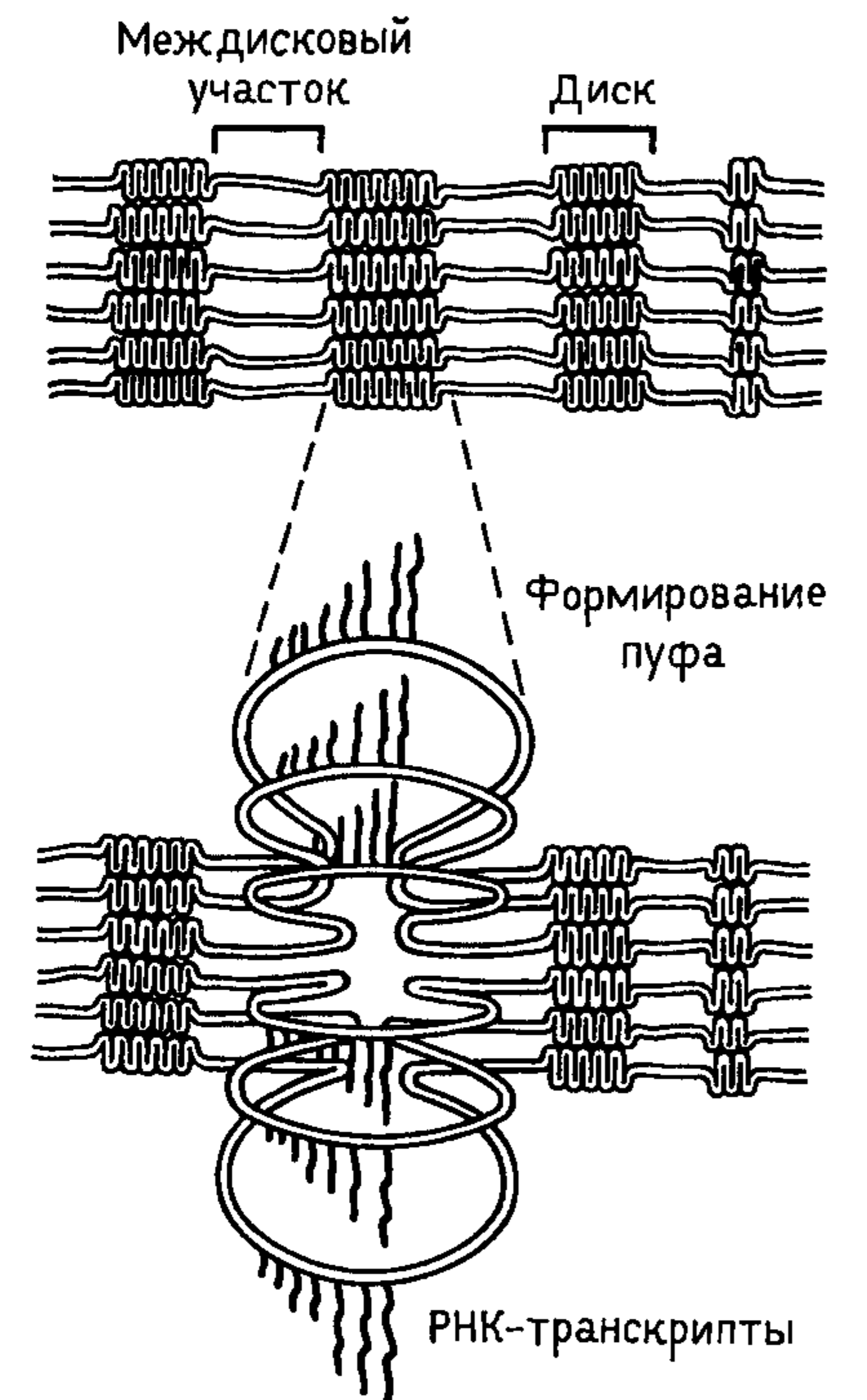


Рис. 94. Пуфы в политенной хромосоме слюнной железы дрозофилы (по Б. Албертсу с соавт., 2002).

A–B — нормальная картина; Г, Д — после обработки гормоном экдизоном

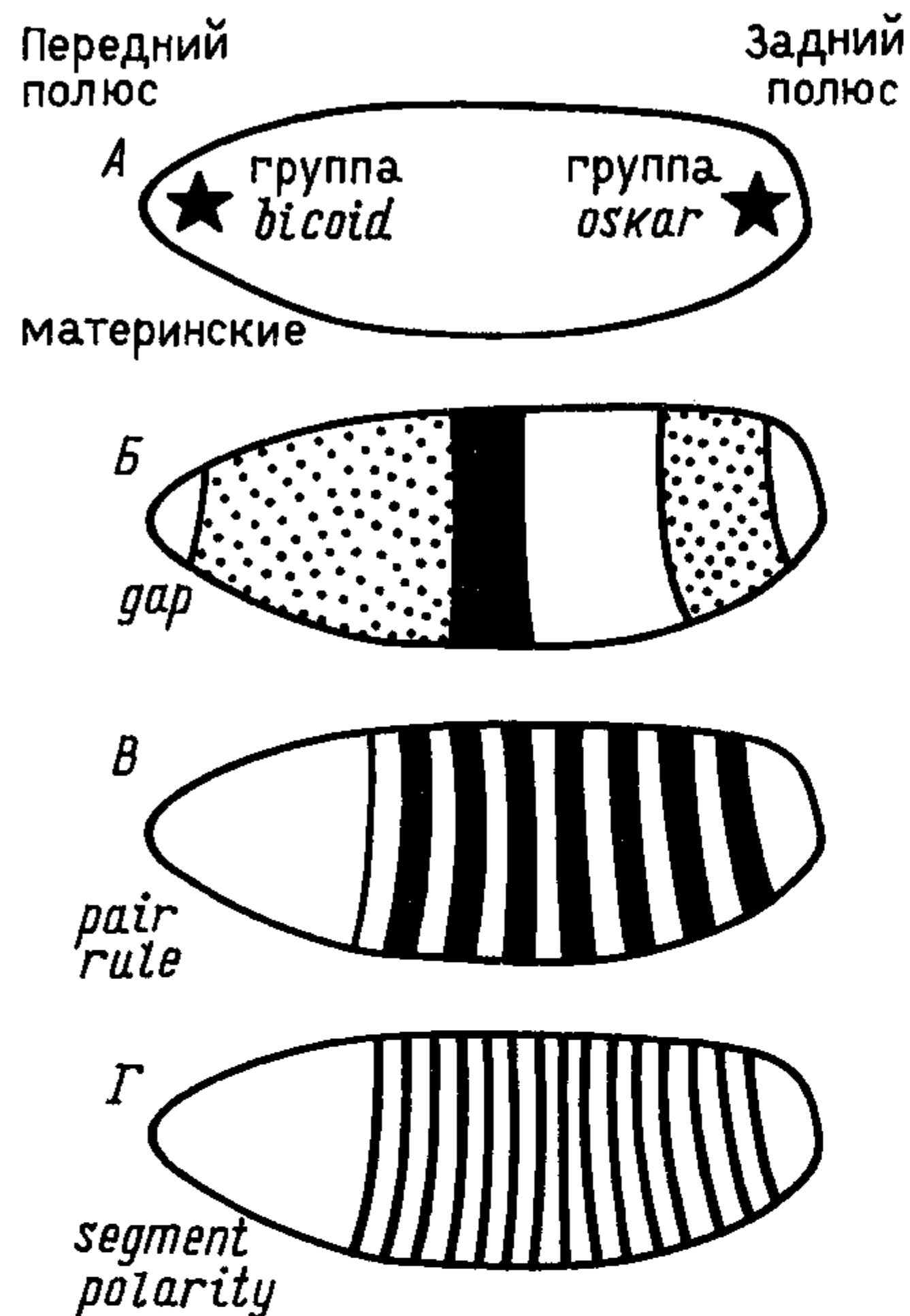
Рис. 95. Упрощенная схема процесса образования пуфа на политенной хромосоме (по Б. Албертсу и др., 2002).



исключительно подробную химическую «разметку» яйцеклетки еще до ее оплодотворения. Так, фолликулярные и питающие клетки, примыкающие к переднему полюсу яйцеклетки, продуцируют мРНК для белка *bicoid*, а белок, транспортируемый из фолликулярных клеток под ventральную поверхность яйцеклетки, активирует трансмембранный рецептор Toll. В результате ооцит приобретает как передне-заднюю, так и дорсо-вентральную поляризацию. При этом последовательно активируются различные группы генов в ядрах дробящейся яйцеклетки. Рассмотрим вначале, что происходит вдоль ее передне-задней оси. Еще до оплодотворения устанавливается градиент концентрации белка *bicoid* с максимумом на переднем конце яйцеклетки. Затем, примерно через час после оплодотворения, появляются широкие полосы экспрессии мРНК, принадлежащие генам группы *gap* (*gap* — щель, разрыв, промежуток; при



мутациях по этим генам отсутствуют обширные отделы тела) (рис. 96, Б), Через 2,5 часа после оплодотворения в виде более узких полос экспрессируются гены группы *pair-rule* («двойное правило») (рис. 96, В). Такое



название они получили потому, что каждая полоса их экспрессии равна по ширине двум возникающим позже сегментам тела личинки. Наконец, еще примерно через 2,5 часа появляются вдвое более узкие полосы экспрессии генов, отнесенных к группе *segment polarity* (сегментная полярность) (рис. 96, Г). Мутации по этим

Рис. 96. Схематическое изображение (зачерченные участки) распределения синтезируемой на данной стадии мРНК различных групп генов в яйцеклетке дрозофилы на последовательных стадиях (А-Г) раннего развития (по Дж. Миттенталю, 1989).

Указаны (англ.) группы экспрессирующихся на данной стадии генов

генам инвертируют полярность сегмента. Еще позже экспрессируются так называемые гомеозисные, или *Нох*-гены, мутации по которым могут изменить структуру какого-либо одного сегмента или его придатков (например, вызвать образование конечностей вместо антенн), но не изменяют количество или полярность сегментов. Эта группа генов интересна еще и тем, что наблюдается отчетливая (хотя и не абсолютная) корреляция между их положением вдоль хромосомы (от 3' — к 5' — концу нити ДНК) и их экспрессией от переднего к заднему концу тела: гены, расположенные ближе к 3'-концу нити ДНК, экспрессируются ближе к переднему концу тела. Эта закономерность поистине универсальна для всего животного мира и прослеживается от пресноводной гидры до млекопитающих. Она указывает на общность эволюционного происхождения передне-задней оси у всех представителей животного царства.

Вернемся к регуляции экспрессии последовательно включающихся групп генов. Установлено, что у зародышей дрозофилы

белки, кодируемые ранее включенными генами, являются активаторами для последующих групп генов. Так, места экспрессии генов группы *gap* определяются концентрацией белка *bicoid*, а места экспрессии генов группы *pair-rule* — соотношением концентраций белков, кодируемых генами группы *gap*. При этом используется упоминавшаяся выше многомодульная регуляция структурных генов. Так, ген *eve* из группы *pair-rule* имеет семь полос экспрессии и по крайней мере четыре регуляторных модуля, каждый из которых реагирует на определенное соотношение белков, кодируемых генами группы *gap*. Если пронумеровать полосы экспрессии гена *eve* по порядку от переднего полюса к заднему, то окажется, что один из модулей, будучи активированным, дает полосы 1 и 5, другой — полосу 2, третий — полосы 3 и 7, четвертый — полосы 4 и 6. Таким образом, именно чувствительность регуляторных модулей к соотношению концентраций белков, кодируемых генами предыдущей группы, определяет локализацию данной группы полос. О том, каким образом начальный градиент концентрации некоторого вещества (в данном случае — белка *bicoid*) может определять образование «полосатого» рисунка, см. также в гл. 11 (с. 322).

Разметка осуществляется и в вентро-дорсальном направлении: на основе наведенного еще в неоплодотворенной яйцеклетке градиента в этом направлении активируются гены групп *twist*, *sog* и *dpp*. В области экспрессии первого из них впоследствии формируется мезодерма, второго — нейрогенная эктодерма, третьего (наиболее дорсального) — эпидермис и внезародышевые образования. Белок, кодируемый геном *dpp*, близок (гомологичен) белку BMP, а продукт гена *sog* гомологичен белку *chordin*. Как было показано в гл. 6, оба последних белка участвуют в эмбриональной индукции на стадии гаструлы у зародышей амфибий, причем BMP стимулирует у них развитие вентральных, а *chordin* — дорсальных тканей. В связи с этим возникло представление, что дорсальная сторона зародышей членистоногих (и вообще первичноротых животных) гомологична вентральной стороне тела позвоночных, т.е. что позвоночные являются как бы «перевернутыми первичноротыми». Интересно, что подобные представления, исходя из сравнительно-анатомических данных, высказывал французский зоолог Жоффруа Сент-Илер еще в начале XIX в.

Надо, однако, заметить, что такой «прямолинейный» путь активации последующих генов белками, кодируемыми на ранее работавших генах, является скорее исключением, чем правилом:

в яйцеклетке дрозофилы он может действовать благодаря ее синцитиальному строению, допускающему свободную диффузию продуктов. При обычных типах дробления, когда бластомеры с самого начала разгораживаются клеточными мембранами, активация генов осуществляется через посредство трансмембранной сигнализации, о которой мы говорили в связи с оплодотворением (гл. 3) и к которой еще вернемся. Интересно, что даже в яйцеклетке дрозофилы «концентрационный» путь регуляции полос экспрессии, по-видимому, не является единственным. Недавно было обнаружено, что градиент концентрации белка bicoid даже в нормальном развитии (и тем более — в экспериментально измененных условиях) может быть весьма изменчивым, а локализация полос генов группы gap тем не менее весьма точной. Таким образом, должны существовать дополнительные к концентрационным градиентам факторы регуляции, которые пока неизвестны. Наконец, надо отметить, что у других видов насекомых число и расположение полос экспрессии иное, и в них участвуют другие генетические факторы.

Аналогичные, хотя и значительно менее подробные, карты экспрессии генов получены для зародышей морского ежа. Раньше всего, на стадии бластулы, пробуждается активность генов дорсальной (аборальной) стороны зародыша, кодирующих цитоскелетный актин и кальцийсвязывающий белок. Чуть позже начинают экспрессироваться гены цитоскелетного актина в клетках первичной мезенхимы и еще через несколько часов — в презумптивных клетках первичной кишки, перед самым началом их инвагинации.

Значительные изменения в качественном составе пре-мРНК наблюдались также при терминальной дифференцировке различных типов клеток птиц и млекопитающих. Так, специфические пре-мРНК миозина были обнаружены в дифференцированных клетках мышц, пре-мРНК глобина — в эритроцитах; с другой стороны, в клетках других типов эти виды пре-мРНК отсутствовали. Между различными типами дифференцированных клеток наблюдались и существенные перекрытия по типам мРНК. Это и неудивительно, поскольку, как мы уже знаем, большинство содержащихся в клетках белков представляет собой неспецифические белки «домашнего хозяйства».

В целом участие уровня транскрипции в регуляции клеточной дифференцировки не вызывает сомнений. По-видимому, это один из основных (хотя, как мы увидим позже, и не единственный) уровней регуляции. Надо только иметь в виду, что дифференциально экспрессируются, как правило, не отдельные гены, а це-

лые группы (блоки) генов. По представлениям некоторых авторов, активность этих блоков («генных сетей», по Кауффману) является самоподдерживающейся.

Будучи один раз активированными, они затем спонтанно поддерживают свою активность на определенном уровне. Этим может быть объяснена высокая устойчивость дифференцированного состояния многих типов клеток (см. ниже).

**Регуляция на уровне альтернативного сплайсинга** была показана например, для первичного транскрипта гена  $\alpha$ -тропомиозина мышцы. Путем различных сшивок он может продуцировать мРНК для гладких скелетных мышц, а также фибробластов и клеток мозга, то есть участвовать в дифференцировке совершенно различных типов клеток. Особенно широко представлен альтернативный сплайсинг у насекомых. В одном (правда, исключительном) случае ген дрозофилы, называемый DSCAM, может кодировать путем сплайсинга 38 000 различных белков! Альтернативный сплайсинг контролируется макромолекулярным комплексом (так называемой сплайсосомой), состоящей из белков и малых молекул РНК. Некоторые авторы склонны считать данный уровень регуляции едва ли не самым важным.

**Уровень трансляции.** Регуляция на уровне трансляции в развивающихся зародышах проявляется в основном в задержках трансляции с уже заготовленных молекул мРНК. Наиболее общий пример регуляции такого рода был уже рассмотрен в гл. 2: речь идет о блокировании трансляции заготовленных в оогенезе материнских мРНК вплоть до активации яйцеклетки. Устранение блока трансляции после активации яйцеклетки достигается добавлением большого количества адениловых групп на 3-конце молекул мРНК. В дальнейшем по ходу дробления материнская мРНК вступает в трансляцию также не сразу повсеместно, а по определенной пространственно-временной программе. Это характерно, например, для яйцеклеток моллюсков. Фактор, регулирующий скорость трансляции, связан у них с полярной лопастью.

Существенные задержки в начале трансляции уже заготовленных мРНК отмечены также при дифференцировке эритроидных, сперматогенных и других специализированных типов клеток. Известны и обратные примеры: при дифференцировке клеток хрусталика куриного зародыша на 6-е сут. инкубации на 1 молекулу мРНК синтезируется в 5 раз больше соответствующего белка ( $\alpha$ -кристаллина), нежели на 19-е сут. развития.

Регуляция на уровне трансляции имеет место в синтезе такой важной биологической молекулы, как гемоглобин. Как известно,



каждая молекула гемоглобина состоит из 2  $\alpha$ -глобиновых цепей, 2  $\beta$ -глобиновых цепей и 4 относительно небольших молекул гема. Любое отклонение синтеза составных частей гемоглобина от данных соотношений приводит к тяжелым нарушениям.

По современным данным, правильные количественные соотношения между компонентами гемоглобина регулируются следующим образом. Во-первых, избыток гема ингибирует ключевой фермент, ответственный за его же синтез. Во-вторых, этот же избыток активирует синтез глобинов. Данная активация и осуществляется на уровне трансляции: гем (или его окисленная форма гемин) ингибирует фермент протеинкиназу, который фосфорилирует (и тем самым ингибирует) фактор инициации трансляции глобина. Ингибция ингибитора означает активацию; таким образом, избыток гема подавляет собственное производство и активирует на уровне трансляции синтез глобина, поддерживая тем самым нормальные соотношения компонентов гемоглобина.

Трансляционная регуляция синтеза гемоглобина имеет еще один аспект. Известно, что в диплоидной клетке имеются 4 активных  $\alpha$ -глобиновых и только 2 активных  $\beta$ -глобиновых гема. Если бы каждый ген транскрибировался и транслировался с одинаковой скоростью, то на 1 молекулу  $\beta$ -глобина приходились бы 2 молекулы  $\alpha$ -глобина. Между тем уже отношение концентрации  $\beta$ : $\alpha$  мРНК не 1:2, а 1:1,4, а отношение концентрации самих белков в точности равно 1:1. Совершенно очевидно, что темпы синтеза обоих глобинов регулируются как на уровне транскрипции, так и на уровне трансляции. Регуляция на последней стадии осуществляется, очевидно, в результате конкуренции обеих мРНК за факторы инициации трансляции.

Недавно был открыт новый способ регуляции на уровне трансляции, основанный на так называемой РНК-интерференции. Он действует в ходе развития круглого червя *Caenorhabditis elegans*. Для нормального развития этого организма необходимо подавлять деление стволовых клеток на определенных стадиях развития — иначе, например, будут возникать «лишние» клетки покровов тела. Подавление происходит ввиду того, что на требуемых стадиях развития благодаря активности определенных генов и последующему сплайсингу возникают короткие молекулы РНК (размером 22 нуклеотида). Они комплементарны тем молекулам мРНК, которые перед этим были вовлечены в трансляцию. Связывание комплементарных молекул (это и есть РНК-интерфе-

ренция) приводит к подавлению трансляции, а иногда и к деградации перед этим активных мРНК. РНК-интерференция обнаружена также в эмбриональных стволовых клетках мышечной ткани. Имеются указания на возможность РНК-интерференции в половой цитоплазме яйцеклетки насекомых (см. гл. 2, с. 36). Следует ожидать дальнейшего прогресса в этой области молекулярной биологии развития.

**Посттрансляционный уровень.** После завершения трансляции вновь синтезированный полипептид, прежде чем стать функционально активным, проходит многочисленные превращения: отщепление фрагментов, изменение третичной структуры (конформации), образование в ряде случаев четвертичной структуры из нескольких субъединиц, различные химические модификации, например добавление фосфорных или углеводных групп (ацетилирование, фосфорилирование и гликозилирование), наконец, так называемую «адресацию» — перемещение к месту окончательного функционирования и встраивание в соответствующую надмолекулярную структуру (например, плазматическую мембрану). У белков внеклеточного матрикса заключительные этапы посттрансляционной регуляции могут протекать вне клеток. Таковы, например, расщепление молекул предшественника коллагена — проколлагена и их последующая упаковка в правильные фибриллы. В этих процессах участвуют секретируемые в межклеточное пространство ферменты.

Время и место посттрансляционных превращений, как правило, строго определены. Временная задержка посттрансляционных модификаций может быть достаточно большой. Например, фермент тирозиназа появляется у зародышей амфибий еще в раннем эмбриогенезе, но переходит в активную форму лишь после вылупления зародыша. Роль посттрансляционных модификаций в регуляции клеточной дифференцировки изучена еще далеко не достаточно, но можно думать, что она весьма значительна, особенно при формировании надмолекулярной организации клеток.

### Регуляция клеточной дифференцировки в целом зародыше

В прошлом разделе мы познакомились с молекулярными механизмами клеточной дифференцировки. Эти знания необходимы, но они недостаточны для ответа на основной вопрос эмбриологии: почему данная клетка или группа клеток дифференцируется в том или ином направлении в определенное время и в определенном

месте зародыша? Имеется ли в эмбриональных клетках некоторое автономное «расписание», диктующее время их дифференцировки? Или же дифференцировка эмбриональной клетки определяется сигналами, исходящими от ее окружения? Если да, то каковы эти сигналы? Именно эти вопросы и будут обсуждаться в данном разделе.

**Примеры «внутриклеточного расписания». Дифференцирующие и «квантальные» клеточные деления.**

*Дифференцирующими*, или *дифференциальными*, называют такие клеточные деления, которые разделяют материнскую клетку на две неравные дочерние, различающиеся между собой по составу цитоплазмы и, как правило, по величине. Известно много примеров дифференцирующих делений. Самый распространенный из них — отделение клеток, вступивших на путь дифференцировки, от стволовых клеток. В предыдущих главах уже описывались некоторые дифференцирующие деления, например в ходе развития спирально-дробящихся яйцеклеток. Таково выделение мезотелобластов, дающих начало целомической мезодерме, а также отделение от крупных мезотелобластов мелких клеток мезодермальных полосок. Классическим примером дифференцирующих делений является формирование чешуйчатых клеток в гиподерме зачатков крыльев чешуекрылых. Данная клетка выделяется из числа окружающих ее клеток гиподермы в результате двух последовательных делений, причем ось 1-го деления направлена перпендикулярно поверхности гиподермы, а 2-го — косо к ней (рис. 97). Возникшая при 1-м делении базальная сестринская клетка дегенерирует, а сестринская клетка 2-го деления дает начало обойме чешуйчатой клетки. У разных видов бабочек при развитии чешуйчатых клеток протекает разное число митозов (до 6), а в построении каждой чешуйки участвует от 4 до 11 клеток. В ходе этого процесса чешуйчатые клетки часто полиплоидизируются. Деления подобного типа иногда называют *квантальными*. В этих случаях речь идет о том, что после некоторого количества «обычных» клеточных делений должно наступить одно «особое» деление (или по крайней мере один цикл репликаций ДНК без деления клеточного тела), лишь после которого наступит дифференцировка.

Например, у гидроидных полипов стволовая клетка должна пройти некоторое количество «обычных» делений, прежде чем наступит «квантальное», после которого она необратимо встает на путь формирования либо стрекательных, либо нервных клеток.

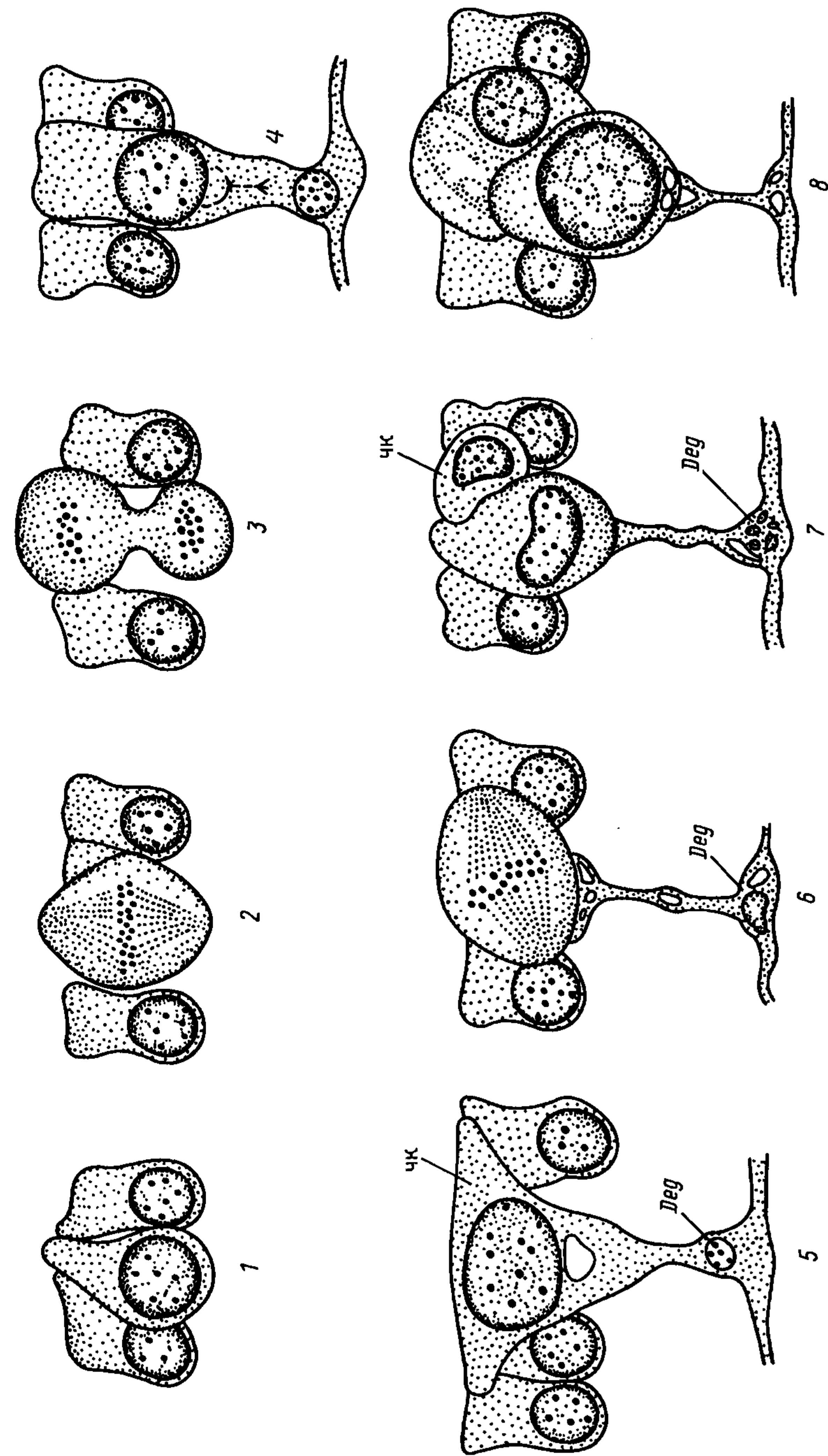


Рис. 97. Дифференциальные деления клеток гиподермы в зачатке крыла бабочки, приводящие к формированию чешуйчатой клетки (чк) (по М. Штоссбергу, 1937).

Последовательные стадии. Дифференциальные деления проходят на 2-3-й и 6-й стадиях развития; Deg — деградирующая клетка



Ряд авторов полагают, что нервные, хрящевые и другие типы клеток позвоночных также проходят перед дифференцировкой через особые квантальные деления. В гл. 4 мы уже говорили, что в яйцеклетках асцидий фермент ацетилхолинэстераза начинает синтезироваться лишь после 8 циклов репликации ДНК, причем независимо от того, прошли при этом клеточные деления или нет (в последнем случае не только фермент, но и миофибриллы, с которыми он обычно связан, начинают формироваться в цитоплазме нераздробившейся яйцеклетки). В данном случае, таким образом, 8-й цикл репликаций ДНК — квантальный. В ходе каждого цикла происходит деметилирование ДНК. Необходимо 8 циклов деметилирования для дерепрессии соответствующих генов.

Наличие дифференцирующих и квантальных клеточных делений подразумевает, что клетки зародыша делятся по четкому «расписанию». Чем оно может определяться?

Уже давно было высказано предположение, что такое расписание и вообще направление клеточной дифференцировки может определяться составом той области цитоплазмы яйцеклетки, куда при дроблении попадает данный бластомер. Такое предположение лежало в основе одной из первых научных теорий клеточной дифференцировки — теории Дриша–Моргана (которая пришла на смену концепции неравнонаследственных делений Вейсмана).

Действительно, цитоплазма яйцеклетки оказывает несомненное воздействие на транскрипционную активность ядер. Лучше всего это показано в ставших уже классическими опытах Дж. Гердона по пересадке ядер дифференцированных клеток в энуклеированные яйцеклетки: в пересаженных ядрах начинается синтез различных видов РНК точно по тому же расписанию, что и в ядрах нормальной дробящейся яйцеклетки.

Известно также, что в яйцеклетках моллюсков вещества, содержащиеся в полярной лопасти, воздействуют на скорость протекания клеточных циклов в бластомерах, и это через ряд промежуточных звеньев может сказываться на транскрипционных процессах и других звеньях управления дифференцировкой.

Однако, как уже говорилось в гл. 6, в большинстве случаев направления дифференцировки эмбриональных клеток могут быть изменены уже после того, как завершилась ооплазматическая сегрегация. Решающую роль в выборе данной клеткой направления дифференцировки играют внешние сигналы, поступающие

прямо или опосредованно от других клеток организма, а также от структур внеклеточного матрикса. Перейдем к рассмотрению этих сигналов.

*Дифференцировка клеток как ответ на внешние сигналы.* Несмотря на вышеописанные примеры подчинения дифференцировки клеток «внутреннему расписанию», или ооплазматической сегрегации, основным для многоклеточных животных и растений является иной путь — дифференцировка в ответ на внешние сигналы. Именно такой путь обеспечивает гибкость и тонкую пространственно-временную координацию дифференцировок, без чего невозможно нормальное развитие.

Внешние дифференцирующие сигналы можно грубо разделить на две категории — *химические* факторы (называемые *лигандами*) и *физические* факторы (механические напряжения, температура, свет, электромагнитные поля). Из числа последних ниже обсуждается лишь роль механических напряжений, так как действие других физических факторов пока еще недостаточно изучено.

Рассмотрим химическую сигнализацию. Ее начальное звено — связывание молекулы лиганда с клеточным рецептором. Лиганд может продуцироваться на разной степени удаления от реагирующей клетки. Если расстояние между тканью — продуцентом лиганда — и воспринимающей его клеткой на много порядков превышает клеточный поперечник, то говорят о *дистантных* взаимодействиях. В этих случаях лиганд переносится с током крови или же путем диффузии по межклеточным пространствам. Классический пример дистантных взаимодействий — влияние гормонов на клетки-мишени. Иногда особо выделяют *короткодистантные* взаимодействия, когда расстояние между клеткой — продуцентом лиганда и воспринимающими клетками незначительно превышает клеточный поперечник. Такие случаи особенно важны для эмбриологии, поскольку сюда относят действие ньюкуповских и шпемановских индукторов. Затем принято выделять важную категорию *контактных* взаимодействий, осуществляющихся между соседними клетками. При таких взаимодействиях лиганд либо диффундирует на короткие расстояния, либо он *иммобилизован* (встроен в мембрану своей клетки) и может перемещаться (как и рецептор) только вдоль нее. Один из примеров взаимодействий рецептора с иммобилизованным лигандом нам уже известен — это взаимодействия эфринов с эфриновыми рецепторами, о которых говорилось выше, в связи с формированием ретино-текстальной проекции (с. 230). Заметим, что эти взаимодействия

обоюдны, т.е. сигналы поступают не только в клетку-обладателя рецептора, но и в клетку — носителя лиганда. Другой пример — рассматриваемое ниже взаимодействие Delta-Notch. Наконец, ряд важных дифференцировок (в частности, у клеток мезодермального происхождения) осуществляется в том случае, когда лиганд иммобилизован на компонентах межклеточного матрикса.

Рассмотрим более подробно упомянутые выше типы взаимодействия.

**Дистантные (в том числе коротко-дистантные) взаимодействия.** Следует различать два типа лигандов. Молекулы лигандов *первого типа* в силу своей гидрофобности или же газовой природы свободно проникают через липидные компоненты клеточной мембраны. Сюда относятся:

- стероидные гормоны (эстрогены, кортизол и другие);
- ретиноевая кислота, важная роль которой в дифференцировке ряда зачатков (например, конечностей) была недавно показана (см. с. 213);
- окись азота (NO) и так называемые активные формы кислорода (сокращенно — АФК).

Из всей этой группы факторов мы обсудим лишь сигнализацию через посредство стероидных гормонов. Их основная функция — связывание с молекулами белков-рецепторов (специфических для каждого типа гормона), которые локализованы либо в цитоплазме, либо в ядре реагирующей клетки. В отсутствие гормона эти белки-рецепторы неактивны, так как они связаны с другим белком — ингибитором. Когда же молекула гормона связывается с белком-рецептором, комплекс последней с ингибитором распадается, и белок-рецептор связывается с участком ДНК, ответственным за транскрипцию данного гена. Гормональная активация гена может протекать очень быстро: так, у дрозофилы уже через 5–10 мин после инъекции стероидного гормона линьки — экдизона — в гигантских политенных хромосомах появляются 6 новых пучков — транскрипционно активных участков (см. рис. 95). Синтезированные на них белки индуцируют через некоторое время транскрипционную активность примерно сотни новых участков хромосом, так что в результате реакция на действие гормона во много раз усиливается.

Стероидные гормоны индуцируют синтез всех видов РНК — не только матричной, но рибосомальной и транспортной, поэтому они активируют не только транскрипцию, но и процессы

трансляции. Клетки, в цитоплазме (или ядре) которых содержатся рецепторы к данному гормону, называются клетками-мишенями. Что касается стероидных гормонов, то мишенью для действия женского полового гормона эстрогена являются матка, влагалище, грудная железа, гипоталамус; мужского полового гормона тестостерона — семенные пузырьки, простата, семенник; к гидрокортизону — гормону надпочечника — оказались чувствительны все клетки организма. Весьма важно следующее: в разных клетках-мишенях стероидные гормоны индуцируют различные группы генов, хотя молекулы-рецепторы к данному гормону во всех клетках одни и те же. Следовательно, хроматин различных клеток-мишеней реагирует по-разному на связывание одного и того же молекулярного комплекса «гормон — рецептор».

Сходным со стероидными гормонами механизмом действия обладает тироксин — гормон щитовидной железы, стимулирующий метаморфоз амфибий. Он также проникает сквозь клеточную мембрану и взаимодействует с белком-рецептором. Его действие особенно ярко иллюстрирует зависимость реакций клеток от их внутренних свойств: один и тот же гормон вызывает резорбцию клеток хвоста головастика и интенсивный рост конечностей. Это объясняется различными, тканеспецифическими порогами чувствительности к тироксину: наиболее чувствительны к нему (и активируют под его влиянием транскрипционные процессы) клетки задней конечности, несколько менее чувствительны ткани кишечника, затем задних конечностей и, наконец, хвоста.

У растений также существуют гормоны со сходным механизмом действия, влияющие помимо других процессов и на транскрипционную активность генома: ауксины («гормоны роста»), гиббереллины и цитокинины.

Ко *второму типу* лигандов относятся белковые молекулы, которые в цитоплазму не проникают, а связываются с внешней частью клеточных рецепторов или с внеклеточными белками. Наиболее важные из них:

- *белковые гормоны* (инсулин, адренкортикотропный гормон соматотропин, эритропоэтин);
- так называемые *ростовые факторы*, стимулирующие клеточное размножение (факторы роста фибробластов, нервных клеток, опухолевых клеток и др.);
- факторы ньюкуповской и шпемановской эмбриональной индукции.



В ответ на связывание лигандов с внешней частью мембранных рецепторов в реагирующей клетке запускается каскад реакций, в которых могут участвовать так называемые *вторичные посредники* (циклическая аденозинмонофосфорная кислота — цАМФ, циклическая гуанозинмонофосфорная кислота — цГМФ, или  $\text{Ca}^{2+}$ ). Они в свою очередь активируют *протеинкиназы* — энзимы, переносящие фосфатную группу с молекулы АТФ на белки. В основе передачи сигнала от комплекса лиганд-мембранный рецептор до генорегуляторных белков, связанных с ДНК, лежит, как правило, именно *каскад фосфорилирования*: фосфорилированный белок становится протеинкиназой для следующей молекулы белка, и так далее. В конце концов происходит фосфорилирование генорегуляторных белков, после чего они оказываются способными активировать определенные гены.

**Контактные межклеточные взаимодействия: их роль в «запуске» и поддержании дифференцировок.** Уже давно было обнаружено, что одиночные эмбриональные клетки дифференцируются плохо, тогда как контакты с соседними клетками существенно активируют дифференцировку («эффект коммунальности»). В ряде случаев спектр дифференцировок расширяется при увеличении общего объема фрагмента эмбриональной ткани. Так, если срастить вместе несколько дорсальных губ бластопора ранней гастролы тритона, то возникнет более обширный набор осевых зачатков, нежели из одной губы. С другой стороны, даже кратковременное (на несколько десятков секунд) нарушение контактов между клетками дорсальной губы изменяет их нормальные дифференцировочные потенции в сторону образования структур головного мозга.

Контактные взаимодействия между клетками важны для дифференцировки на всех стадиях развития — от самых ранних и вплоть до взрослого состояния. Как уже говорилось (с. 107), в раннем развитии моллюсков и нематод судьба бластомера определяется количеством его соседей: бластомер, которому удалось установить (до некоторой степени случайно) наибольшее число контактов со своими соседями (у моллюсков — контакты с 22–24 соседями), становится родоначальником целомической мезодермы (моллюски) или энтодермы (нематоды) в противоположность своим соседям, имеющим контакты лишь с 5–6 бластомерами. В период гастрюляции у амфибий даже кратковременное (на несколько десятков секунд) нарушение контактов между клетками хордомезодермы изменяет их нормальные дифференцировочные потенции в сторону образования структур головного мозга.

Нарушение контактов между дифференцированными клетками взрослого организма может привести к утрате ими дифференцированного состояния, а в некоторых случаях — к злокачественному перерождению. Например, в клетках взрослой печени при таком перерождении нарушаются контакты между клетками и начинается синтез «ракового белка» —  $\alpha$ -фетопротейна, который в норме синтезируется только в эмбриональном периоде. Заметим также, что во многих типах как эмбриональных, так и взрослых клеток нарушение контактов с соседями запускает программу гибели данной клетки — ее апоптоза.

Рассмотрим межклеточные контакты взаимодействия при развитии сложных фасеточных глаз насекомых (на примере дрозофилы). Эти взаимодействия интересны в нескольких отношениях. Во-первых, они распространяются по эмбриональной ткани в виде волны, что характерно и для ряда других дифференцировочных и морфогенетических процессов. Во-вторых, дифференцировка клеток явно зависит от геометрии их контактных зон с соседними клетками.

Глаз насекомого содержит большое количество (несколько тысяч) зрительных единиц (омматидиев), каждая из которых состоит из фоторецепторов четырех различных типов (воспринимающих различные области спектра) и такого же числа типов конических светопреломляющих клеток и пигментных клеток. Все эти 12 типов разных клеток возникают из однородного эпителиального клеточного пласта.

Дифференцировка распространяется от задней поверхности глаза к передней в виде волны сокращения клеток в апикобазальном направлении (перпендикулярно поверхности пласта). След этой волны на срезе через зачаток обозначается как «морфогенетическая бороздка» (рис. 98, А, мб). После кратковременного сокращения клетки вновь вытягиваются, но при этом интенсивно «переупаковываются», образуя группы (зачатки омматидиев) с очень точной геометрией (рис. 98, А, область слева от морфогенетической бороздки). Если проецировать поперечные сечения всех фоторецепторных и конических клеток в одну плоскость (рис. 98, Б), то можно видеть, что отдельные клетки или же группы клеток отличаются друг от друга именно геометрией контактов со своими соседями. Так, из числа фоторецепторных клеток 1–8 клетки 7 и 8 обладают уникальной геометрией, а среди прочих клеток одинаковой геометрией характеризуются клетки 1, 3, 4, 6 и 2, 5. Из числа конических клеток по тем же критериям

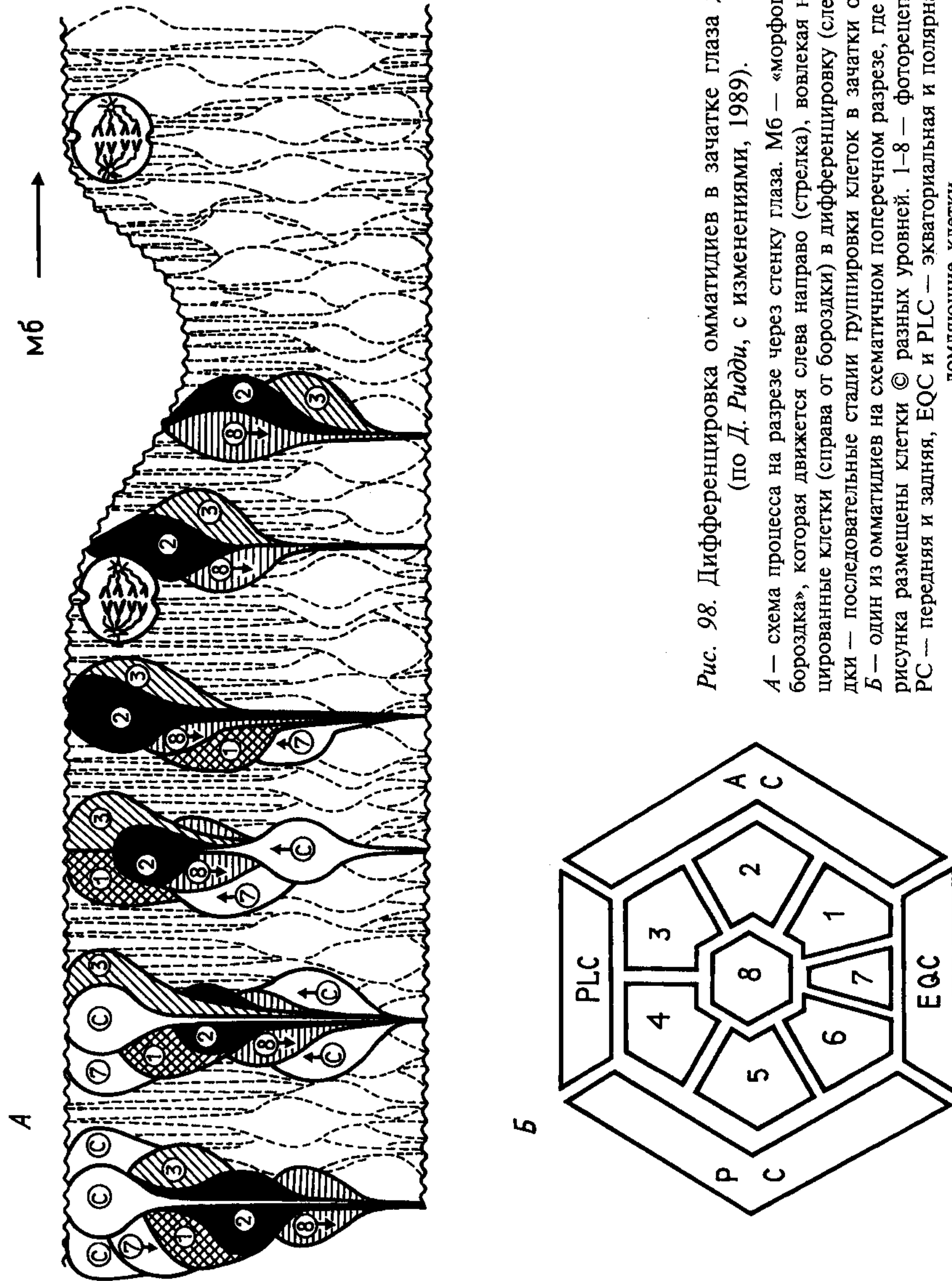


Рис. 98. Дифференцировка омматидиев в зачатке глаза дрозофилы (по Д. Ридди, с изменениями, 1989).

А — схема процесса на разрезе через стенку глаза. Мб — «морфогенетическая бороздка», которая движется слева направо (стрелка), вовлекая недифференцированные клетки (справа от бороздки) в дифференцировку (слева от бороздки) — последовательные стадии группировки клеток в зачатки омматидиев). Б — один из омматидиев на схематичном поперечном разрезе, где в плоскости рисунка размещены клетки © разных уровней. 1–8 — фоторецепторы; АС и РС — передняя и задняя, EQC и PLC — экваториальная и полярная светопре-ломляющие клетки

выделяются две пары: АС и РС, EQC и PLC. Именно клетки с одинаковой геометрией контактов дифференцируются в одном и том же направлении. Например, только фоторецепторная клетка 7 может воспринимать ультрафиолетовую область спектра. Этот пример показывает, сколь «тонкую» работу по клеточной специализации могут выполнять контактные взаимодействия.

**Молекулярные механизмы межклеточных взаимодействий.** Для некоторых видов межклеточных взаимодействий выявлены молекулярные механизмы, т.е. основные звенья сигнальных путей от лиганда через трансмембранные рецепторы и вторичные (внутриклеточные) посредники до активируемых генов. Эти механизмы оказались удивительно консервативными: один и тот же сигнальный путь может, как оказалось, «запускать» самые различные дифференцировки у совершенно разных видов животных (от насекомых до млекопитающих). Мы еще вернемся к обсуждению этой фундаментальной закономерности, а сейчас ознакомимся вкратце с двумя из таких универсальных сигнальных путей (более подробное изложение дается в руководствах по молекулярной биологии клетки). Оба пути, которые мы будем рассматривать, связаны с регуляцией протеолиза определенных белков. Но если первый из них стимулирует протеолиз, то второй, напротив, предохраняет от протеолиза.

Первый сигнальный путь связан с активацией так называемой системы *Delta-Notch*, где Notch — трансмембранный рецептор, а Delta — лиганд, который связан также с мембранной соседней клетки. Мы уже упоминали об этой системе в связи с «часами сегментации». Однако она задействована и во многих других дифференцировках. Рассмотрим, как с участием этой системы происходит расчленение исходно однородной клеточной массы на разные типы клеток. Хорошо изученный пример такого рода — расчленение клеточного пласта личинки дрозофилы на нервные и эпителиальные клетки. Образование такой нейроэпителиальной мозаики имеет вначале вероятностный, стохастический характер: некоторая клетка, более или менее случайно продвинувшаяся в направлении нейральной дифференцировки дальше своих соседей, «запрещает» им делать то же самое и поэтому окружает себя кольцом эпителиальных клеток. Вне этого кольца клеток запрета на нейральную дифференцировку нет, отчего повторяется то же самое. Молекулярные механизмы этого процесса как раз и связаны с взаимодействием мембраносвязанного лиганда Delta с трансмембранным рецептором Notch соседней клетки



(рис. 99). До начала дифференцировки каждый из этих белков представлен в мембранах соседних клеток примерно в равной концентрации. Если в мембране некоторой клетки плотность молекул Delta случайно возрастает, то эта клетка «обречена» стать нервной. Соединяясь с рецепторами Notch соседних клеток, молекулы Delta данной клетки каким-то еще до конца не выясненным способом (связанным, возможно, с генерацией механической силы) осуществляют протеолиз молекулы Notch, расщепляя ее на три отдельные фрагмента. Наиболее внутренний из них (находящийся в цитоплазме) после этого перемещается к ядру «своей» клетки и активирует там (путем воздействия на генорегуляторные белки) гены, направляющие клетку в сторону эпителиальной дифференцировки. Именно поэтому одиночные нервные клетки окружают себя сплошными «венчиками» эпителиальных клеток.

В сегментирующейся мезодерме птиц и млекопитающих этот же механизм осуществляет, по-видимому, тонкую подстройку «часов» соседних клеток (см. с 204): если систему Delta-Notch подавить, то клетки, расположенные даже на одном и том же передне-заднем уровне, начинают экспрессировать ген *c-hairy 1* вразнобой.

Другой сигнальный путь называется *системой Wnt-Frizzled*. Некоторые из его звеньев были описаны выше (гл. 6). Белок Wnt — это лиганд, диффундирующий на короткие расстояния; Frizzled — его трансмембранный рецептор. Связывание Frizzled с лигандом активирует уже известный нам белок Dishevelled, что приводит через цепь до конца не изученных звеньев к предохранению от протеолиза также знакомого нам белка  $\beta$ -катенина, содержащегося как в цитоплазме, так и в ядре реагирующей клетки. Предохраненный от протеолиза ядерный  $\beta$ -катенин активирует определенные гены.

Данный сигнальный путь участвует во многих дифференцировочных и морфогенетических процессах. Например, при повреждении этого пути оказывается невозможной конвергентная интеркаляция клеток у зародышей амфибий (см. гл. 5). Он может работать и совместно с системой Delta-Notch. Интересным примером такого «сотрудничества» обоих сигнальных путей являются межбластомерные взаимодействия в раннем развитии круглых червей (на примере вида *Caenorhabditis elegans*).

Обратимся вновь к рис. 30, Г (см. гл. 4, с. 102). Оказывается что бластомер  $P_2$  на 4-клеточной стадии содержит лиганды двух

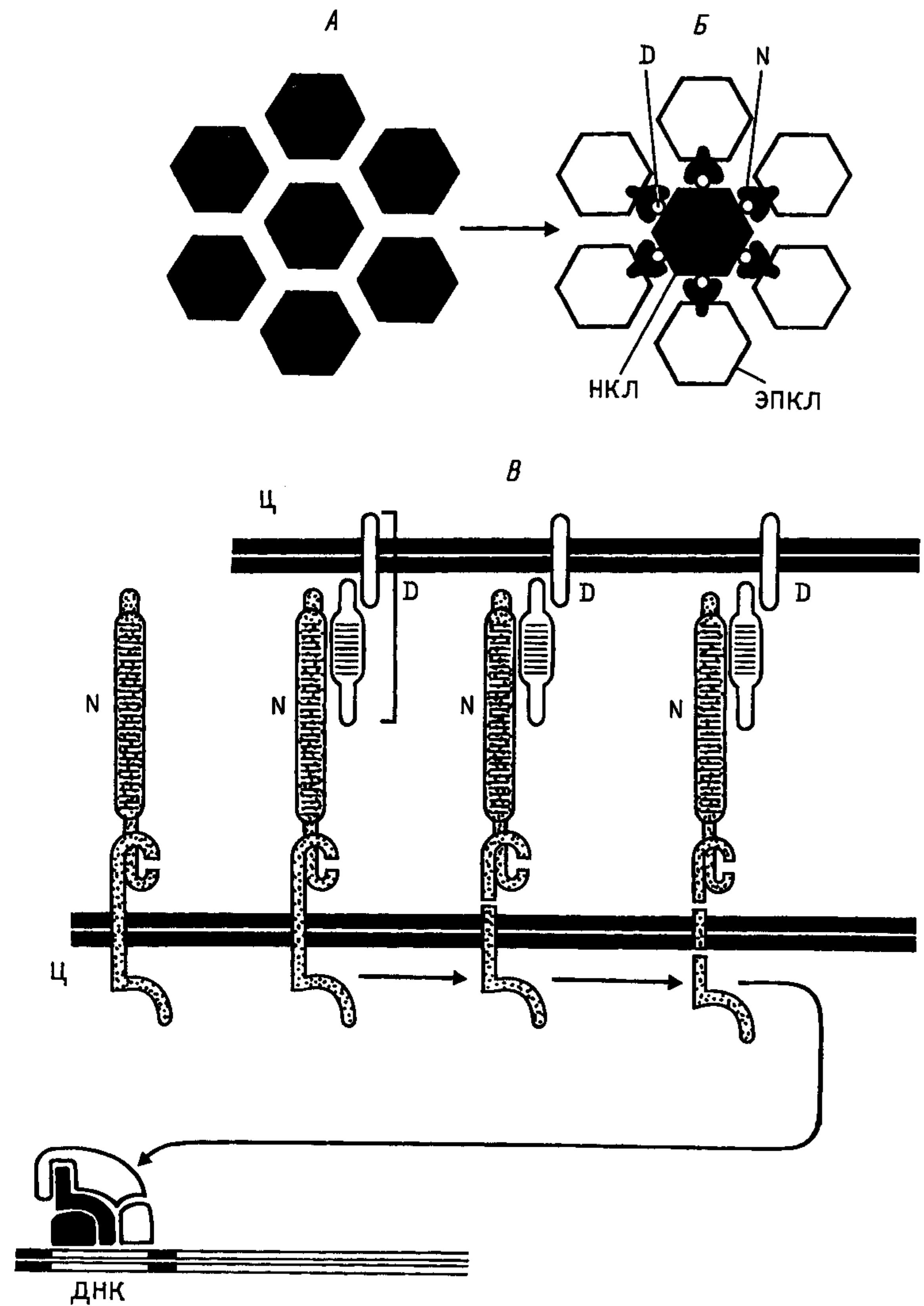


Рис. 99. Сигнализация Delta-Notch при дифференцировке нервных клеток у дрозофилы (по Б. Албертсу и др., 2002).

А — группа еще не дифференцированных клеток. Б — центральная клетка данной группы, сильнее других экспрессирующая мембраносвязанный сигнальный белок Delta (D), становится нервной (нкл), а окружающие ее клетки, преимущественно экспрессирующие рецепторный белок Notch (N) — эпителиальными (эпкл). В — последовательные этапы взаимодействия Delta-Notch (слева направо). В результате взаимодействия молекула Notch расщепляется на 3 фрагмента, из которых центральный мигрирует в ядро «своей» клетки, связывается с ДНК и активирует транскрипцию определенных генов; нкл — нервная клетка плазматических мембран взаимодействующих клеток; ц — цитоплазма

типов — как Delta, так и Wnt. Примыкающий к P<sub>2</sub> бластомер В (потомки которого образуют эктодерму задней части тела) имеет на своей поверхности рецепторы Notch, а бластомер EMst — рецепторы Frizzled. В результате между бластомерами P<sub>2</sub> и В устанавливаются взаимодействия по типу Delta-Notch, а между бластомерами P<sub>2</sub> и EMst — по типу Wnt-Frizzled. Взаимодействие Delta-Notch определит эктодермальную судьбу бластомера В, а взаимодействие Wnt-Frizzled обусловит закономерную ориентацию митотического веретена в бластомере EMst, в результате чего он разделится на энтодермальный (Е) и мезодермальный (Mst) потомки. Интересно заметить, что на более поздних стадиях развития активность тех же сигнальных систем приводит к иным результатам: так, на стадии 12 бластомеров потомки бластомеров А и В получают одинаковые сигналы от рецепторов Notch с поверхности бластомеров — потомков EMst. Однако в ответ на сигнал потомки А участвуют в образовании глотки, а потомки В не реагируют. Отсюда следует важный вывод, что реакция клетки на сигнал зависит не столько от природы самого сигнала, сколько от ее собственной истории. Позже мы вернемся к обсуждению этой важной закономерности.

**Механические факторы клеточной дифференцировки. Гипотеза «паутинной» сигнализации. Динамическая архитектура цитоплазмы и клеточного ядра.** О роли, которую играют механические напряжения в эмбриональных тканях для ориентации морфогенетических клеточных движений, уже говорилось выше (см. гл. 5). Наряду с этим давно были известны факты, позволяющие предположить, что и клеточные дифференцировки могут быть механозависимыми. Еще в середине XX в. такие данные были получены для глазных зачатков позвоночных. Было показано, что при развитии глаз будущий пигментный эпителий расположен на той стороне глазного пузыря, которая при его преобразовании в бокал становится выпуклой и, следовательно, растягивается. Сетчатка, напротив, развивается из внутреннего, вогнутого (сжатого) слоя. Не являются ли именно силы сжатия-растяжения теми факторами, которые определяют дифференцировку в том или ином направлении? Действительно, при культивировании глазного зачатка в условиях, исключающих растяжение, он весь превращается в сетчатку, а в условиях распластывания — в пигментный эпителий (работы Г.В. Лопашова, О.Г. Строевой, Н.В. Языковой). При нормальном развитии глазного зачатка его растяжение поддерживается силами внутриглазного давления. При устране-

нии давления, например после прокола передней камеры глаза тонким капилляром, часть уже дифференцированного пигментного эпителия, выйдя из-под влияния сил натяжения, преобразуется в сетчатку.

Позднее механозависимость клеточных дифференцировок исследовалась уже на молекулярном уровне. Было показано, что механические напряжения непосредственно влияют также на скорость синтеза белков и нуклеиновых кислот и тем самым на процессы дифференцировки. Некоторые типы клеток (например, фибробласты, остеобласты, хондроциты) дифференцируются лишь будучи посеянными на механически растянутый субстрат и не дифференцируются, если этот же субстрат не растянут или если клетки находятся в суспензии. Напротив, эритроидные клетки синтезируют глобиновую мРНК и гемоглобин, находясь в суспензии, и не делают этого, если посажены на растянутый субстрат. В некоторых клетках (эндотелии кровеносных капилляров и легкого) для активации генов необходимы пульсирующие напряжения, аналогичные тем, которым эти клетки подвергаются в норме. Величина напряжений может быть очень малой: они порождаются периодическими изменениями скорости движения омывающей крови или заменяющей ее жидкости. В листьях растения *Arabidopsis* синтез белка кальмодулина, регулирующего работу многих ферментных систем, стимулируется даже дождем, ветром и легким надавливанием.

Механозависимым оказался по крайней мере один из генов, участвующих в развитии зародыша дрозофилы (ген Armadillo). Он экспрессируется в области эмбриональной глотки и активируется механическим давлением, которое в нормальном развитии исходит от клеток более задних отделов кишечной трубки. При устранении давления данный ген не проявляет своего действия, но его можно активировать искусственным давлением. Автор этого исследования (Э. Фарж) обнаружил также, что механическое давление способствует связыванию белка β-катенина в клеточных ядрах. Как было показано выше, ядерный β-катенин регулирует ряд ключевых процессов развития. В частности, он определяет дорсальную сторону зародыша амфибий и активирует гены, кодирующие факторы эмбриональной индукции (см. гл. 6). Таким образом, механические факторы участвуют в регуляции важнейших эмбриональных процессов.

По представлениям ряда авторов, ткани зародышей и взрослых организмов буквально «прошиты» сетью фибрилл (своеобразной



«паутиной»), находящейся в напряженном состоянии. В межклеточных пространствах эта сеть состоит из элементов внеклеточного матрикса, в основном коллагена различных типов и фибронектина (последний компонент играет особую роль в тканях зародышей ранних стадий развития, где коллагена еще мало). Напряжения, возникающие во внеклеточном матриксе, через особые белки *интегрины* передаются на особые участки клеточной мембраны — преимущественно на так называемые *фокальные контакты*. Около них сосредоточены многие важные ферментные комплексы (начальные звенья внутриклеточных сигнальных последовательностей) и элементы цитоскелета — пучки микрофиламент и промежуточных филамент. Передающиеся на фокальные контакты механические напряжения могут запускать работу ряда внутриклеточных сигнальных путей, особенно тех, где в качестве вторичного посредника выступают ионы  $Ca^{2+}$ . Материальную непрерывность фибриллярных структур удается проследить и далее, вплоть до клеточного ядра: элементы цитоскелета либо связаны, либо непосредственно переходят в волокна так называемого ядерного матрикса, а последние связаны с ДНК интерфазных хромосом. Хромосомы интерфазного ядра расположены далеко не беспорядочно. Если интерфаза короткая (как, например, при делениях дробления дрозофилы, где она составляет несколько минут), то хромосомы сохраняют так называемую ориентацию Рабля (центромерами к противоположным стенкам дочерних клеток), которую они приобрели в телофазе последнего митоза). Если интерфаза более длинная, то ориентация Рабля нарушается, но все равно хромосомы прикреплены изнутри к ядерной оболочке в определенных местах.

Недавно было обнаружено, что в развивающемся зародыше шпорцевой лягушки характер прикрепления хромосом к ядерной оболочке изменяется на стадии средней бластулы (12-е деление дробления), когда начинается транскрипция мРНК на генах зародыша. Ранее петли хроматина не имели постоянных точек фиксации на ядерном матриксе, но начиная с этой стадии места их прикрепления точно фиксируются, а размер самих петель увеличивается. Примечательно, что при раковой трансформации клеток размер хроматиновых петель, напротив, уменьшается.

Некоторое время назад считалось, что как межклеточные пространства, так и цитоплазма и клеточное ядро, являются чем-то вроде разбавленных растворов, в которых осуществляется свободная диффузия сигнальных молекул. К настоящему времени,

однако, накапливаются данные в пользу «твердотельной» модели, согласно которой сигнализация передается в большой степени по «жестким конструкциям» из определенных белковых молекул. Эти конструкции собираются в ответ на специфические сигналы и разбираются в их отсутствие. В такой системе свободная диффузия молекул возможна лишь на весьма короткие расстояния (несколько наннометров), а главную роль в сигнализации принимают на себя волны конформационной перестройки, «прокатывающиеся» по белковым конструкциям. В этой связи можно говорить о наличии «динамической архитектуры» внеклеточного матрикса, цитоплазмы и клеточного ядра.

Следует также подчеркнуть, что при рассмотрении надмолекулярного уровня (на котором и протекают процессы сигнализации) разграничение химических и механических факторов чисто искусственное. В действительности надо говорить о едином комплексе механо-химических процессов.

**Гены управляют клетками или клетки управляют генами? (О «контекст-зависимости» клеточных дифференцировок).** Как уже говорилось, активация одних и тех же сигнальных путей, действие одних и тех же лигандов и, наконец, экспрессия одних и тех же (или очень близких по структуре) генов у разных видов животных и даже у одного и того же вида на разных стадиях развития приводит к совершенно различным дифференцировочным последствиям. Достаточно вспомнить об участии сигнальной системы Delta-Notch в образовании нейроэпителиальной мозаики у насекомых и о том, что та же система совместно с системой Wnt-Frizzled определяет судьбу бластомеров у круглых червей, причем по-разному на стадиях 4 и 12 бластомеров. Но та же система Delta-Notch функционирует и у зародышей позвоночных, где она участвует в дифференцировке перьевого покрова, Т-лимфоцитов и некоторых нейронов. Приведем еще несколько примеров. Ген *engrailed*, относящийся к упоминавшейся выше группе генов «*segment-polarity*» у дрозофилы, участвует у этого же вида в регуляции развития кишечника, нервной системы и крыльев. У мыши тот же ген, помимо прочего, участвует в дифференцировке мозга и сомитов, а у иглокожих — в образовании известкового скелета и нервной системы. Сплошь и рядом одни и те же гены и сигнальные системы влияют на развитие совершенно различных (негомологичных по своей морфологии) систем органов, и обратно: гомологичные между собой органы (будь то конечности или отделы центральной нервной системы) зависят от действия совершенно различных молекулярно-генетических систем.

Непосредственный вывод из приведенных выше фактов состоит в том, что не гены или сигнальные пути, взятые сами по себе, управляют дифференцировкой клетки, а наоборот: клетка в соответствии со своей природой и пройденным путем развития (своей онтогенетической «историей») «решает», как ей использовать тот или иной молекулярно-генетический механизм. Используя грубую, но наглядную аналогию, последний можно сравнить со слесарными или столярными инструментами, такими как молоток или отвертка. Они могут оказаться необходимыми для совершения того или иного действия, но не они, а их пользователи решают, куда прибить гвоздь или ввинтить шуруп. Петербургский цитолог Ю.М. Оленов еще в 1967 г. писал: «Изячая любой пример онтогенеза, мы убеждаемся, что гены представляют собой не диктаторов, от которых зависит ход событий, а скорее чиновников, работающих соответственно установившимся традициям». В современной науке эту же мысль принято выражать словами о «контекст-зависимых» результатах действия тех или иных молекулярно-генетических систем. Под контекстом здесь понимается опять-таки моментальное состояние данной клетки в целом, являющееся продуктом ее онтогенетической истории.

Такая контекст-зависимость в ряде случаев приводит к тому, что даже дифференцированную клетку удается легко трансформировать в другой клеточный тип. Фибробласт, например, можно трансформировать в мышечную клетку (миобласт), проактивировав лишь один ген *MyoD*. Он в свою очередь запускает действие других генов, которые уже непосредственно кодируют мышечные белки. Можно сказать, что «контексты» фибробластов и миобластов весьма близки друг к другу и имеют лишь одну точку разветвления. Подобные соображения приводят нас к понятию *креода*, которое рассмотрено в гл. 11. Проблема «контекст-зависимости» является одной из самых важных и загадочных не только в биологии развития, но и в проблемах эволюции (о последнем ее аспекте см. в гл. 11).

### Динамическая устойчивость дифференцированного состояния

Клетка, достигшая дифференцированного состояния, менее всего может считаться неподвижной, статичной системой. На всех ее структурных уровнях, включая процессы транскрипции и

трансляции, происходят колебательные процессы. Самые известные из них — это циркадные ритмы с суточным периодом. Именно в таком ритме в клетках гипоталамуса млекопитающих происходят колебания экспрессии генов, даже в условиях клеточной культуры. У дрозофилы аналогичные автономные колебания происходят в клетках антенн, конечностей, семенника и многих других тканей. Известны колебания и с более короткими, например околочасовыми периодами (данные по синтезу белка в печени и других органах, полученные В.Я. Бродским и Н.Н. Нечаевой).

Колебания в активных, удаленных от термодинамического равновесия системах, происходят на основе «плюс-минус» обратных связей (см. подробно в гл. 11). В случаях, связанных с экспрессией генов, наиболее простая петля таких обратных связей основана на том, что белок, кодированный данным геном, подавляет последующую транскрипцию на этом же гене. В действительности, однако, петли обратной связи, по всей видимости, гораздо сложнее. Теоретические исследования в этом направлении провел С. Кауффман. Он рассмотрел совокупность клеточных генов как сеть, каждый «узел» которой (т.е. ген) может находиться в двух состояниях — включенном и выключенном. Достижение одного из этих двух состояний определяется взаимодействием данного гена с ограниченным числом других (не более двух-трех). Оказалось, что такая система обладает ограниченным набором устойчивых циклов, число которых значительно меньше числа узлов (генов). Так, если число генов в геноме человека составляет примерно 100 000, то число устойчивых циклов — 317. Это близко к числу различных типов дифференцированных клеток в организме человека (если не считать, как отмечалось выше, иммунно-компетентных клеток). Данные Кауффмана позволяют думать, что весь клеточный геном представляет собой единую взаимодействующую систему.

Иногда устойчивость дифференцированного состояния своеобразно сочетается с редкими дискретными переключениями из одного дифференцированного состояния в другое. Такое явление, названное *трансдетерминацией*, было описано швейцарским биологом Хадорном на примере клеток имагинальных зачатков насекомых. опыты Хадорна состояли в следующем. Он диссоциировал имагинальный зачаток определенного органа (например, крыла) на отдельные клетки, которые культивировали годами, пересаживая из одной взрослой особи в другую. В этих условиях клетки многократно делились, но не дифференцировались ввиду



отсутствия необходимого для их дифференцировки гормона экдизона. Но когда клетки трансплантировали обратно в личинку, где они подвергались действию экдизона, то дифференцировка наступала даже после многолетних пассажей. При этом в подавляющем числе случаев клетки дифференцировались именно в тот орган, из которого они были взяты. Это еще раз демонстрировало устойчивость дифференцированного состояния, сохраняющегося после такого количества клеточных делений, какое никогда в нормальном развитии не наблюдалось.

С другой стороны, в нескольких процентах случаев клетки одного имагинального зачатка давали начало другому органу — явление *трансдетерминации*. Например, клетки имагинального диска антенн могли дать начало конечности, крылу или глазу; клетки глазного диска — крылу; клетки крылового диска — мезотораксу. Некоторые трансдетерминации были обратимыми, другие — почти или полностью необратимыми. Своеобразной «ловушкой» оказался мезоторакс, в который трансдетерминировались все остальные зачатки, но из которого выхода в другие дифференцировки не было.

Эти факты показывают, что если направление дифференцировки может измениться, то изменения при этом строго дискретны и число их ограничено. Данное явление иллюстрирует выдвинутое английским биологом Уоддингтоном представление об *эпигенетическом ландшафте*, состоящем из ограниченного набора *креодов* — устойчивых путей развития. Подробнее концепция Уоддингтона обсуждается в гл. 11.

Молекулярные механизмы поддержания устойчивости дифференцированных клеток связаны с генорегуляторными белками. Один из наиболее часто встречающихся механизмов связан с тем, что данный генорегуляторный белок, синтезированный впервые в клетке, затем поддерживает свой собственный синтез в последующих поколениях данной клетки. Налицо, таким образом, «плюс-плюс» обратная связь. Одна из наиболее важных функций генорегуляторных белков — поддержание в потомстве данной дифференцированной клетки специфической структуры хроматина, т.е. его разделения на конденсированные (спиралевидные, транскрипционно неактивные) и деконденсированные (активные) участки. Так поддерживается, например, неактивное состояние одной из двух X-хромосом в соматических клетках млекопитающих.

Другой механизм поддержания определенных генов в неактивном состоянии — это наследование «рисунка» метилирования

ДНК в последовательных клеточных поколениях. Мы уже говорили, что в раннем развитии (в ходе делений дробления) происходит деметилирование значительной части ДНК и вследствие этого — активация генов. Однако начиная с более поздних стадий развития рисунок метилирования стабилизируется и передается потомству данной клетки. Иногда это явление обозначают как эпигеномную наследственность.

## ЛИТЕРАТУРА

- Корочкин Л.И. Биология индивидуального развития (генетический аспект). — М.: Изд-во МГУ, 2002.  
Патрушев Л.И. Экспрессия генов. — М.: Наука, 2000.

## РОСТ

Типы ростовых процессов. — Уравнения скорости роста. — Целостные подходы к процессам роста массы. — Линейный рост, не связанный с клеточным размножением. — Аллометрический линейный рост. — Градиенты линейного роста. — Конформный рост

## Типы ростовых процессов

В первой главе мы определили рост как поступательное (необратимое) изменение массы и размеров организма. Масса и размеры нежестко связаны друг с другом: известны случаи, когда направленный линейный рост не сопровождается увеличением массы тела и наоборот. Поэтому рост массы и линейных размеров тела мы будем рассматривать отдельно.

*Прирост массы* может осуществляться как за счет накопления неорганических веществ (рост скелета, набухание тканей), так и за счет синтеза веществ цитоплазмы. Иногда эти процессы протекают раздельно. Например, увеличение массы растений путем всасывания воды происходит в тот период развития, когда клеточные деления уже прекратились и масса живой протоплазмы не растет; рост скелетных игл многих беспозвоночных тоже не связан с увеличением числа клеток-скелетообразователей. С другой стороны, увеличение живой массы в эмбриональный или ранний постэмбриональный периоды слабо или вовсе не связано с аккумуляцией минеральных веществ. Существуют, однако, и случаи, когда рост живой и неорганической массы идет согласованно. Имеется камбиальная зона, где клетки размножаются, а выйдя из нее, ороговевают или минерализуются. Так происходит рост раковин, рогов и зубов.

Рост может идти или путем увеличения размеров клетки, которые при этом не делятся, или же быть связан с клеточным размножением. Первый (более редкий) тип роста называется ауксетичным. Второй, более обычный — пролеферационным ростом. *Ауксетичный рост* наблюдается у коловраток, круглых червей, личинок насекомых. У этих форм число клеток остается постоянным (явление эвтелии). Увеличение размеров отдельных клеток при этом нередко связано с полиплоидизацией клеточных ядер. *Пролиферационный рост* известен в нескольких фор-

мах, из которых мы рассмотрим рост мультипликативный, аккреционный и рекуррентный. *Мультипликативный рост* характеризуется тем, что обе клетки, возникшие от деления некоторой родоначальной клетки, снова вступают в деление (рис. 100, А). Число клеток  $N$  растет при этом в геометрической прогрессии: если  $n$  — номер деления, то

$$N_n = 2^n. \quad (1)$$

*Аккреционный рост* в простейшем случае связан с тем, что после каждого последующего деления лишь одна из клеток снова делится, тогда как другая прекращает деление (рис. 100, Б). Число клеток  $N$  растет при этом линейно: если  $n$  — номер деления, то

$$N_n = 2n. \quad (2)$$

*Рекуррентный рост* — это своеобразный тип роста, промежуточный между мультипликативным и аккреционным. Обе клетки, возникшие при делении родоначальной клетки, снова делятся, но с разрывом в одно поколение (рис. 100, В). Если такой рост начинается от одной родоначальной клетки, то числа клеток в последовательных поколениях будут равными числам так называемого ряда Фибоначчи: 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21... Каждое из этих чисел представляет собой сумму двух предыдущих (математический ряд Фибоначчи начинается с чисел 0,1). Числовые ряды с такими свойствами называются рекуррентными рядами.

Рост большинства организмов в эмбриональный и ранний постэмбриональный периоды ближе всего соответствует мультипликативному росту; им мы и будем в основном заниматься. Аккреционный рост связан с разделением органа на камбиальную (стволовую) и дифференцированную зоны и переходом клеток из первой во вторую с сохранением постоянных соотношений между размерами зон. Дифференцированные клетки могут минерализоваться или гибнуть. Примером может служить рост раковины, рогов, зубов, волос (выходящие из зоны размножения клетки минерализуются), слизистых покровов кишечника, дыхательных путей и др. (выходящие из зоны размножения клетки, пройдя определенный путь дифференцировки, гибнут).

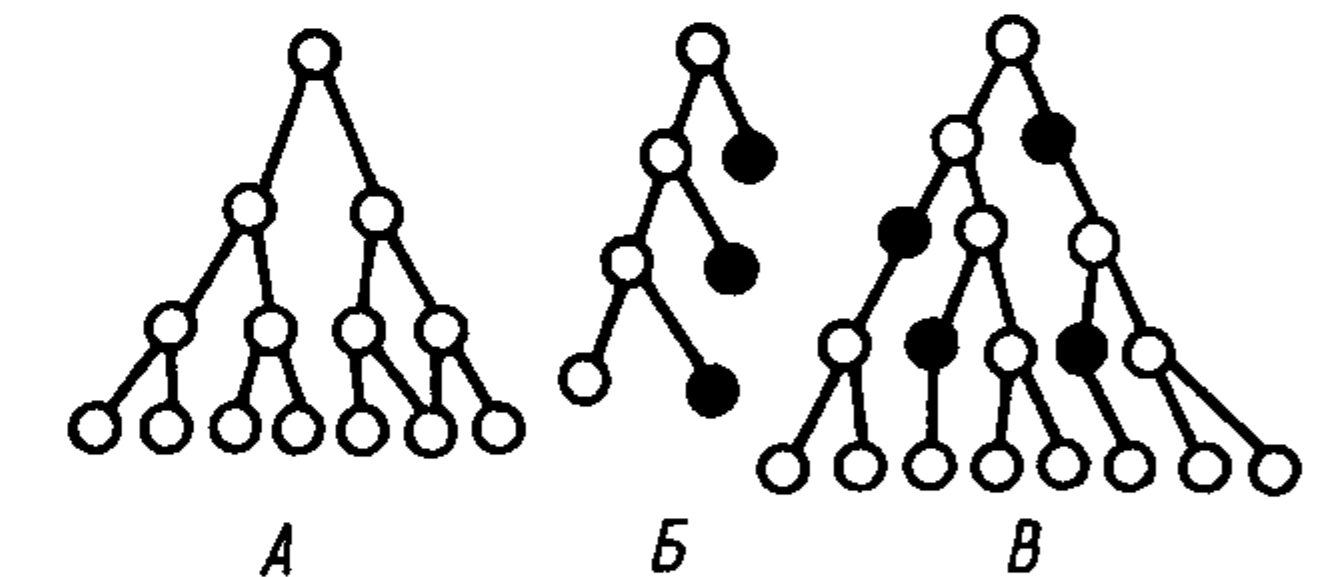


Рис. 100. Схема мультипликативного (А), аккреционного (Б) и рекуррентного (В) роста.

Затемнены клетки, вышедшие из деления (Б), и клетки, пропускающие очередное деление (В)



Рекуррентный рост на клеточном уровне редок. Однако рост апикальных меристем высших растений, измеряемый числом и расположением целых зачатков (листьев, лепестков, чешуек), как правило, описывается числами ряда Фибоначчи. Например, углы, на которые повернуты относительно друг друга последовательно отпочковывающиеся листья, если их выразить в долях круга, образуют дроби, числитель и знаменатель которых есть расположенные через одно числа ряда Фибоначчи: у ольхи межзачатковый угол между последовательными листьями равен  $1/3$ , у дуба —  $2/5$ , у груши —  $3/8$ , у миндальника —  $5/13$  долей целого круга. Предложены различные объяснения этих закономерностей, исходящие из химических или механических взаимодействий последовательных зачатков на конусе роста, но окончательно проблема чисел Фибоначчи в растущих биологических объектах не решена.

Из всех компонентов развития рост наиболее доступен количественному описанию. В значительной мере это связано с тем, что рост можно считать самым длительным в онтогенезе, относительно монотонным, лишенным разрывов процессом. Поэтому его сравнительно легко представить в виде непрерывных функций таких фундаментальных переменных, как время (возраст) и (или) масса (размеры). С другой стороны, работа в этом направлении показала, что даже точное математическое описание процесса еще не равнозначно его объяснению. Большинство уравнений роста, которые мы сейчас рассмотрим, создавались как чисто феноменологические, и лишь позже появились некоторые обобщающие принципы.

Как уже упоминалось вначале, рост можно рассматривать в двух аспектах:

1. Как скалярные процессы увеличения массы. Такое рассмотрение приводит, в частности, к построению уравнений абсолютной скорости роста во времени.

2. Как пространственно организованный процесс. При этом исследуются различия в относительных скоростях роста между частями организма, между частью и целым, между различными направлениями внутри одного и того же зачатка. Они также описываются рядом уравнений, в которых время обычно не участвует.

### Уравнения скорости роста

Лишь в очень редких случаях при исследовании роста многоклеточных животных необходимо подсчитывать точное число клеток. Как правило, интерес представляет усредненный прирост массы зачатков, каждый из которых состоит из очень боль-

шого числа клеток. Поэтому уравнение (1) практического применения обычно не находит, и из него заимствуется лишь принцип автокаталитического роста, т.е. размножения каждой единицы живой массы. Соответствующее уравнение в дифференциальной форме имеет следующий вид:

$$\frac{dW}{dt} = kW. \quad (3)$$

Это означает, что скорость роста пропорциональна массе. Удобна и такая форма записи:

$$\frac{1}{W} \cdot \frac{dW}{dt} = k, \quad (3a)$$

отражающая постоянство скорости удельного роста (роста единицы массы ткани). Интегрируя уравнение (3), получаем в логарифмической форме

$$\ln W = kt, \quad (4)$$

или, потенцируя,

$$W = e^{kt}. \quad (4a)$$

Коэффициент  $k$  называется скоростью роста. Как видно из уравнения (4), при постоянном  $k$  в полулогарифмических координатах рост будет выражаться прямой линией.

У большинства организмов, однако, скорость мультипликативного роста по ходу развития снижается, хотя сам принцип мультипликативности (вовлечение делящихся клеток в новые деления) в масштабе целого зачатка или организма сохраняется. Поэтому скорость роста часто в большей или меньшей степени приближается к  $S$ -образной кривой (рис. 101, А, 1). Основные усилия исследователей, разрабатывающих теории роста, были обращены на описание и объяснение именно второй ветви этой кривой (замедления роста). Здесь можно выделить по меньшей мере два направления, которые в некоторых точках пересекаются и во всяком случае не исключают одно другое:

1. Представление о росте как о саморегулируемом процессе. Это, по преимуществу теоретическое, направление вело к построению уравнений, где скорость роста рассматривалась как функция достигнутых размеров или времени;

2. Экспериментальные поиски ингибиторов и стимуляторов роста. Рост в данном случае рассматривается как управляемый извне процесс.

Первое направление представлено довольно пестрым набором математических концепций роста: некоторые из них носят явно феноменологический характер, другие же содержат указания на биологический смысл рассматриваемых величин. Впервые

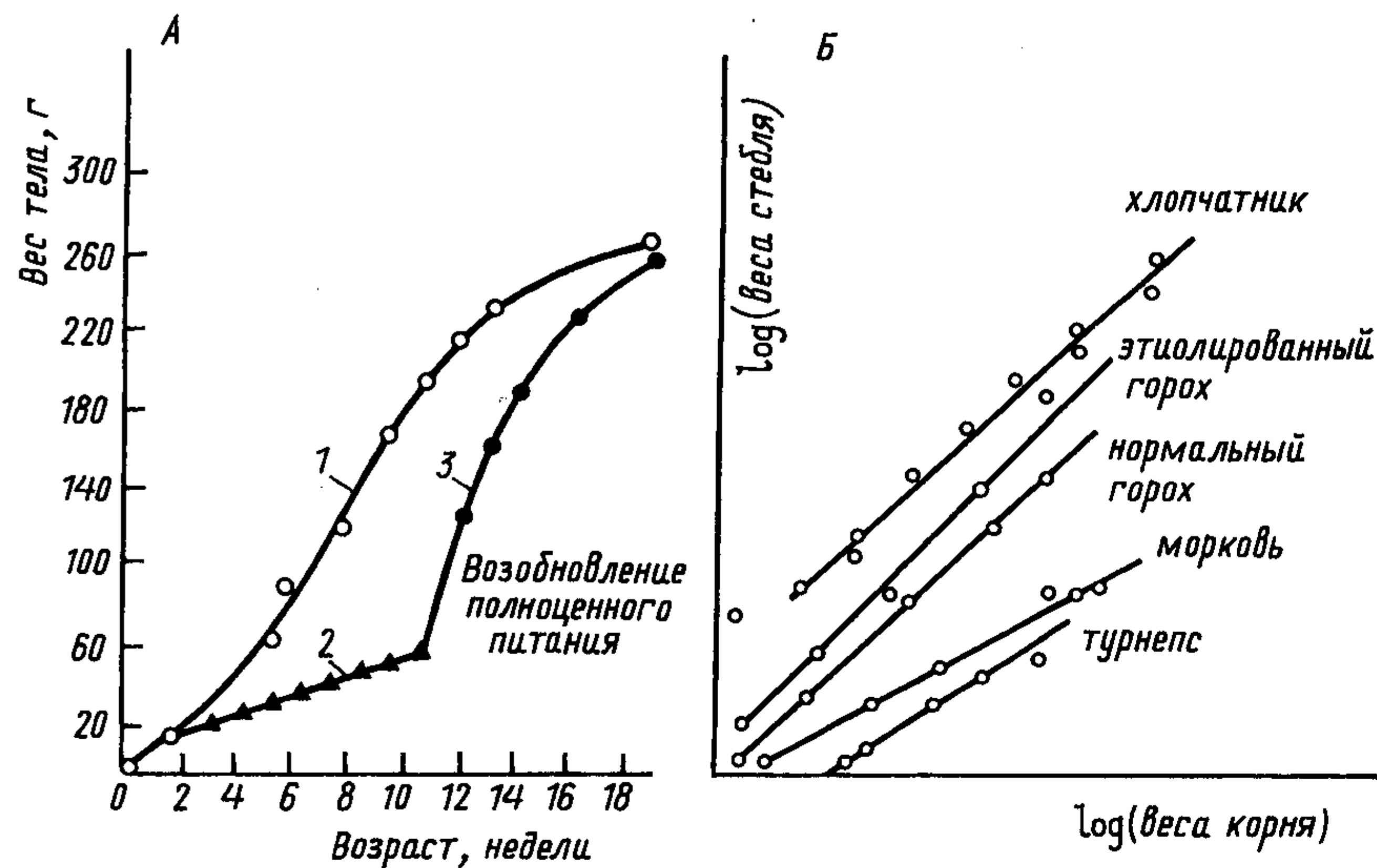


Рис. 101. Некоторые графики роста (по Дж. Гексли, 1932).

А — для лабораторных крыс: 1 — S-образная кривая при нормальных условиях питания; 2 — рост в условиях голодания; 3 — компенсаторный рост после прекращения голодания (по М.В. Мине и Г.А. Клевезаль, 1976); Б — графики аллометрического роста некоторых растений

скорость роста рассматривается как функция размеров или массы тела в так называемом логистическом уравнении Робертсона-Оствальда, предложенном почти 100 лет тому назад:

$$\frac{dW}{dt} = kW \frac{L-W}{L}, \quad \text{или} \quad \frac{1}{W} \cdot \frac{dW}{dt} = k \frac{L-W}{L}, \quad (5)$$

где  $L$  — конечная масса органа или организма в целом. Легко убедиться простой подстановкой, что, согласно уравнению (5), скорость роста сначала повышается (до  $0,5L$ ), а затем, по достижении  $L$ , снижается до нуля. Долгое время это уравнение (называемое логистическим) считалось чисто формальным. Но в последнее время интерес к нему сильно возрос, поскольку был открыт описываемый им обширный класс процессов, переводящих системы от детерминированного поведения к хаосу. Эти вопросы рассматриваются в следующей главе.

Из другой идеи исходил И.И. Шмальгаузен: он предположил, что замедление роста — функция не размеров, а времени, т.е. он допустил, что константа  $k$  из уравнения (3а) обратно пропорциональна времени развития  $t$ :

$$\frac{1}{W} \cdot \frac{dW}{dt} = \frac{k}{t}, \quad (6)$$

или в интегральной форме:

$$W = t^k. \quad (6a)$$

Параболический закон хорошо описывает скорости не только различных ростовых, но и обменных процессов в развитии куриного зародыша, причем значение  $k$  дискретно меняется в некоторые моменты развития.

Все перечисленные уравнения были, по крайней мере исходно, феноменологическими. Они описывали рост, но не содержали в себе указаний на внутренние механизмы изменений его скорости. Более глубокие принципы для интерпретации роста предлагаются в теориях, рассматриваемых ниже; некоторые из вышеприведенных уравнений удалось вывести из них как частные случаи.

Уравнение аккреционного роста имеет весьма простой вид:

$$\frac{dW}{dt} = k, \quad (7)$$

т.е. скорость роста постоянна.

### Целостные подходы к процессам роста массы

В 20-е годы XX в. А. Пюттер и Л. Бергаланфи предложили простое физиологическое истолкование процессу замедления и остановки роста. Они начали с того очевидного утверждения, что прирост массы живых тел представляет собой разность синтеза и распада живой материи. Далее они предположили, что скорость синтезов пропорциональна поверхности тела, поскольку эта поверхность равна или пропорциональна поверхности поглощения кислорода, а синтезы требуют энергии дыхания; скорость же распада пропорциональна объему тела, потому что распад — процесс автономный. Так как при росте тела объем увеличивается быстрее поверхности, рост будет постепенно замедляться до полной остановки; достигнутая к этому времени масса тела и будет окончательной. Соответствующее уравнение имеет вид

$$\frac{dP}{dt} = Nl^2 - k_g l^3, \quad (8)$$

где  $l$  — линейные размеры животного;  $N, k_g$  — константы. Если принять, что масса пропорциональна объему, а поверхность — двум третям объема, то уравнение (8) можно записать в виде

$$\frac{dP}{dt} = NP^{m/n} - k_g P, \quad (9)$$

где  $m/n = 2/3$ ;  $N, k_g$  — константы;  $P$  — масса.



Позже выяснилось, что  $m/n$  не для всех животных равна точно  $2/3$ ; эта константа у разных видов принимает значение от  $2/3$  до 1. Она совпадает с константой интенсивности дыхания  $q$ , выражающей отношение между логарифмом потребления кислорода и логарифмом массы животного. Область значений, которые принимает эта константа, имеет довольно ясный биологический смысл:  $q = 2/3$  в точности соответствует допущению о поглощении кислорода только поверхностью тела,  $2/3 \leq q < 1$  соответствует допущению о пониженном проникновении кислорода также и в более глубокие слои, а  $q = 1$  — равномерному поглощению кислорода всем объемом ткани. Поэтому в общей форме уравнение (8) записывается следующим образом:

$$\frac{dP}{dt} = NP^q - k_g P. \quad (10)$$

Видно, что при  $q = 1$  уравнение (10) переходит в уравнение (3) константного экспоненциального роста. По А.И. Зотину, если приравнять  $k_g = 0$ , т.е. устранить член, выражающий распад, то уравнение (10) может быть приведено к параболической форме, т.е. к уравнению Шмальгаузена (6).

В последнее время развиваются еще более общие подходы, связанные с рассмотрением организма как термодинамически открытой системы, стремящейся к стационарному состоянию. Такие взгляды развиты Н. Пригожиным, а применительно к процессам роста также А.И. Зотиным. Движение открытых систем к стационарному состоянию связано с уменьшением удельной скорости продукции энтропии, которую можно приравнять к скорости удельной теплопродукции и дыхания. Ряд данных показывает, что коэффициент  $q$  с возрастом действительно понижается, и это дополнительно понижает скорость роста.

Экспериментальные исследования роста выявили ряд факторов, более или менее специфично тормозящих или стимулирующих рост. Об этом мы имеем возможность сказать лишь несколько слов. У многих беспозвоночных (кишечнополостные, кольчатые и плоские черви) обнаружены ингибиторы роста и регенерации, выделяемые «доминантными» (обычно головными) отделами тела. Они подавляют рост задних отделов тела. У разных видов эти ингибиторы в неодинаковой степени специфичны. В последние годы немалое внимание привлекло открытие так называемых кейлонов — судя по всему, тканеспецифичных ингибиторов митотической активности и, следовательно, роста. В их действии еще много загадочного. Имеются данные по тормозящему влиянию на рост экстрактов из гомологичных тканей: например, экс-

тракт из эмбрионального мозга цыпленка тормозит дифференцировку мозга зародыша. Возможно, что в основе торможения роста лежат иммунологические механизмы.

Из числа факторов, стимулирующих рост, в первую очередь надо упомянуть гормоны щитовидной железы и гипофиза. Известны и другие ростстимулирующие факторы, например открытое Леви-Монтальчини белковое вещество, вызывающее гипертрофический рост некоторых нервных ганглиев у зародышей птиц и новорожденных млекопитающих («фактор роста нервов»). Исследования в этом направлении имеют большое теоретическое и прикладное значение.

### Линейный рост, не связанный с клеточным размножением

У многих организмов или отдельных их зачатков рост в длину не связан с размножением клеток. Примером могут служить побеги в колониях гидроидных полипов (рис. 102, А). В их растущих верхушках клеточные деления вообще отсутствуют: деления

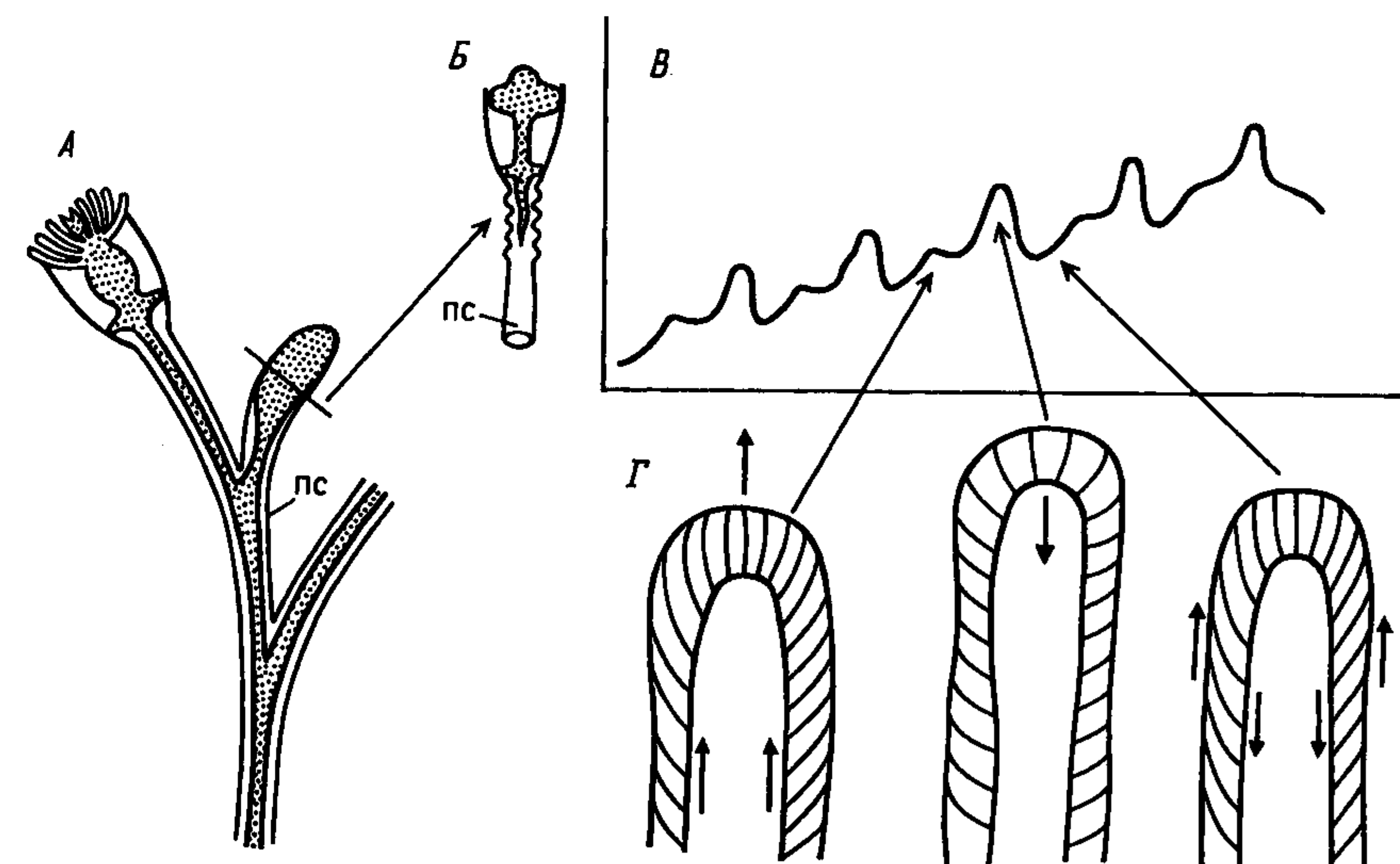


Рис. 102. Пульсационный линейный рост у гидроидных полипов.

А — общий вид участка колонии; запунктированы зоны пролиферационной активности, расположенные существенно проксимальнее (ниже) растущей верхушки. Б — отрезанная верхушка продолжает продвигаться в направлении роста, строит «чехлик» из перисарка (пс) и гидрант. В — типичный график пульсационного роста (горизонтальная ось — время, мин, вертикальная ось — длина побега, мкм). Г — схемы изменений клеточной ориентации и сдвигов базальных и апикальных концов клеток на разных фазах пульсаций

протекают в более проксимальных отделах колоний, и их интенсивность такова, что они не могут обеспечить такое прибавление клеточного материала, которое соответствовало бы наблюдаемой скорости роста верхушек. Более того, верхушка растет (а точнее, продвигается в пространстве, закономерно изменяя свою форму и в конце концов формируя гидрант), даже будучи отрезанной от зоны клеточного размножения (рис. 102, Б). Ее рост осуществляется путем последовательных пульсаций, каждая с периодом в несколько минут (рис. 102, В). Пульсации сопряжены с периодическими изменениями ориентации клеток: клетки верхушечной зоны то согласованно поворачиваются своими базальными концами вверх, выпячивая верхушку, то опускаются вниз базальными концами, но быстро проползая вверх на расстояние в несколько микрон своими внешними, апикальными концами (рис. 102, Г). Скорость этого проползания порядка 1 мкм/с. Хотя в последней фазе побег несколько укорачивается, но часть достигнутого на предыдущей фазе прироста все же сохраняется, так как на верхушке побега все время выделяется вначале мягкий, но затем быстро застывающий наружный скелет — перисарк (рис. 102, А, пс). Он фиксирует часть достигнутого прироста и служит поверхностью опоры для верхушечных клеток.

Пульсационный рост — довольно распространенное явление. Кроме гидроидных полипов он описан у губок, зародышей рыб, а также у красных и бурых водорослей. По-видимому, механизмы пульсационного роста сходны с механизмами периодических движений миксамеб слизистых грибов (с. 152) и клеток бластоиска зародышей птиц (с. 175). Во всяком случае ни эти движения, ни пульсационный рост не зависят от клеточного размножения. Описывающие его математические модели рассматриваются в следующей главе.

Такая же независимость роста от размножения клеток присуща волосным зачаткам: волос выдвигается из своего влагалища с постоянной скоростью, независимой от наличия или темпа клеточного размножения в его основании. Именно поэтому после сильного облучения, убивающего делящиеся клетки, автоматически выдвигающиеся наружу волосы выпадают. Вероятно, такой же независимостью от клеточного размножения характеризуется рост других кожных придатков — перьев, чешуи, зубов. Важно отметить, что интенсивность выброса в кровяное русло из костного мозга сформированных там клеток крови также не зависит от темпа пролиферации их предшественника — стволовых клеток.

Теперь перейдем к более сложным случаям линейного роста, закономерно организованного в пространстве. Как правило, именно благодаря такому росту образуется закономерная (видоспецифичная) форма и пропорции взрослых организмов. Данный тип роста, безусловно, требует клеточного размножения, но, по-видимому, связан с ним тоже не жестко. Он подчиняется так называемым *аллометрическим* соотношениям, имеющим разную форму для мультипликативного и аккреционного роста.

### Аллометрический линейный рост

**Аллометрия мультипликативного роста.** Уравнения аллометрического мультипликативного роста могут быть выведены путем исключения времени из уравнений (3), (3а). Напишем, например, уравнения (3) для масс или линейных размеров  $x$  и  $y$  двух различных частей организма:

$$\frac{dx}{dt} = k_1 x; \quad \frac{dy}{dt} = k_2 y.$$

Разделив второе уравнение на первое и приравняв

$$\frac{k^2}{k_1} = k,$$

получаем

$$\frac{dy}{dx} = k \frac{y}{x}, \quad (11)$$

или в интегральной логарифмической и потенцированной формах:

$$\ln n = K \ln x + \ln b, \quad (12)$$

$$y = bx^k, \quad (12a)$$

$k$  называют коэффициентом аллометрического роста. Понятно, что если  $k > 1$ , то  $y$  растет быстрее  $x$  и наоборот. В логарифмических координатах константный аллометрический рост выразится прямой линией.

Аллометрические уравнения были предложены Дж. Гексли в 1924 г., и их справедливость была проверена им и другими исследователями на обширном материале (см. рис. 102, Б). Линейность аллометрических соотношений выдерживается в широких пределах. Замечательно, что она соблюдается не только при какой-либо одной, оптимальной абсолютной скорости роста, но и при любых, незакономерных ее вариациях, вызванных, например, колебаниями внешних условий.



Особенно подчеркнем то, что аллометрические соотношения приложимы не только к массе, но и к размерным показателям. Так,  $x$  и  $y$  в аллометрических уравнениях могут выражать, положим, массу правой и левой клешней краба или массу клешни и целого краба. Но они могут обозначать также ширину и длину тела растущего краба, листа или плода растений. Очевидно, что во всех подобных случаях при (формула) пропорции зачатка по мере роста будут монотонно меняться. Такой наиболее обычный тип роста называют константно-анизометрическим. Константность  $k$  выдерживается обычно весьма точно на достаточно длительных отрезках развития, поэтому различия порядка второго десятичного знака представляют собой уже устойчивые, генетически детерминированные расовые или видовые признаки.

Ниже приведены значения  $k$  для соотношения продольного и поперечного прироста листьев нескольких видов хлопчатника:

<i>Lysimachia nummularia</i>	— 0,78,
<i>Antirrhinum majus</i> var. <i>Cattleya</i>	— 1,02,
<i>A. majus</i> var. <i>Twilight</i>	— 1,07,
<i>Linaria vulgaris</i>	— 1,28,
<i>Anarachis canadensis</i>	— 1,43,
<i>Marica</i> sp.	— 1,58.

Таким образом, аллометрический рост — одно из основных средств достижения видоспецифической формы. Его биологический смысл можно видеть в том, что организму в ходе роста надо сохранять не геометрическое, а физическое подобие, т.е. не превышать определенных отношений между массой тела и размерами опорных (элементы скелета) и двигательных (мышцы) органов. Поскольку с ростом тела масса возрастает в третьей степени, а сечения костей — лишь во второй, то чтобы растущий организм не был раздавлен собственной тяжестью, кости должны расти в толщину непропорционально быстро: если в уравнениях (12–12а)  $y$  — ширина кости,  $x$  — ее длина, должно соблюдаться  $k > 1$ . Ввиду своего важного биологического значения коэффициенты аллометрического роста могли подвергаться давлению естественного отбора, и генетически закрепились, вероятно, наиболее выгодные из них. О значении аллометрии для эволюции мы еще будем говорить. Вместе с тем до сих пор не ясно, какие гистологические и генетические механизмы регулируют значение  $k$  с такой точностью. Может быть, такая регуляция осуществляется путем изменения растяжимости клеточных стенок, но это лишь предположение.

Сами же направления максимального и минимального анизометрического роста закладываются, судя по всему, еще в эмбриональном развитии и связаны с процессами поляризации зародыша, рассмотренными ранее (гл. 2 и 3). Рост только усиливает эту поляризацию. Понятно, что она становится тем значительнее, чем дольше продолжается рост.

**Аллометрия аккреционного роста.** Аллометрические уравнения для аккреционного роста выводятся аналогично тому, как это было сделано для мультипликативного роста. Исключая время из уравнений типа (7), получаем

$$\frac{dx}{dy} = k \quad (13)$$

$$x = ky, \quad (14)$$

где  $x$  и  $y$  опять-таки могут быть разными величинами, в том числе размерами одного зачатка в различных направлениях. Из уравнения (14) следует, что при аккреционном росте (в противоположность, как мы только что видели, мультипликативному) сохраняется геометрическое подобие. Примером может служить рост конических раковин или рогов.

Более сложный случай аккреционного роста — рост спирально закрученных раковин брюхоногих моллюсков. Его можно также описать уравнением (13), приняв за  $x$  направление радиуса  $R$  спирали, а за  $y$  — направление вдоль поверхности раковины (тангенциальное). Тогда

$$dx = dR,$$

а для любой спирали элемент ее дуги

$$dy = R \subset d\alpha,$$

где  $\alpha$  — центральный угол данного элемента дуги. Подставляя полученные выражения в уравнение (13), имеем

$$dR = kR \subset d\alpha,$$

или в интегральной форме

$$\ln R = k\alpha.$$

Мы приходим к широко известному уравнению логарифмической спирали, которое описывает форму многих раковин. Теперь нам понятен его биологический смысл.

В случае объемных (турбоспиральных) раковин уравнения типа (13) надо написать для каждого измерения отдельно, причем их коэффициенты в общем случае будут неодинаковыми.

### Градиенты линейного роста

Хотя значения коэффициентов  $k$  аллометрического роста и остаются постоянными для достаточно обширных областей зародыша и отрезков развития, они все же могут быть различными в разных отделах тела. Например, вдоль конечностей членистоногих и позвоночных значения  $k$  образуют довольно плавные градиенты.

Так, у краба, если принять  $k$  промежуточного сегмента конечности за 1, для дистального района  $k$  будет равно 1,05, а для проксимального — 0,9. Отсюда видно, что рост усиливается в проксимодистальном направлении. В конечностях овцы измерен обратный градиент с высшей точкой в проксимальном районе. Иногда градиенты роста весьма крутые (так, у жука-оленья  $k$  падает от 2,4 до 1,0 в передне-заднем направлении от мандибул до торакса); иногда более плавные, но тоже заметные (задне-передний градиент роста у крабов).

Модификации градиентов роста представляют собой распространенный способ видовых изменений формы. Здесь можно различать два типа изменений, связанных между собой переходами. Первый состоит в усилении или ослаблении градиентов без изменения их направления. Второй может быть связан с изменениями направлений ростовых градиентов путем постепенных и целостных преобразований, которые называются в топологии гомеоморфными.

Первый способ ясно прослеживается, например, на конечностях позвоночных. Эволюционные ряды, ведущие к формированию конечности непарнокопытных, рукокрылых или приматов, могут быть представлены как плавные изменения градиентов роста без перестроек его основы. Сравнение развития конечностей обезьяны и человека показало, что сохраняется и «временной рисунок» роста: усиления и замедления роста приходятся на одинаковые периоды развития, но имеют у разных видов неодинаковую интенсивность.

На целостные непрерывные преобразования ростовых градиентов как на способ эволюции форм обратил внимание английский биолог Д'Арси Томпсон. Он применил для их описания метод «трансформации координат». Если наложить на контур целого животного или какого-либо органа прямоугольную сетку координат, а потом подвергать координатную сетку достаточно простым непрерывным деформациям (растяжению, сжатию, ско-

су), то, зарисовав тот же контур в деформированной координатной сетке, можно получить реальные формы видов, родственных исходному (рис. 103). Нетрудно убедиться в том, что томпсоновы трансформации координат выражают плавные усиления или ослабления роста. Правда, по ним не всегда можно судить, какие параметры ростовых процессов меняются от вида к виду. Кроме того, нетривиальный смысл имеют лишь «достаточно простые» преобразования, а критерий простоты трудно сформулировать в строгой форме. Построения Д'Арси Томпсона принадлежат к одним из самых красивых в биологии, но необходима еще большая работа для понимания того, какие законы они выражают и какого размера систематические группы могут быть охвачены этими законами. По-видимому, подобные непрерывные преобразования постэмбриональных процессов достаточны для описания видовых различий лишь в пределах отрядов или классов; различия между более крупными систематическими группами связаны с дискретными преобразованиями процессов раннего эмбриогенеза. Мы еще вернемся к этим вопросам в двух последних главах.

### Конформный рост

Приложение к анализу ростовых процессов метода трансформации координат позволило С.В. Петухову (1981) выявить еще один своеобразный тип роста, подчиняющийся законам конформной симметрии. Основная закономерность конформных преобразований состоит в том, что при них каждый достаточно малый элемент тела сохраняет геометрическое подобие, в то время как форма всего тела изменяется, т.е. это подобие утрачивает. Говорят поэтому, что при конформных преобразованиях сохраняется подобие «в малом», но утрачивается подобие «в большом». Если изобразить конформный рост в системе трансформирующихся координат, то углы между координатными линиями при всех трансформациях останутся теми же самыми, например прямыми (рис. 104.) Из рис. 104 видно, что конформный рост необходимо связан с наличием ростовых градиентов.

С соблюдением конформности растет множество различных организмов и зачатков — от плодового тела грибов до черепа человека. По-видимому, конформность обусловлена наличием в растущих организмах некоторого достаточно прочного остова, отдельные звенья которого могут растягиваться, но углы между



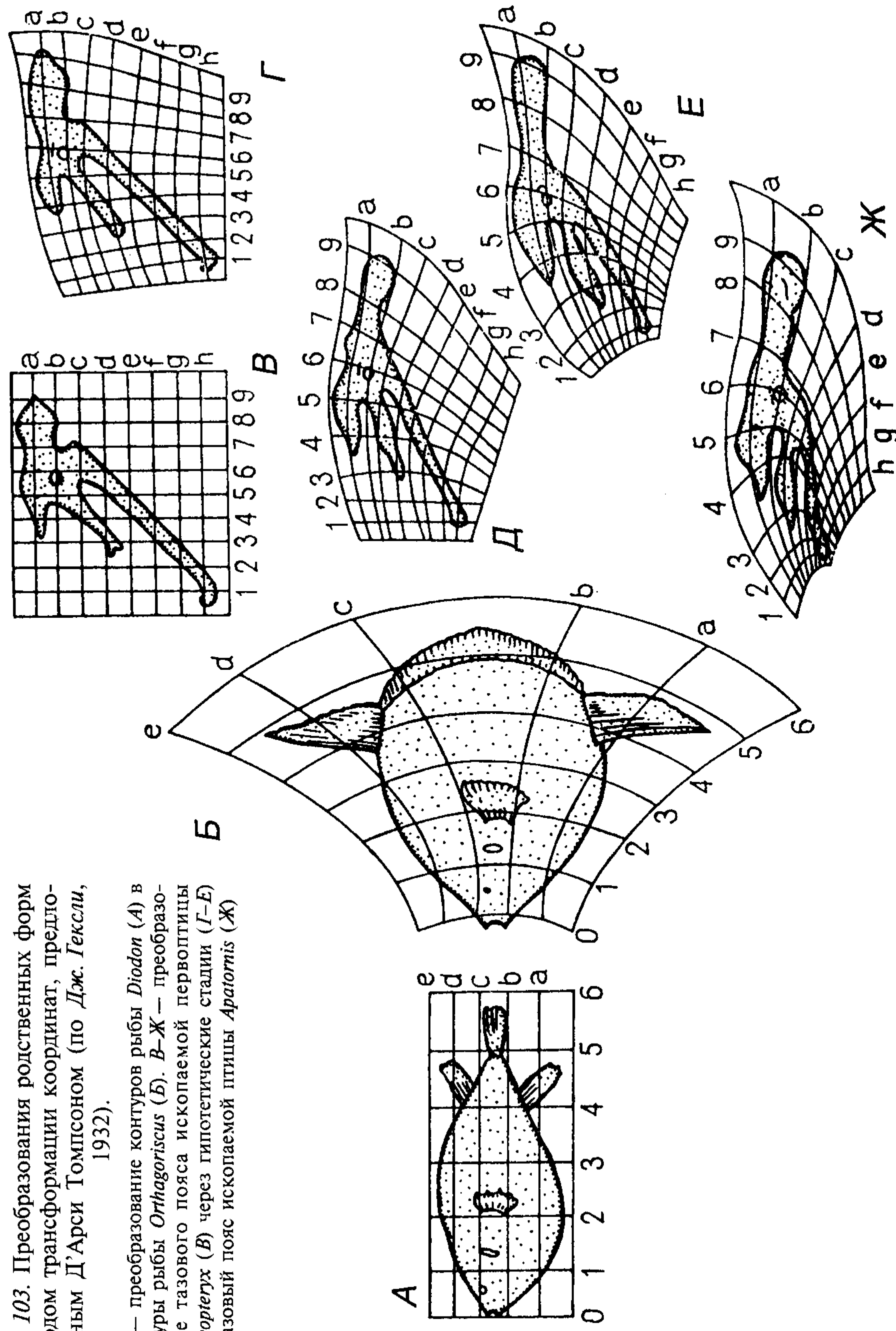


Рис. 103. Преобразование родственных форм методом трансформации координат, предложенным Д'Арси Томпсоном (по Дж. Тексли, 1932).

А, Б — преобразование контуров рыбы *Diodon* (А) в контуры рыбы *Orthogoriscus* (Б). В-Ж — преобразование тазового пояса ископаемой первоптицы *Archaeopteryx* (В) через гипотетические стадии (Г-Е) в тазовый пояс ископаемой птицы *Archaeopteryx* (Ж).

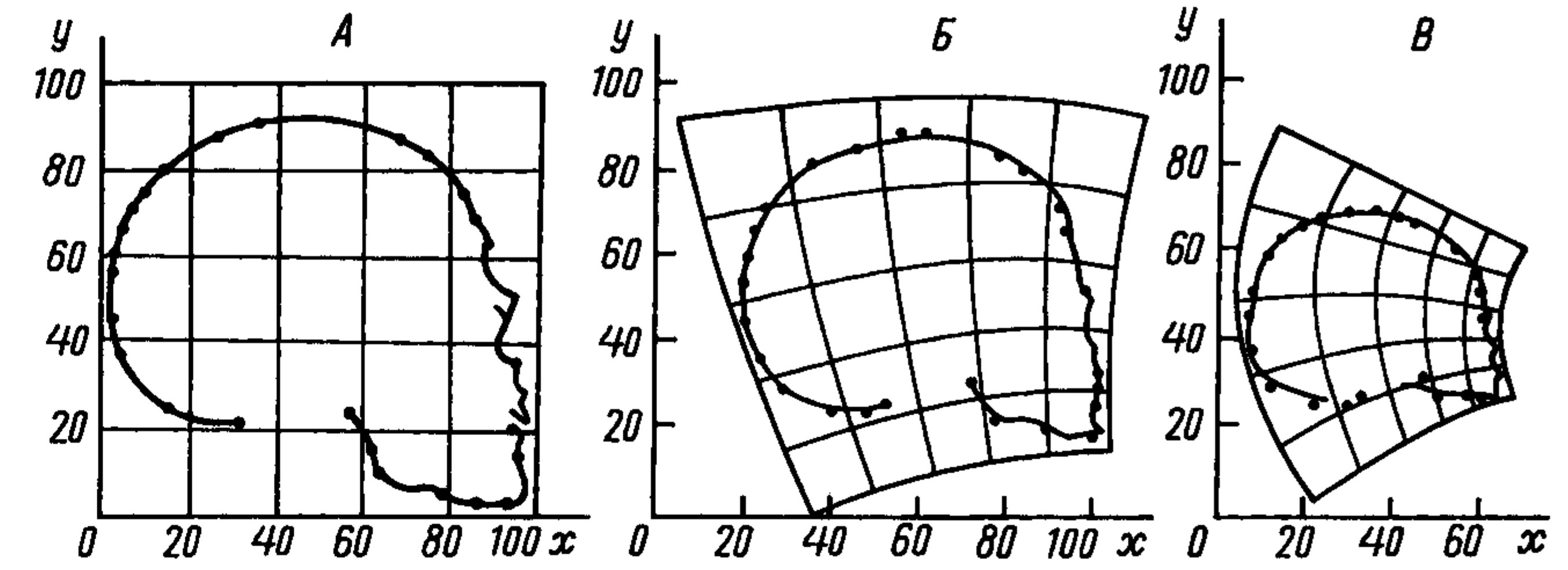


Рис. 104. Конформно-геометрическая модель онтогенетических трансформаций черепа человека (по С.В. Петухову, 1981).

Показаны профили черепов взрослого (а), 5-летнего (б) и новорожденного (в). Видно, что рост (в направлении в-а) идет с сохранением постоянства прямых углов и при наличии градиента роста, падающего от лицевой части к затылочной.

звеньями — сохранять прежние значения. У растений такой остов может возникать на основе целлюлозных оболочек клеток, у животных — на основе волокон межклеточного коллагенового матрикса или костного вещества.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Зотин А.И., Зотина Р.С. Феноменологическая теория развития, роста и старения организма. — М.: Наука, 1993.  
 Мина М.В., Клевезаль Г.А. Рост животных. — М.: Наука, 1976.  
 Петухов С.В. Биомеханика, бионика и симметрия. — М.: Наука, 1981.  
 Синнот Э. Морфогенез растений. — М.: ИЛ, 1963.  
 Рауп Д., Стэнли С. Основы палеонтологии. — М.: Мир, 1974.

## ЭЛЕМЕНТЫ ТЕОРИИ САМООРГАНИЗАЦИИ ОНТОГЕНЕЗА

От лапласовского детерминизма к теории самоорганизации. — Самоусложнение организации зародыша в терминах теории симметрии и топологии. — Общие условия упорядоченного самоусложнения: нелинейность, иерархичность, параметрическое управление. — Биологический смысл понятий теории самоорганизации. — Модели морфогенетических процессов

### От лапласовского детерминизма к теории самоорганизации

Предшествующие главы фактически исчерпывают собой весь курс эмбриологии. Мы рассмотрели множество процессов развития, причем не только на уровне клеток и тканей, но и на молекулярном уровне — активность генов в ходе развития, внутри- и межклеточная сигнализация. Тем не менее, можно ли считать, что изложенные данные подвели нас к ответу на основной вопрос эмбриологии: почему в ходе развития происходит закономерная смена форм и структур?

Несмотря на огромный прогресс, достигнутый современной биологией развития, на этот вопрос приходится ответить отрицательно. И дело здесь не в недостатке фактического материала — скорее, его даже слишком много. Чтобы правильно понять ситуацию, следует обратиться к вопросам методологии.

Дело в том, что вплоть до сегодняшнего дня большинство исследователей, даже не отдавая себе в этом отчета, продолжают придерживаться методологии лапласовского детерминизма и соответственно редуccionизма (см. с. 13). Подразумевалось, что расчленение процесса развития все более приближает нас к тому, что набор структур и процессов каждой предыдущей стадии будет однозначно определять набор, характерный для последующей стадии.

В истории эмбриологии были периоды, когда она, казалось бы, приближалась к этой цели. Таковую надежду вселяло, например, открытие индукционных взаимодействий между последовательно возникающими закладками или (уже в наше время) открытие закономерных пространственно-временных последовательностей

экспрессии генов. В обоих случаях можно было думать, что предыдущее событие является определяющей и специфической «причиной» последующего. Вскоре, однако, выяснилось (и в этом состоит одна из главных и твердо установленных закономерностей развития организмов), что структура каждой последующей стадии развития (будь то морфология на клеточном или тканевом уровне или же «рисунок» генной активности) сложнее и определеннее структуры предыдущей стадии. Иными словами, развитие неизбежно связано с *самоусложнением* (а иногда с переходом варибельности в эквивинальность: см. с. 104). Именно самоусложнение и эквивинальность демонстрируют отсутствие однозначной (лапласовской) причинной связи между предыдущей и последующей стадиями онтогенеза. А значит, никакая детализация нашего анализа не приблизит нас к ее обнаружению.

Следует ли из этого, что ответ на основной вопрос эмбриологии в принципе невозможен и нет никакой надежды построить общую теорию развития? Вовсе нет. Просто мы должны покинуть позиции лапласовского детерминизма и обратиться к теории самоорганизации, которая как раз и рассматривает процессы самоусложнения. Данная глава и посвящена элементарному изложению основ этой теории в том аспекте. Мы начнем это изложение с понятий симметрии.

### Самоусложнение организации в терминах теории симметрии и топологии

Основные понятия данной теории — это *преобразования (движения) симметрии и порядок симметрии*. Преобразованиями симметрии называют движения, которые совмещают данное тело с самим собой. *Порядком симметрии* данного тела называют число (или несчетное множество) присущих ему преобразований симметрии. Например, для плоского квадрата порядок поворотной симметрии равен числу 4, так как имеются 4 различных поворота вокруг центра квадрата (на 90, 180, 270 и 360°), которые совмещают квадрат с самим собой. Порядок отражательной симметрии квадрата также 4 (существуют 4 плоскости отражения: 2 диагонали и 2 средние линии); симметрией переноса квадрат не обладает. Этой симметрией (называемой еще *трансляционной*) обладают фигуры типа лент или бордюров с повторяющимся рисунком. Такие фигуры могут обладать или не обладать симметрией поворотов или отражении, но обязательно имеют элемент симметрии *n*, равный минимальному расстоянию, на которое



фигуру надо сдвинуть вокруг своей оси для совмещения с самой собой. Соответственно порядок трансляционной симметрии для таких тел — количество переносов на расстояние (период)  $n$ .

Здесь мы подходим к понятию *мощности порядка симметрии*. Это понятие используется для сравнения несчетных (бесконечно больших) величин. Если некоторый бордюр или лента считаются бесконечными, то и порядок их трансляционной симметрии (число возможных сдвигов, кратных периоду  $n$ ) бесконечен. Однако сравним ленту с повторяющимся узором и совершенно однородную ленту. Последняя, в отличие от первой, совмещается сама с собой при сдвиге на сколь угодно малое  $n$ . В этом случае говорят, что мощность порядка трансляционной симметрии однородной ленты выше таковой для ленты с узором.

Вернемся к поворотной симметрии. Понятно, что порядок поворотной симметрии круга — бесконечность ( $\infty$ ), так как круг совмещается сам с собой при повороте на любой сколь угодно малый угол. Таков же порядок поворотной симметрии конуса. Для шара же порядок поворотной симметрии выражается символом  $\infty/\infty$ , означающим, что шар совмещается сам с собой при бесконечно малом повороте вокруг любой оси из бесконечно большой их связки, проходящей через центр шара (а не вокруг одной-единственной оси, как в случае круга или конуса). Соответственно мощность порядка поворотной симметрии шара выше мощности поворотной симметрии круга или конуса.

Увеличение порядка симметрии или повышение его мощности при некоторых изменениях структуры данного тела называется *симметризацией*, уменьшение порядка симметрии или понижение его мощности — *диссимметризацией*. Различают геометрическую и «цветную» симметризацию — диссимметризацию. Первая связана с изменением геометрии тела, вторая — с изменениями его внутренней (качественной) структуры (такие изменения чисто условно обозначают как «цветные»).

Рассмотрим некоторый идеальный шар. Полная группа его симметрии (поворотной и отражательной) записывается как  $\infty/\infty \cdot t$ . Здесь  $t$  обозначает наличие плоскости отражательной симметрии (в действительности таких плоскостей также бесконечное множество, но в символике это не учитывается). Представим себе, что мы сточили где-либо на поверхности шара плоскую площадку или же нанесли на поверхность шара цветную метку. В обоих случаях мы понизили мощность порядка симметрии (в первом случае — геометрической, во втором — цветной) до  $\infty \cdot t$  (из бесконечного множества осей поворотной симмет-

рии исходного шара теперь осталась лишь одна ось, проходящая через центр сточенной грани или же через особую точку). Сточим еще одну грань или нанесем на поверхность еще одну цветную точку. Этим мы низведем порядок поворотной симметрии тела до  $1 \cdot t$  (теперь данное тело совмещается само с собой лишь при повороте на  $360^\circ$ , как вообще любое тело), но сохраним единственную плоскость отражения (проходящую через центр тела и центры обеих сточенных граней или же обе особые точки). Группа симметрии такого тела выражается символом  $1 \cdot t$ . Наконец, сточив третью грань (нанеся третью цветную метку), мы окончательно диссимметризуем тело, лишив его и единственной плоскости отражения. Символ порядка симметрии такого тела  $1$ .

Тела, не обладающие отражательной симметрией, существуют в двух зеркальных модификациях — правой и левой. Такие тела называются *энантиоморфными*. Заметим, что они могут обладать поворотной симметрией.

Все сказанное выше имеет прямое отношение к процессам онтогенеза. Как мы уже говорили, теория симметрии дает точный язык для их описания. Так, изменения, происходящие в яйцеклетке в период оогенеза и оплодотворения, могут быть описаны как ряд последовательных шагов диссимметризации. Яйцеклетка до установления стабильной полярной оси может рассматриваться (по крайней мере в «цветном» смысле, т.е. в отношении своей внутренней структуры) как шар с симметрией  $\infty/\infty \cdot t$ . Поляризация яйцеклетки (выделение полярной оси) соответствует ее диссимметризации до порядка симметрии  $\infty \cdot t$ , а ее сагитализация (нередко совпадающая, как мы видели, с оплодотворением) — диссимметризации до  $1 \cdot t$ . Симметричные термины очень удобны также для описания различных типов дробления. Так, радиальное дробление характеризуется наличием как поворотной симметрии (порядок которой равен числу бластомеров в горизонтальном ярусе), так и отражательной, а спиральное дробление (являющееся, как мы теперь понимаем, энантиоморфным) — только поворотной симметрии. Для описания более поздних процессов онтогенеза наиболее удобной оказывается трансляционная симметрия. Так, расчленение исходно однородной осевой мезодермы на сомиты или переднего отдела нервной трубки на мозговые пузырьки есть понижение мощности трансляционной симметрии данной эмбриональной закладки.

Хотя в ходе онтогенеза наблюдается как диссимметризация, так и симметризация (примеры последней — увеличение порядка поворотной симметрии в раннем дроблении, например при

переходе от двух к восьми–шестнадцати бластомерам, или же появление утраченной ранее радиальной симметрии при метаморфозе личинок иглокожих), все же ведущую роль в онтогенезе играет последовательная диссимметризация. То, что мы до сих пор нестрого, интуитивно обозначали как усложнение организации, в значительной мере есть именно диссимметризация.

Однако в категорию процессов усложнения организации входит еще одна группа явлений, которую удобно описывать в терминах топологии. Речь идет о появлении особых топологических точек, или о нарушениях гомеоморфизма.

*Гомеоморфными телами* в топологии называют такие, которые хотя и различаются по своей геометрии, но могут быть переведены одно в другое путем плавных деформаций без разрывов и склеек. Соответственно нарушения гомеоморфизма — это появление новых разрывов и склеек. Из этого определения ясно, что, например, переход от бластулы к поздней гастрале представляет собой гомеоморфный процесс, а такие события, как установление контакта между передним концом архентерона и стенкой зародыша, прорыв ротового отверстия, расчленение мезодермы на сомиты, отшнуровка хрусталиковой плакаты от эктодермы и другие, подобные им, являются нарушениями гомеоморфизма.

Теперь можно дать достаточно общее и точное определение процессам самоусложнения в развивающихся организмах: это процессы самопроизвольной диссимметризации и нарушений гомеоморфизма в ходе развития. Как такие процессы становятся возможными? Какие условия, существующие в живых системах, обеспечивают их протекание?

### Общие условия упорядоченного самоусложнения: нелинейность, иерархичность, параметрическое управление

Любой природный процесс, в том числе и любой процесс онтогенетического развития, может быть в принципе описан дифференциальным уравнением, устанавливающим зависимость между мгновенной скоростью процесса и некоторыми переменными. Последние могут быть результатами того же самого процесса, чья скорость записана в левой части уравнения (например, концентрациями реагентов той же самой химической реакции). В таком случае мы получим дифференциальное уравнение с одной переменной вида

$$\dot{x} = f(x^n, x^{n-1}, \dots, x),$$

описывающее петлю обратной связи. Обратная связь может быть положительной (с ростом  $x$  растет и  $\dot{x}$ ), отрицательной ( $x$  растет,  $\dot{x}$  падает) или же знак ее может меняться по ходу процесса. Последнее возможно лишь в нелинейных уравнениях, т.е. когда хотя бы у одного члена правой части уравнения показатель степени больше 1. Таким образом, нелинейные дифференциальные уравнения описывают обратные связи, переменные по знаку, а также более сильные (по сравнению с линейными случаями).

Познакомимся теперь с тем, как возникают и регулируются элементы самоорганизации на примере нелинейных дифференциальных уравнений сначала с одной, а затем с двумя переменными.

**Уравнения с одной переменной.** Покажем, что линейное дифференциальное уравнение вида

$$\dot{x} = kx - k_1x^3 \quad (k_1 > 0) \quad (1)$$

описывает процесс самоусложнения. Для этого построим график корней этого уравнения (т.е. значений, соответствующих  $\dot{x} = 0$ ) в координатах  $k, x$  (рис. 105). Графики такого типа называют *фазовыми диаграммами*, они выражают *потенциальный рельеф* системы. Смысл последнего выражения будет ясен позже.

Путем несложных вычислений убеждаемся, что при  $k < 0$  уравнение (1) имеет лишь один действительный корень  $x = 0$ , а при  $k > 0$  к нему добавляются еще два действительных корня  $x_{2,3} = \pm\sqrt{k/k_1}$ . Исследуем теперь, какие из этих корней устойчивы, а какие нет. Как подробно излагается в курсах теории дифференциальных уравнений, устойчивыми называются те точки или области, к которым стягиваются траектории движения переменных из некоторого окружения, а неустойчивыми те, из которых эти траектории расходятся (простейший пример: шарик в лунке устойчив, шарик на выпуклости неустойчив). Нетрудно получить из уравнения (1), что при  $k < 0$ , если  $x > 0$ , то  $\dot{x} < 0$ , а если  $x < 0$ , то  $\dot{x} > 0$ . Это значит, что в левой полуплоскости все траектории движения переменной  $x$ , независимо от ее начальных значений, направлены к  $x = 0$ . Следовательно, в данной области этот корень устойчив:

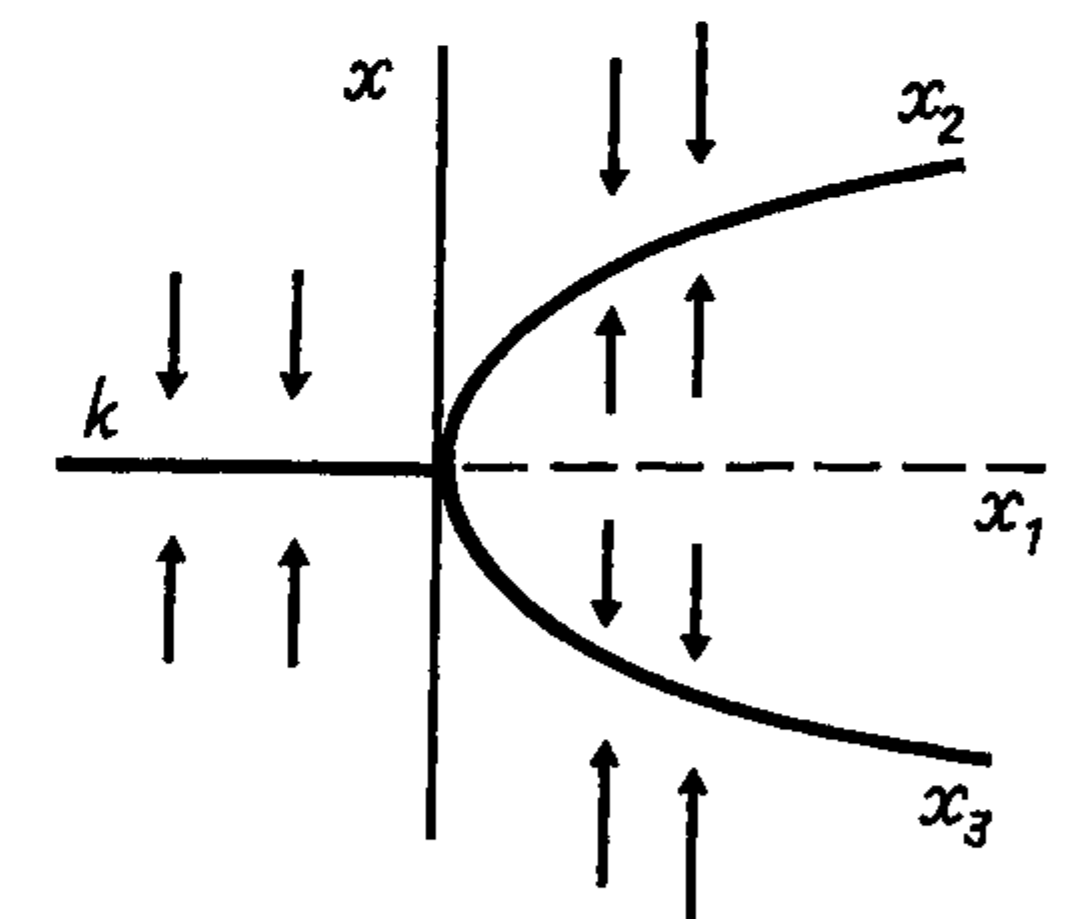


Рис. 105. График уравнения (1). Жирные линии — устойчивые решения, пунктир — неустойчивое решение. Стрелки показывают направления изменений динамической переменной  $x$



система имеет одно устойчивое состояние. Проведя аналогичное исследование для области  $k > 0$ , видим, что здесь от  $x_1 = 0$  траектории движения переменной  $x$ , напротив, расходятся, но зато траектории той же переменной для всех  $x > 0$  сходятся к  $x_2$ , а траектории от всех  $x < 0$  — к  $x_3$ .

Таким образом, при  $k > 0$  корень  $x = 0$  становится неустойчивым, но появляются два других устойчивых корня (состояния) системы. Возрастание числа устойчивых состояний и означает, что произошло усложнение структуры системы. Данный пример усложнения можно рассматривать в качестве схемы многих онтогенетических процессов, например — дифференцировки некоторого клона однородных клеток в двух различных направлениях. Можно его рассматривать и как схему развернутого в пространстве морфогенетического процесса. В таком случае он будет иллюстрировать пространственное расчленение исходно однородной клеточной массы на два отдела. В обоих случаях система из однородной становится неоднородной и порядок ее симметрии понижается; она самоусложняется.

Что может нам дать данный пример для понимания механизмов и принципов самоусложнения? Для ответа на этот вопрос рассмотрим переменные системы с точки зрения относительных скоростей их изменений. В нашей системе имеются три переменные, которые существенно (как говорят, на порядок) различаются по скоростям своих изменений. Самая быстрая из переменных —  $x$ , изменяющаяся со скоростью  $\dot{x}$  (обозначена стрелками на рис. 105). Эта переменная называется *динамической*. По крайней мере на порядок медленнее изменяются переменные  $k$  и  $k_1$ . Они называются *параметрами*. При этом параметр  $k_1$  в рамках нашей задачи вообще не меняется (остаётся постоянным), а изменения параметра  $k$  должны быть столь медленными по сравнению с изменениями переменной  $x$ , что последняя должна достигать устойчивого состояния при практически неизменном  $k$ . Усложнение системы, т.е. переход от одного к двум новым устойчивым состояниям, решающим образом зависит, как видно из рис. 105, от значения второго параметра  $k$ . Именно его изменение — переход через 0 из отрицательной в положительную область — приводит, как говорят, к бифуркации исходного единственного устойчивого состояния на два новых. А какое из последних будет системой «выбрано», зависит, как мы видим, от знака динамических переменных: все положительные переменные стягиваются к верхнему устойчивому состоянию ( $x_2$ ), а отрицательные переменные — к нижнему состоянию ( $x_3$ ).

Обобщить сказанное можно следующим образом. Состояние системы зависит от двух типов управления: параметрического (через изменения параметров) и динамического (через изменения динамических переменных). Именно и только параметрическое управление задает набор устойчивых состояний системы, или, как еще говорят, ее потенциальный рельеф. Оно, таким образом, является решающим фактором самоусложнения системы. Но результат этого управления может быть (как в нашем примере) неоднозначным: при  $k > 0$  равновозможны два разных устойчивых состояния. В таком случае выбор между ними определяется знаком динамических переменных, т.е. фактором динамического управления. Подчеркнем, что это управление является сильно вырожденным: все множество положительных и все множество отрицательных значений  $x$  стягиваются порознь лишь к одному устойчивому состоянию. Иными словами, для достижения точного окончательного результата динамическое управление не «обязано» быть точным. В биологии в этих случаях обычно говорят о пороговых эффектах. Мы еще вернемся к обсуждению этого важного вопроса.

Прежде чем перейти к обсуждению биологического смысла параметрического и динамического уравнения, рассмотрим еще одно нелинейное дифференциальное уравнение 3-й степени, отличающееся от (1) наличием квадратичного члена:

$$\dot{x} = \alpha x - \beta x^2 - \gamma x^3. \quad (2)$$

Диаграмма его корней в координатах  $\alpha, x$  представлена на рис. 106. (Читатель может сам ее построить, исследуя уравнение (2) способом, аналогичным использованному для уравнения (1).) Ее существенное отличие от аналогичной диаграммы для уравнения (1) состоит в том, что если изменять значение параметра  $\alpha$  от  $+\infty$  до 0, то имеется такая область  $\beta^2/4\gamma > \alpha > 0$ , где состояние  $x_1 = 0$  еще сохраняет устойчивость, но уже появляется новое устойчивое состояние  $x_3$ , отделенное от  $x_1$  как бы «горным хребтом» — неустойчивым состоянием  $x_2$ , которое обозначено на рис. 107 пунктиром. Это позволяет ввести весьма полезные для

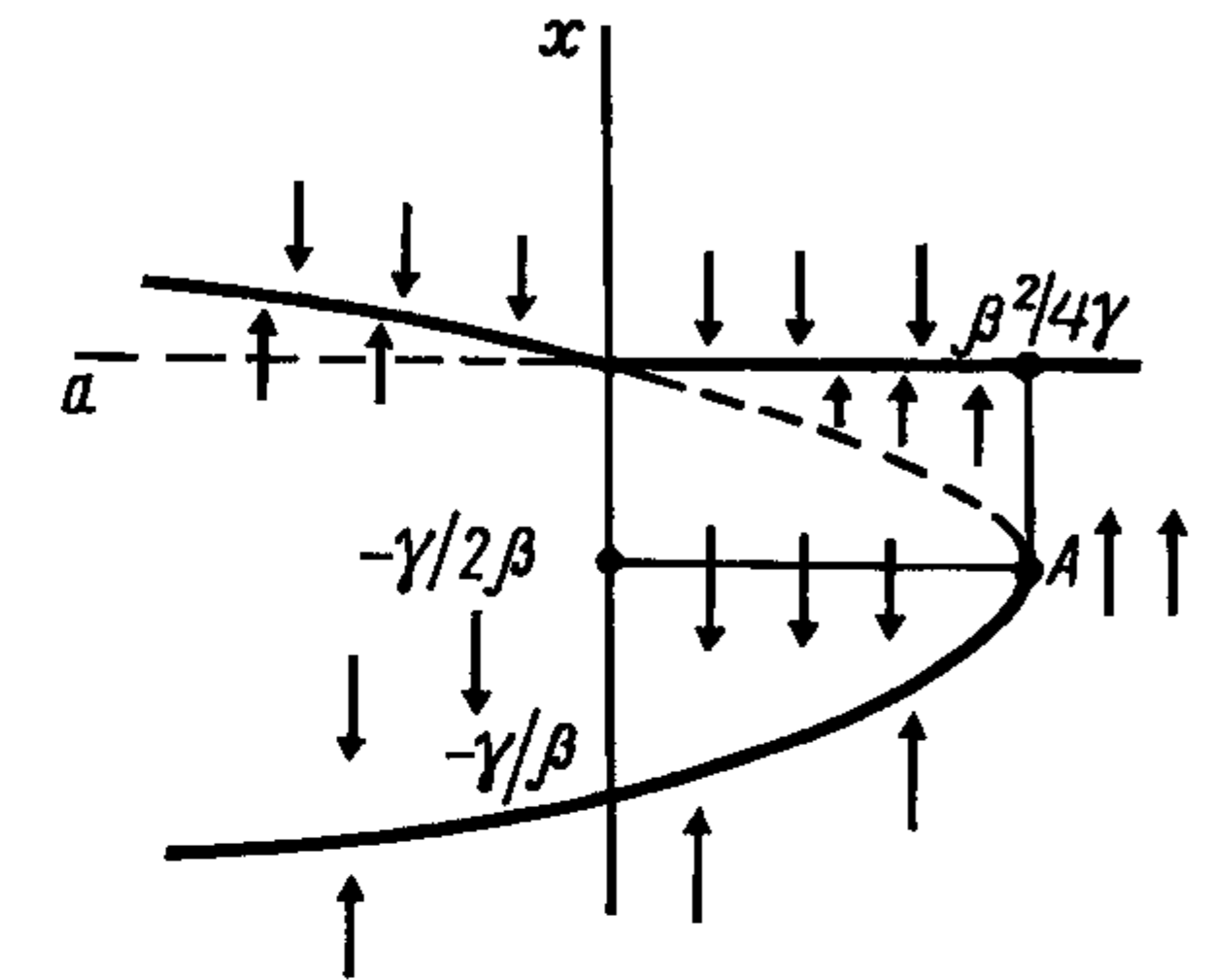


Рис. 106. График уравнения (2).  
Обозначения аналогичны рис. 105

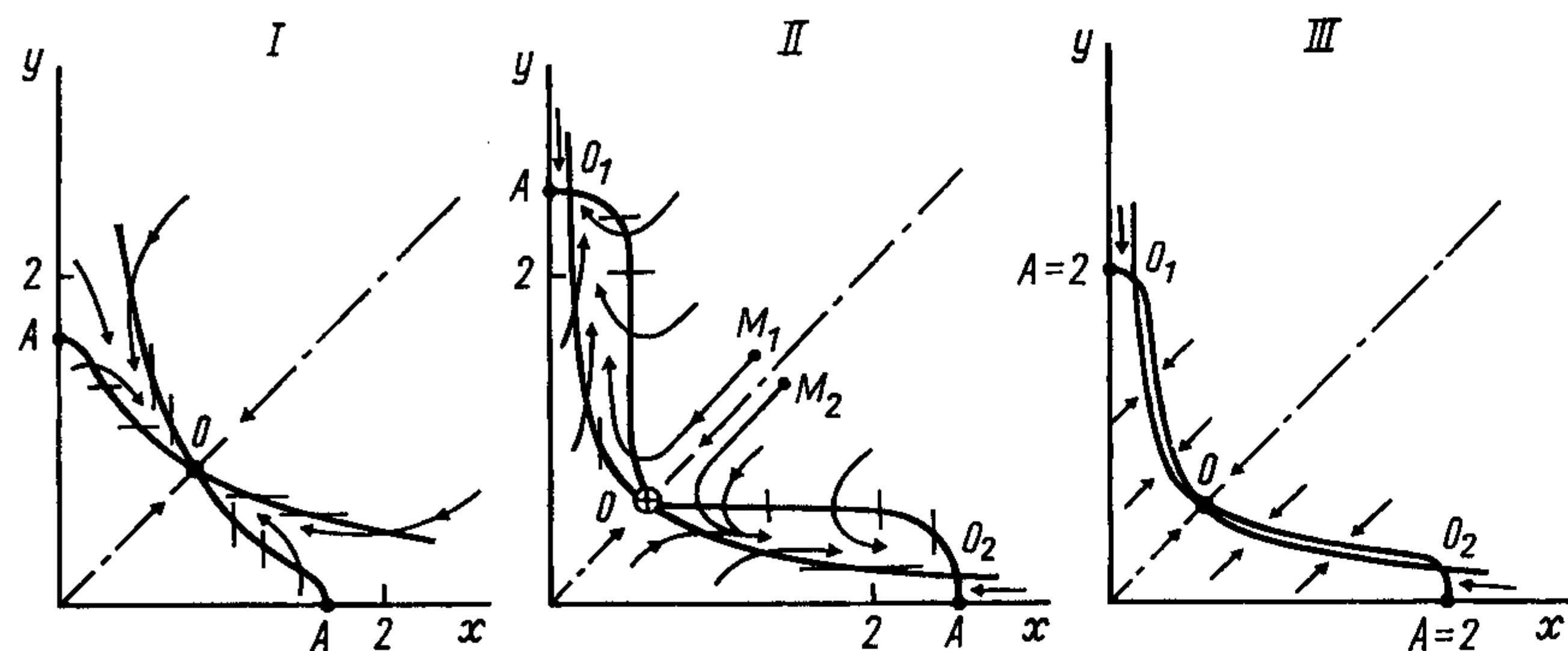


Рис. 107. Фазовые диаграммы триггерной модели при различных значениях параметра  $A$ .

Объяснение в тексте

биологии развития понятия *метастабильности* и *бассейна устойчивости* данного состояния. В области  $\beta^2/4\gamma > \alpha > 0$  оба устойчивых состояния  $x_1$  и  $x_3$  метастабильны, т.е. необходимо и достаточно некоторого динамического возмущения, чтобы преодолеть «горный хребет» и перейти от одного состояния к другому. Видно также, что при движении справа вдоль горизонтальной оси к  $\alpha = 0$  бассейн притяжения устойчивого состояния  $x_1$  уменьшается до нуля, а бассейн притяжения  $x_3$ , напротив, увеличивается. В области  $\alpha < 0$  состояние  $x = 0$  вообще утрачивает устойчивость, и перед системой возникает выбор: либо «соскочить» на  $x_3$ , либо плавно перейти на устойчивое состояние при  $x > 0$ . Подобные выборы между дискретными и плавными переходами к новым устойчивым состояниям также встречаются в ходе развития. Однако проведенный выше анализ дифференциальных уравнений с одной переменной еще не дает полного представления о возможностях применения теории самоорганизации к процессам онтогенеза. Для этого необходимо обратиться к дифференциальным уравнениям с двумя переменными.

**Уравнения с двумя переменными.** В общей форме они имеют вид

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \Phi_1(x, y), \\ \dot{y} &= \Phi_2(x, y).\end{aligned}$$

Интересующее нас решение таких уравнений имеет вид векторного поля: каждой точке пространства  $x, y$  (фазового пространства) должна соответствовать определенная векторная сумма обоих производных левых частей уравнений. Векторные суммы

будут определять *фазовые траектории* переменных, т.е. направления, в которых они в пределах фазового пространства будут перемещаться. Вместе с тем понятно, что строить векторное поле «от точки к точке» фазового пространства совершенно нереально. Предварительно это пространство надо разметить на области, где каждая из производных имеет определенный знак: «+» или «-». Для большинства случаев такая разметка уже и является окончательным решением, поскольку исследователей (особенно применительно к биологическим проблемам) интересуют не абсолютные величины фазовых траекторий, а лишь качественная структура фазового пространства, главным элементом которой являются те линии и точки, где каждая из производных изменяет свой знак. Чтобы провести такое исследование, используют метод так называемых *нуль-изоклин*: приравнивают к нулю левые части уравнений, после чего их решают обычным алгебраическим путем и в плоскости  $x, y$  строят графики, выражающие зависимости  $x$  от  $y$ . Такой график, полученный из первого уравнения, соответствует так называемой *изоклине вертикалей*, которую фазовые траектории (векторы движения, определяемые из дифференциальных уравнений) пересекают по вертикали (поскольку:  $\dot{x} = 0$ ), а график, полученный из второго уравнения, — *изоклине горизонталей*, которую фазовые траектории пересекают по горизонталям (поскольку на ней  $\dot{y} = 0$ ). Аналогичными качественными методами определяют примерное (с точностью до  $45^\circ$ ) направление фазовых траекторий в различных разгороженных изоклинами областях фазового пространства (т.е. плоскости  $x, y$ ). Более подробно эти методы описаны Г.О. Ризниченко (2000) и Л.В. Белоусовым (1987) (см. литературу в конце главы).

Рассмотрим фазовые диаграммы двух различных систем дифференциальных уравнений второго порядка, которые имеют наиболее близкое отношение к процессам онтогенеза. Первая система описывает *триггерную модель*, или модель конкурентной ингибиции (коррепрессии) двух процессов. В частности, она может описывать взаимную репрессию двух генов через посредство их продуктов («-, -» взаимодействие):

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \frac{A}{1+y^2} - x; \\ \dot{y} &= \frac{A}{1+x^2} - y.\end{aligned}\quad (3)$$

Здесь первые члены правой части как раз и описывают конкурентную ингибицию, а вторые — автономный отток или



разложение продуктов активности каждого гена. Исследование этой системы уравнений приводит к очень интересным для биологии выводам: оказывается, что поведение переменных решающим образом зависит от величины параметра  $A$ , который может рассматриваться как мера неспецифической интенсивности метаболизма (неспецифической потому, что он в равной мере представлен в обоих уравнениях, описывающих два разных специфических синтеза). Если  $A$  меньше некоторой величины (равной в данном случае 2), то все фазовые траектории стягиваются в один устойчивый узел, лежащий на биссектрисе координатного угла (рис. 107, I).

Это значит, что при относительно малых значениях параметра  $A$  в данной системе в равной мере представлены продукты обоих генов. Такая система является недифференцированной, поскольку она имеет только одно устойчивое состояние. Напротив, если  $A > 2$ , то бывший устойчивый узел преобразуется в так называемую седловидную неустойчивую точку: фазовые траектории «стекаются» к этой точке вдоль биссектрисы координатного угла, а потом «растекаются» от нее в разные стороны, стремясь к появившимся теперь двум новым симметричным устойчивым узлам  $O_1$  и  $O_2$  (рис. 107, II). Один из них соответствует интенсивному синтезу продукта  $x$  и очень малому синтезу  $y$ , другой — наоборот. Это соответствует системе, дифференцированной на два альтернативных состояния. Мы вновь убеждаемся, что качественный характер поведения системы (будет она дифференцированной или нет) определяется параметрически, т.е. абсолютной величиной неспецифического параметра  $A$ . Если же значение параметра разрешает дифференцировку, то ее исход (т.е. какое из двух альтернативных состояний осуществится) снова, как и для уравнений (1), (2), сильно вырожденным образом зависит от начального значения динамической переменной, т.е. от того, окажется ли она в верхней или нижней половине координатного угла.

Специальный интерес представляет и пограничный случай  $A = 2$ , когда обе нуль-изоклины почти сливаются между собой (рис. 107, III). В этой ситуации переменные системы должны медленно и неопределенно блуждать по слившимся отрезкам изоклинами между узлами  $O_1$  и  $O_2$ : система будет проявлять переменное поведение. Как видно из модели, именно такое поведение должно быть свойственно системам, переходящим из недифференцированного в дифференцированное состояние.

Перейдем к другой системе уравнений:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= y - kx - b, \\ \epsilon \dot{y} &= -(y^3 + ay + x), \end{aligned} \quad (4)$$

где  $\epsilon \rightarrow 0$  (малый параметр). Благодаря наличию малого параметра переменная  $y$  изменяется на порядок быстрее переменной  $x$ . Переменная  $y$  называется быстрой, а переменная  $x$  — медленной. Между этими переменными в данной системе существует «+, -» взаимодействие: с ростом  $y$  растет переменная  $x$ , но с ростом  $x$  переменная  $y$  уменьшается. Если параметр  $a$  меньше нуля, то в зависимости от расположения нуль-изоклин (т.е. в конечном счете — от значений параметров  $k$  и  $b$ ) система проявляет три следующие типа поведения.

1. Если изоклина вертикалей расположена внутри петли изоклины горизонталей, пересекаясь с последней один раз, то система описывает незатухающие устойчивые автоколебания обеих переменных (контур  $PR$ , рис. 108, А).

2. Если изоклина вертикалей пересекается с изоклиной горизонталей один раз вне петли, то система описывает *ждущее* (релаксационное) поведение, возвращаясь после любых возмущений (иногда, как из точки  $S$ , через одиночное колебание) в одну и ту же стационарную устойчивую точку  $A$  (рис. 108, Б).

3. Если изоклина вертикалей пересекается с изоклиной горизонталей три раза, то система описывает *триггерное* поведение,

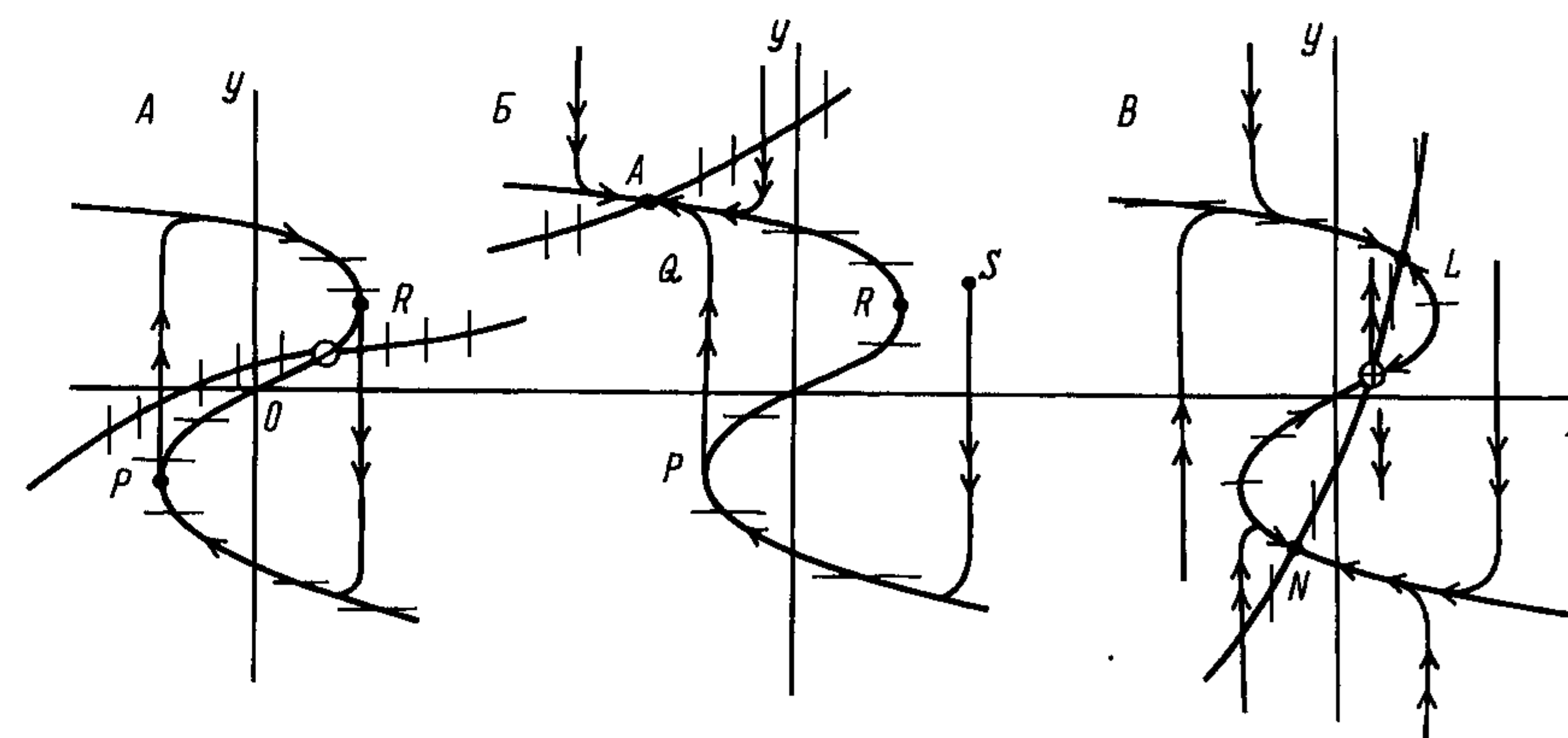


Рис. 108. Фазовые портреты автоколебательного (А), ждущего (Б) и триггерного (В) режимов.

По вертикальным осям — быстрая переменная  $y$  (быстрые движения обозначены двойными стрелками), по горизонтальным — медленная переменная  $x$  (медленные движения — одинарные стрелки)

приходя из разных областей фазового пространства в одно из двух альтернативных устойчивых состояний  $N$  и  $L$  (рис. 108, В).

Как мы уже знаем, все три режима широко представлены в развивающихся системах, причем иногда они взаимосвязаны. Лучшим примером такой взаимосвязи является развитие слизистых (акразиевых) грибов. Когда отдельные миксамебы начинают собираться вместе, чтобы образовать плодовое тело, то сначала они секретируют аттрактант (циклическую аденозинмонофосфорную кислоту — цАМФ) в ждущем режиме, т.е. в зависимости от такого же импульса извне, от соседней миксамебы. Потом они переходят к автономному, автоколебательному режиму секреции, а в плодовом теле часть клеток постоянно секретирует цАМФ, тогда как другая часть не секретирует, что соответствует триггерному поведению. Читателю предоставляется возможность подумать, как и какие параметры должны изменяться, чтобы осуществился переход от одного типа поведения к другому.

Другой яркий пример автоколебательных процессов — ростовые пульсации у гидроидных полипов, рассмотренные в гл. 10 (с. 291). Третий пример — «часы сегментации» у зародышей птиц и млекопитающих (с. 204). Известно, что на разных поперечных уровнях несегментированной мезодермы эти «часы» идут с разной скоростью. Как это можно осуществить наиболее экономичным путем, т.е. не нарушая каждый раз наиболее «тонкую» нелинейную динамику биологических процессов? Ответ на этот вопрос может дать рис. 109, А. Рассматривая его, попробуйте

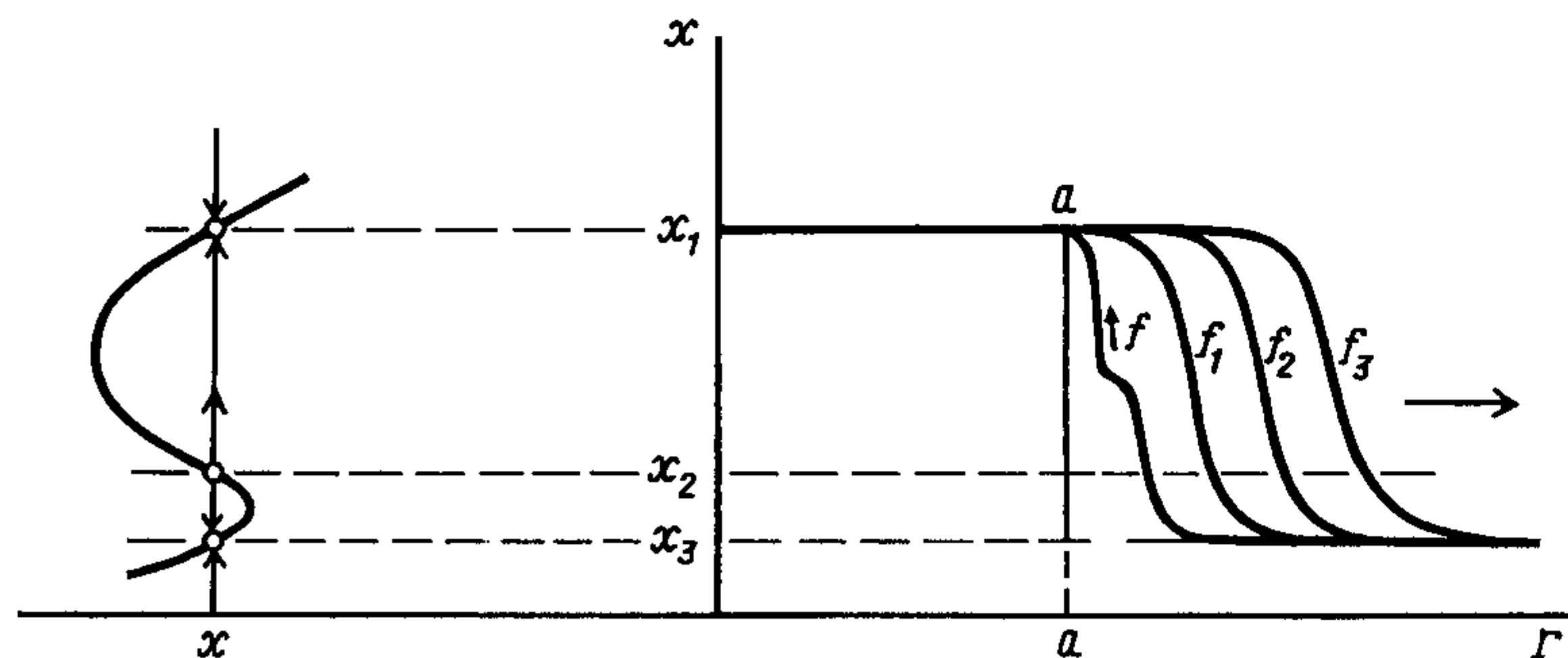


Рис. 109. Схема возникновения и движения фронта волнового перепада.

Горизонтальная ось — длина ( $r$ ) реактора, по вертикали к левой части рисунка отложена «точечная» функция состояния его среды,  $x_1$  и  $x_3$  — устойчивые состояния,  $x_2$  — разделяющее их неустойчивое состояние. Первоначально среда по всей длине реактора находится в состоянии  $x_3$ . Если у стенки ( $a$ ) возникает флуктуация состояния, переходящая через  $x_2$  (вертикальная стрелка  $f$ ), то прилегающая часть реактора переходит в состояние  $x_1$ , которое затем распространяется в виде волны на всю длину реактора ( $f_1, f_2, f_3$ ). Горизонтальная стрелка в правой части изображения показывает движение волны

определить, как будут отражаться сдвиги вверх или вниз изоклин вертикалей на скорость движения переменной по верхнему или нижнему плечу изоклины горизонталей.

Чем больше мы познаем развитие организмов — тем шире оказываются в нем представленными все три типа колебательно-го поведения.

**Стохастические колебания. Переход от порядка к хаосу.** Далеко не все колебательные процессы в организмах являются строго регулярными. Известно, что как раз у здоровых людей сердечные сокращения не строго ритмичны, а возрастание регулярности свидетельствует о патологии. Еще менее упорядочены, например, колебания интенсивности синтеза белка в различных органах и тканях и многие другие процессы. Колебания, отклоняющиеся от строго ритмичных, называются стохастическими. Они содержат в себе элементы хаоса. Последние не только совместимы с жизнью, но, как полагают, совершенно необходимы для нормального функционирования живых систем. Именно существование «на грани хаоса» позволяет организмам откликаться на достаточно малые внешние воздействия.

Хаотичность присуща не только колебательным процессам, но и морфологическим структурам, например ветвящимся мелким кровеносным сосудам, жилкам на крыльях насекомых и многим другим. Как правило, такие структуры являются *фрактальными*, т.е. себе подобными, повторяющимися примерно один и тот же узор на разных масштабах. Хаотичность и фрактальность тесно между собой связаны.

Как же может возникнуть хаос из порядка (и наоборот)? Для однозначного детерминизма, склонного искать отдельную причину для каждой новой особенности, подобные процессы непостижимы — количество «причин» было бы абсурдно большим. Между тем теория самоорганизации решает эту проблему весьма просто и красиво, предлагая несколько «сценариев» перехода от порядка к хаосу. Рассмотрим один из них. Он основан на уже известном нам логистическом уравнении роста (см. с. 288, уравнение (5)). Перепишем его в более простой форме:

$$\dot{W} = kW(1 - W)$$

и будем иметь в виду, что оно применимо не только к росту, но и к другим биологическим процессам или структурам. Исследуем, к каким устойчивым значениям будет стремиться  $W$  при разных значениях  $k$  (см. в списке литературы: Ахромеева с соавт., 1985; Ризниченко, 2000). Оказывается, что при небольших  $k$  ( $0 < k < 1$ )



$W$  стремится к нулю, при  $k$  несколько больших 1 оно стремится к некоторому постоянному, отличному от нуля значению, а при дальнейшем увеличении  $k$  будет происходить чередование сначала двух, потом 4, потом 8 и т. д. дискретных значений  $W$ . Когда в такой перебор будет вовлечено достаточно большое число значений, можно сказать, что поведение системы стало хаотическим, мало предсказуемым, а также то что система приобрела фрактальные свойства. Мы убеждаемся, что переход от порядка (детерминированного поведения) к хаосу может быть достигнут путем параметрического управления весьма простыми закономерностями, которые, на первый взгляд, не содержат в себе таких возможностей.

Другой сценарий перехода от порядка к хаосу связан с понятием так называемого «странного аттрактора». В этой системе траектория движения каждой отдельной частицы непредсказуема, но весь в целом «клубок траекторий» строго определен. Хотя данная модель родилась исходя из данных метеорологии, она прекрасно соответствует одной из основных известных нам эмбриологических закономерностей: целое точнее своих частей.

**Модели пространственно-распределенных систем с одной и двумя переменными.** Рассмотренные выше уравнения, вообще говоря, не предназначены для описания процессов, разворачивающихся в физическом пространстве. Их главная задача — отображение процессов изменения одной переменной относительно другой, причем сравниваемые величины могут быть двумя динамическими переменными одного или разных порядков малости или же динамической переменной и параметром. Подобные процессы, развернутые во времени, несомненно, отражают некоторые явления развития, но ясно, что первостепенное значение в онтогенезе имеют все же процессы создания и усложнения пространственных структур. Можно ли и к этому классу процессов применить принципы самоорганизации? Можно ли с их помощью показать, как из более простой или даже совершенно однородной морфологической организации возникают сложные упорядоченные пространственные структуры?

Такой класс моделей действительно существует. Их называют пространственно-распределенными, или просто распределенными моделями самоорганизации. Познакомимся с основными принципами их построения.

В распределенных моделях наиболее общей формы начальное состояние системы (среды) принимается совершенно однородным. С другой стороны, в них принимается, что в каждом элементе среды протекает некоторая реакция с нелинейной кинети-

кой, например описываемая уравнением (1) или (2). Иными словами, для данного класса моделей основным является понятие *активной среды с нелинейной локальной кинетикой*. Наконец, новым и принципиально важным является допущение *диффузии* или *близкодействия*: любой элемент  $A$ , сдвигаясь к одному из устойчивых состояний, увлекает в ту же сторону соседний с ним элемент  $B$ . Диффузия не обязательно должна пониматься только в химическом смысле: речь может идти и о контактной передаче любого физического фактора, например механического напряжения (упругая волна) или электрического поля. Главным во всех этих случаях является введение в уравнение так называемого диффузионного члена, включающего в себя коэффициент диффузии  $D$  и вторую производную от избранной функции по пространственной координате (для одномерных систем) или сумму вторых производных по координатам (для двух- или трехмерных систем). Смысл введения второй производной состоит в следующем: только если вторая производная рассматриваемой функции на данном участке системы не равна нулю, диффузия обеспечит передачу состояния от элемента  $A$  к элементу  $B$ .

В наиболее общем виде уравнения распределенных моделей записываются для одномерных систем (систем с одной переменной) в виде

$$\dot{x} = f(x) + D_x \partial^2 x / \partial r^2, \quad (5)$$

где  $f(x)$  — нелинейная функция;  $D_x$  — коэффициент диффузии;  $r$  — пространственная координата одномерного реактора, а для систем с двумя переменными

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f_1(x, y) + D_x \partial^2 x / \partial r^2; \\ \dot{y} &= f_2(x, y) + D_y \partial^2 y / \partial r^2. \end{aligned} \quad (6)$$

Решение уравнения (5) дает движущийся волновой перепад, постепенно переводящий систему из исходного в конечное устойчивое состояние (рис. 109). Несмотря на свою простоту, это решение представляет существенный интерес для морфогенеза. Движущийся волновой перепад лежит в основе одной из моделей морфогенеза, предложенной Б.Н. Белинцевым с соавт. (см. с. 329).

Система типа (6) была впервые предложена английским математиком А. Тьюрингом в 1952 г. и носит его имя. Модель Тьюринга имела своей целью показать, что при наличии определенного типа обратных связей между переменными и при определенных значениях параметров возможно появление упорядоченных структур

из совершенно однородного вначале состояния. Модель действительно порождает такие структуры, имеющие вид стоячих волн различного числа и конфигурации: их примеры показаны на рис. 110. Надо заметить однако, что для их порождения системе необходимо возмущать «шумовым образом», т.е. накладывать на нее возмущения всех длин волн, из которых она «отберет» и усилит лишь некоторые. Иными словами, в модели Тьюринга и других, ей подобных, *порядок возникает из шума* (или, другими словами, из случайных флуктуаций). Такое может происходить, только если система находится в термодинамически неравновесном состоянии, при непрерывной подкачке вещества и энергии. Поскольку при этом неизбежно должно происходить рассеивание тепла, структуры данного типа называют *диссипативными* (от лат. *dissipatio* — рассеивание). Теория диссипативных структур очень важна для биологии, поскольку практически все биологические структуры в той или иной степени неравновесны.

Хотя модель Тьюринга носит абстрактный характер и до сих пор не найдено таких биологических процессов, которые непосредственно подчинялись бы ее уравнениям, она весьма полезна,

поскольку описывает самые общие свойства диссипативных структур. Вот некоторые из этих свойств.

1. В пределах самоорганизующейся системы должно всегда укладываться целое число полуволн.

2. По мере уменьшения размеров системы их число скачком меняется.

3. В системах, меньших некоторой пороговой величины  $L$ , волны не возникают — такие системы сохраняют однородность.

4. При переходе через  $L$  в сторону увеличения размеров системы и наложении беспорядочного шума

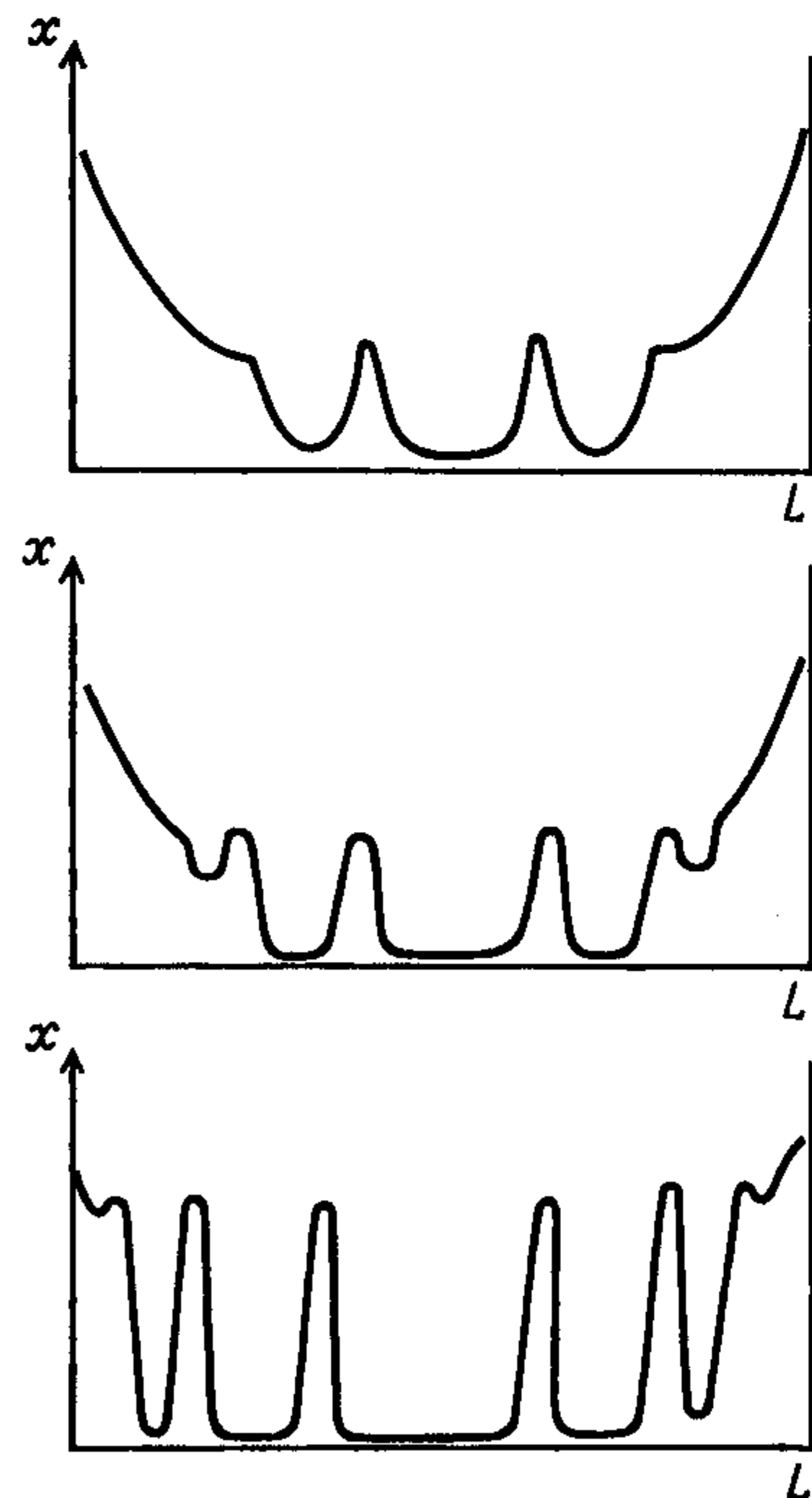


Рис. 110. Концентрационные волны, возникающие в модели Тьюринга при различных значениях параметров.

Горизонтальная ось — длина реактора, вертикальная ось — концентрация ( $x$ ) одного из реагентов

наиболее вероятной структурой будет одна полуволна, хотя при особых типах возмущений возможно возникновение двух полуволн. Одна полуволна соответствует структуре, имеющей полярность — ее концы разные. Устойчивость структур типа одной полуволны показывает что такое фундаментальное свойство организмов, как полярность, порождается не биологическими, а общеприродными закономерностями, которые и описывает теория самоорганизации. Перейдем теперь к другим, более конкретным приложениям этой теории к процессам развития.

### Биологический смысл понятий теории самоорганизации

Прежде всего в терминах теории самоорганизации раскрывается точный смысл таких фундаментальных понятий эмбриологии, как компетенция, детерминация, дифференцировка и индукция. Лучше всего это сделать на примере уравнения (2) и соответствующего ему рис. 106 (см. с. 307).

*Компетенцию* можно определить как появление в потенциальном рельефе системы более чем одного устойчивого состояния. Приобретение компетенции всегда соответствует параметрическому сдвигу. Так, на рис. 106 система переходит из некомпетентного в компетентное состояние при переходе движущегося справа налево значения параметра  $\alpha$  в область  $\alpha < \beta^2/4\gamma$ .

*Детерминация* определяется как переход из бассейна притяжения исходного состояния в бассейн притяжения конечного состояния (например, из бассейна притяжения  $x_1$  в бассейн притяжения  $x_3$ ), а дифференцировка — как полное достижение конечного состояния. Из рис. 106 видно, что и детерминация и дифференцировка требуют определенных изменений динамической переменной. Однако если они предварены сильным параметрическим сдвигом (система «сильно компетентна»), то требуемый динамический сдвиг может быть достаточно и даже сколь угодно малым (последнее соответствует потере устойчивости исходным состоянием, что наблюдается на рис. 106 при  $\alpha < 0$ ).

Наконец, фактором *индукции* имеет смысл называть любой внешний (по отношению к наблюдаемой структуре) фактор, обеспечивающий тот или иной этап движения к конечному состоянию. Индукция может быть как параметрической (индукция компетенции), так и динамической (индукция детерминации или дифференцировки). Открытие «индукции по умолчанию» (гл. 6) показывает, насколько важна параметрическая компонента.



Приведенными примерами не ограничивается роль понятий, заимствованных из теории самоорганизации, для трактовки онтогенетических процессов. Самое важное состоит в том, что теория самоорганизации позволяет понять общий характер причинных связей, господствующих в онтогенезе, а также прояснить старую и запутанную проблему отношений между геномом и процессами развития.

Начнем с анализа причинных зависимостей в онтогенезе. В гл. 6 уже приводились примеры (связанные с явлениями дришевских эмбриональных регуляций и эквифинальности), показывающие, насколько мало приложима к онтогенезу схема жестких однозначных причинных связей. Мы видели, что в некоторые моменты развития или в некоторых типах опытов одна и та же причина может породить разные следствия и, кроме того, разные причины могут приводить к одному и тому же результату. Мы уже не раз убеждались, что в ходе развития относительно малые и неспецифические причины приводят к несоизмеримо более сложным последствиям: например, весьма простой партеногенетический агент — ко всей сложнейшей цепи событий, составляющей содержание последующего развития.

С точки зрения теории самоорганизации все подобные отклонения от однозначного детерминизма естественны и неизбежны для нелинейных многоуровневых систем. Действительно, причинные воздействия в их классическом понимании мы должны теперь считать изменениями динамических переменных. Но из приведенных выше примеров видно, что при наличии устойчивого состояния (состояний) динамические переменные работают в весьма вырожденном режиме: изменяя их в очень широком диапазоне, мы приходим к одному и тому же дискретному решению (или к очень малому их числу). Именно это соответствует феномену эквифинальности. С другой стороны, поблизости от точек потери устойчивости одного из решений даже весьма малые (флуктуационные) сдвиги динамических переменных могут приводить к резко различным результатам. Это мы обозначаем как неоднозначность причинных связей или же как спонтанную диссимметризацию.

Итак, мы убеждаемся, что упорядоченный ход онтогенеза не может основываться на системе жестких однозначных причинных связей. Как же описать альтернативный ей способ управления онтогенезом, основанный на принципах самоорганизации? Одним из первых набросков такого описания была концепция

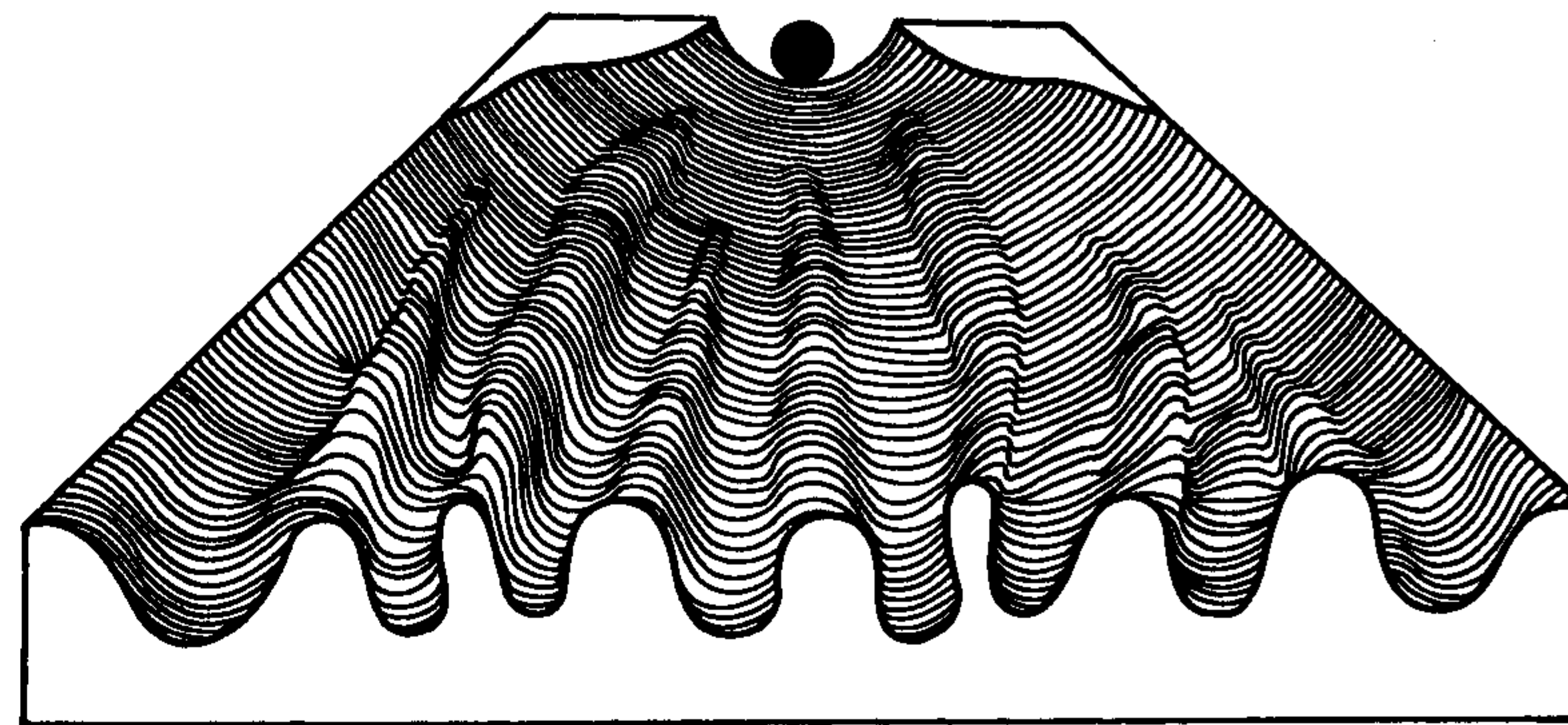


Рис. 111. «Эпигенетический ландшафт» (по Р. Рэффу, Т. Кофмену, 1986).

Шарик на вершине изображает эмбриональную клетку, а долины под ним — различные пути развития, по которым она может пойти

«эпигенетического ландшафта», введенная английским эмбриологом К. Уоддингтоном в 40–50-х гг. XX в. По сути дела, эпигенетический ландшафт — то же, что и потенциальный рельеф системы.

Согласно концепции Уоддингтона, онтогенез, а точнее, пространство онтогенетических возможностей аллегорически изображается в виде горной страны, изборозженной расходящимися долинами и разгораживающими их хребтами (рис. 111). Долины символизируют устойчивые пути развития (Уоддингтон называет их *креодами*, от греческого слова, обозначающего путь), хребты — неустойчивые переходные состояния, а развилки при входе в долины — моменты выбора между альтернативными путями развития. В периоды движения по долинам (периоды креодичности, или канализованности) развитие обладает существенной эквифинальностью по отношению к причинным воздействиям (сдвигам динамических переменных), тогда как на гребнях хребтов и в областях развилки весьма малые сдвиги динамических переменных могут приводить к полной перестройке хода развития. Области развилки названы Уоддингтоном эпигенетическими кризами, а П.Г. Светловым — критическими периодами развития. В это время зародыш особенно чувствителен к различным воздействиям, хотя далеко не ко всем без исключения.

Дополнительно к сказанному выше, концепция эпигенетического ландшафта согласуется со следующими фундаментальными свойствами онтогенеза.

1. Онтогенез может быть представлен как серия последовательных двоичных выборов между дискретными вариантами

развития (рис. 112). В этом смысле можно говорить о бифуркационной структуре онтогенеза.

2. Воздействия самой разной природы, в том числе простое снятие запретов, переключают ход развития на одни и те же «стандартные» пути. Мы уже сталкивались с этим при рассмотрении таких явлений, как активация яйцеклетки и первичная эмбриональная индукция. Особенно подробно явления этого рода изучены на примере развития насекомых. Один и тот же набор изменений хода развития (например, превращение имагинального диска ноги в антенну) может быть получен как в результате гомеозисной мутации, так и в результате трансдетерминации (см. гл. 9), а также воздействий внешних факторов. Все это показывает, что «пространство онтогенетических возможностей» действительно содержит ограниченный набор строго определенных, дискретных вариантов развития.

Несмотря на эти важные соответствия с ходом реального онтогенеза, концепция эпигенетического ландшафта все же слишком абстрактна и бедна, чтобы отобразить основные звенья и принципы самоорганизации развития. Следующий шаг, который

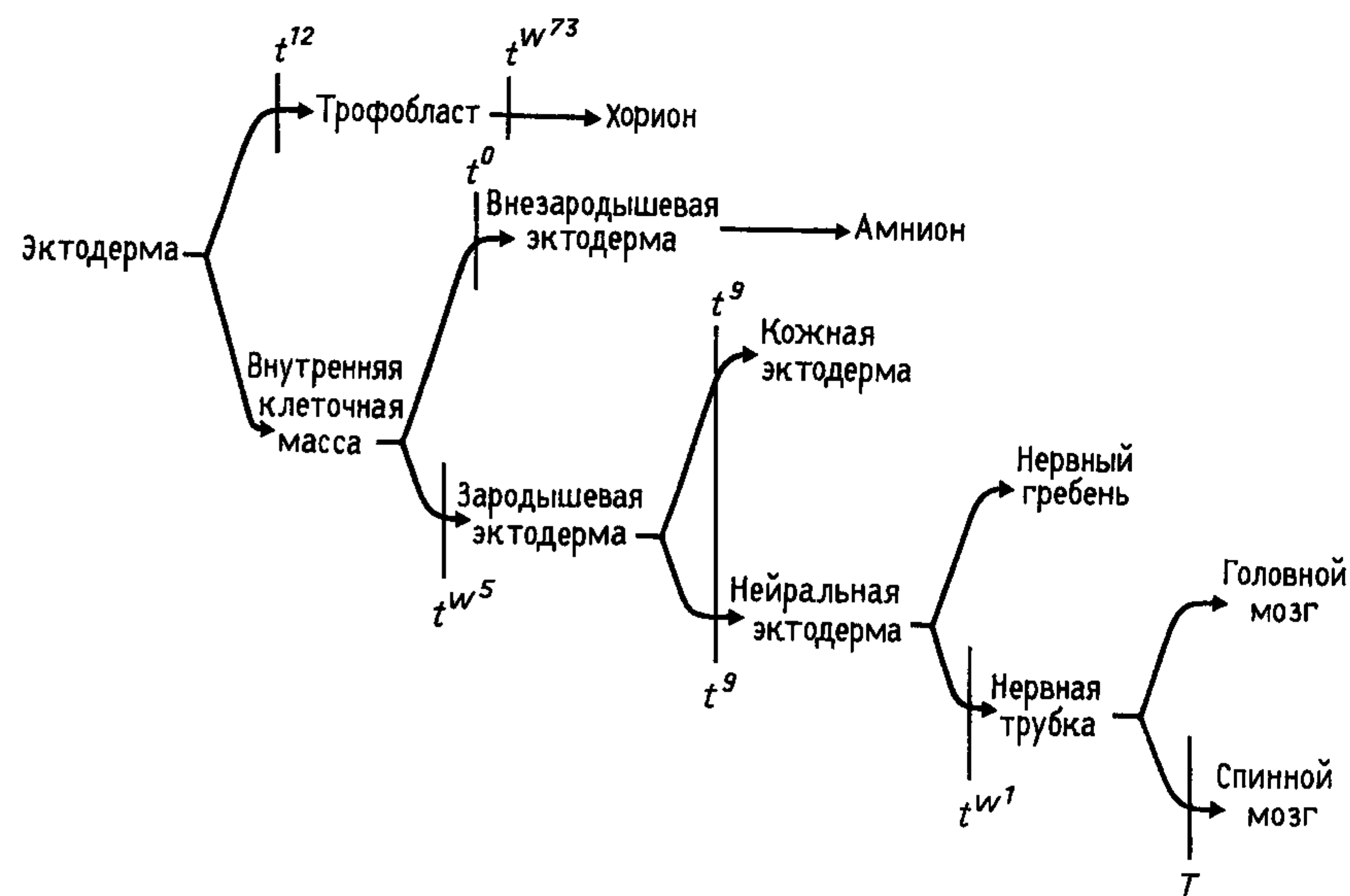


Рис. 112. Цепь последовательных бифуркаций в раннем развитии млекопитающих (по Р. Рэффу, Т. Кофмену, 1986).

Указаны аллели генетического локуса Т, блокирующие соответствующие переходы.  
Объяснение в тексте

нужно сделать, — это получить представления об основных уровнях онтогенетических переменных и характере их взаимодействий. Это необходимо и для правильного понимания того, как гены могут влиять на онтогенез.

**Уровни онтогенетических переменных.** Как уже говорилось выше, любая самоорганизующаяся система должна обладать иерархией переменных с различными характерными временами. Существует ли подобная иерархия в онтогенезе? Имеющиеся данные позволяют ответить на этот вопрос положительно. Прежде всего обратим внимание на весьма малые (по сравнению со временем онтогенеза в целом) значения времени для переменных, которые отражают преобразования элементов цитоскелета и плазматической мембраны клетки: сборку — разборку микрофиламент и микротрубочек, латеральные движения компонентов плазматической мембраны, экзоэндоцитоз и др. Время их протекания составляет от нескольких до десятков секунд. Именно эти процессы надо считать универсальными динамическими переменными онтогенеза.

На несколько порядков больше характерные времена довольно разнородной группы процессов, которые мы назовем *эпигенетическими переменными*. Сюда относятся всевозможные химические, физические и иные переменные, вызывающие активацию генов, эмбриональную индукцию, гормональные перестройки хода развития, установление и изменение определенных полей механических натяжений (см. гл. 4, 6). Время протекания этих процессов колеблется от нескольких часов (время индукционного воздействия, существования определенного поля натяжений) до многих лет и десятков лет (например, поддержание определенного гормонального фона в постэмбриональном периоде жизни). Однако во всех случаях эти значения меньше времени жизненного цикла особи.

Существуют ли в организме еще более медленные переменные, для которых характерно время, превышающее время жизненного цикла? Такая переменная действительно существует: это структура генома. Ее характерное время — величина, обратная частоте мутирования (т.е. перестройка структуры генома). Установлено, например, что у дрозофилы одна мутация приходится в среднем на 10<sup>5</sup> поколений. Если умножить эту величину на длительность жизненного цикла дрозофилы (примерно одна неделя, т.е. 10<sup>5</sup> с), то получится примерная и, вероятно, нижняя оценка характерного времени константности генома — порядка 10<sup>10</sup> с.



Изложенное позволяет сделать очень важный вывод — действие генома (совокупности генов) на развитие организма должно быть в своей основе параметрическим. Такое заключение снимает многие вопросы, казавшиеся непонятными. Главный из них: почему, несмотря на то что почти все соматические клетки обладают одним и тем же набором генов, в ходе развития зародыш дифференцируется, т.е. возникают закономерные различия между его частями? Теперь мы знаем (хотя бы на примере модели Тьюринга), что самоорганизующиеся системы, даже если они стартуют от совершенно однородного состояния и обладают пространственно-однородными параметрами, могут приобретать в зависимости от значения последних закономерные неоднородности.

Отсюда следует и важный методологический вывод. Понятно, что зная величины параметров, но не зная вида уравнения (или хотя бы системы обратных связей), в которые они включены, фактически ничего нельзя сказать о поведении системы, обладающей этими параметрами. Примерно в таком же положении оказывается исследователь, знающий все о генах, но не знающий тех уравнений, или систем обратных связей, на которых основано развитие организмов. Рассмотрим, что сегодня известно об этих аспектах развития.

### Модели морфогенетических процессов

Одним из основных методов исследования обратных связей между процессами в развивающемся зародыше является построение моделей морфогенетических процессов, которые должны не только достаточно близко соответствовать реально протекающим морфогенезам, но и давать предсказания, хотя бы качественные, о дальнейшем их ходе как в нормальных, так и в экспериментально измененных условиях. Созданные к настоящему времени модели можно условно разделить на две категории: химико-кинетические и механические. Из числа первых наиболее известно обширное семейство моделей, предложенных немецкими учеными А. Гирером и Х. Мейнхардтом. Эти модели имеют сходство с моделью Тьюринга. Авторы также исходили из гипотезы, что каждая морфологическая структура организма возникает на основе ранее появившегося концентрационного максимума вещества (морфогена), которое считается специфическим предшественником этой структуры.

Авторы постулируют наличие двух морфогенов: *активатора* и *ингибитора*  $h$ . Их кинетика описывается уравнениями

$$\partial a / \partial t = \rho + C \frac{a^2}{h} - \mu a + D_a \frac{\partial^2 a}{\partial r^2}, \quad (1)$$

$$\partial h / \partial t = B a^2 - \sigma h + D_h \frac{\partial^2 h}{\partial r^2}. \quad (2)$$

Здесь  $\rho$  выражает постоянную (базовую) составляющую скорости синтеза активатора;  $C \frac{a^2}{h}$  — нелинейный член, описывающий квадратичный автокатализ того же морфогена, а член  $\mu a$  — его спонтанный распад. Последние члены обоих уравнений выражают диффузию по пространству организма (имеющего лишь одно существенное измерение) соответственно активатора и ингибитора. Для работы модели принципиально допущение, что коэффициент диффузии ингибитора значительно больше коэффициента диффузии активатора.

Кинетика ингибитора описывается проще: принимается, что он катализируется активатором согласно реакции 2-го порядка (член  $B a^2$ ), спонтанно распадается (член  $\sigma h$ ) и, как уже говорилось, относительно быстро диффундирует по системе.

Исходные условия для модели — либо плавное градиентное распределение активатора, либо его равномерное распределение вдоль организма. В последнем случае необходима хотя бы одна локальная флуктуация концентрации активатора. В обоих случаях в области даже незначительного превышения концентрации активатора над окружением эта концентрация и далее будет расти быстрее, чем в других точках. В этом же месте начнет расти и концентрация ингибитора, поскольку он также катализируется активатором. Однако в силу постулируемой более быстрой диффузии ингибитора по системе пик его концентрации начнет «расплываться» и создавать на некотором протяжении «облако запрета», где концентрация активатора подняться не может (знаменатель  $h$  во втором члене правой части 1-го уравнения). Лишь на краю этого облака, где концентрация активатора вновь начнет расти, и возникает следующий его пик, за которым последует второе ингибиторное облако запрета, и т.д. (рис. 113).

Таким образом, модель Гирера–Мейнхардта имитирует образование серии раздвинутых в пространстве «концентрационных структур», исходя из начального плавного градиента или вовсе

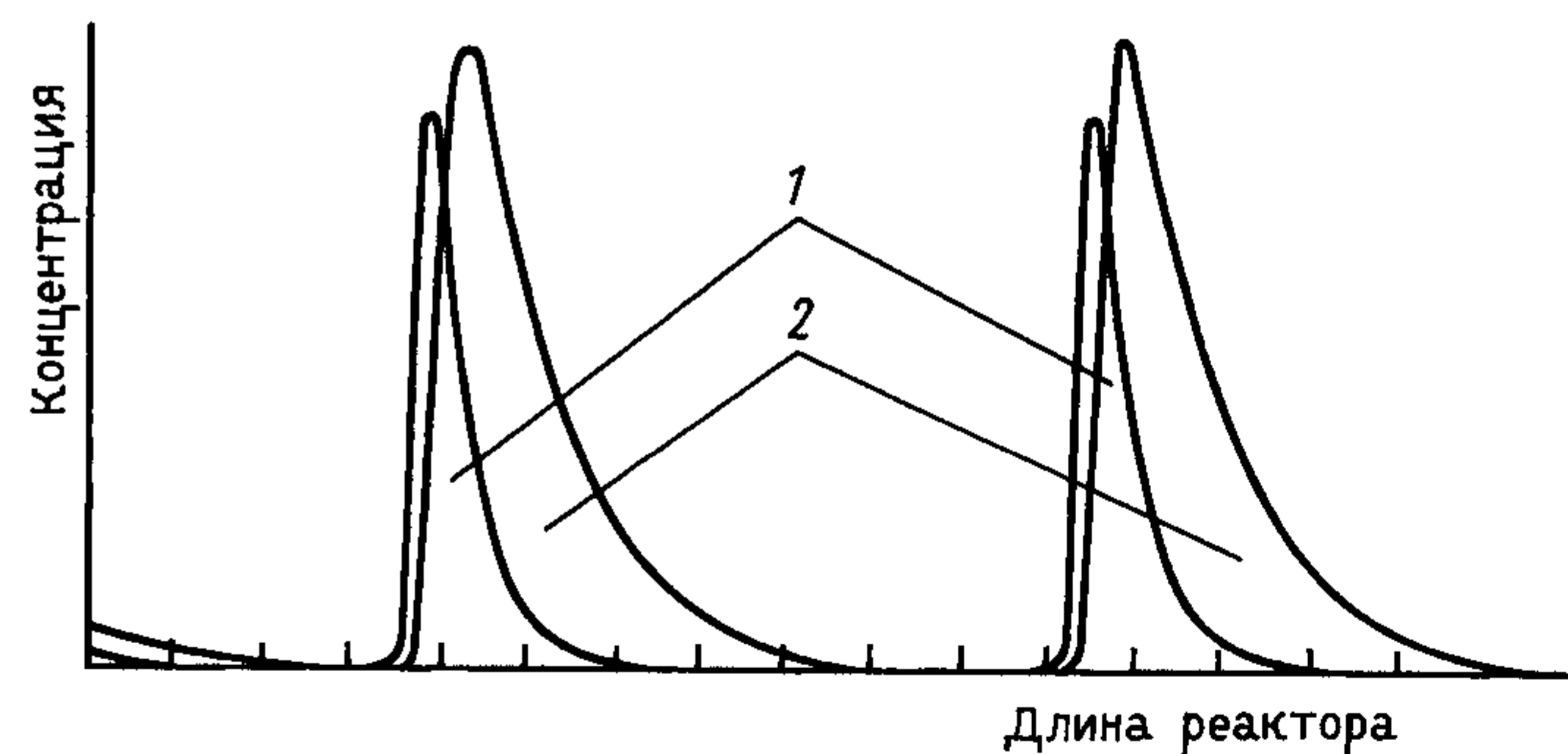


Рис. 113. Распределение активатора и ингибитора вдоль оси реактора согласно модели Гирера–Мейнхардта (по Н. Meinhardt, 1982).

1 — активатор; 2 — ингибитор

однородного состояния. Налицо истинная самоорганизация, самоусложнение системы. В какой мере, однако, такой способ отражает реально действующие биологические механизмы?

Наиболее вероятно полагать, что механизмы, подобные вложенному в данную модель, имеют отношение к наиболее грубым, макроскопическим типам морфологического расчленения, например к расположению почек гидроидных полипов на столоне или листьях на стебле растения (рис. 114). Но если переходить к более тонким процессам, то основной исходный постулат модели — соответствие каждой морфологической структуре пред-

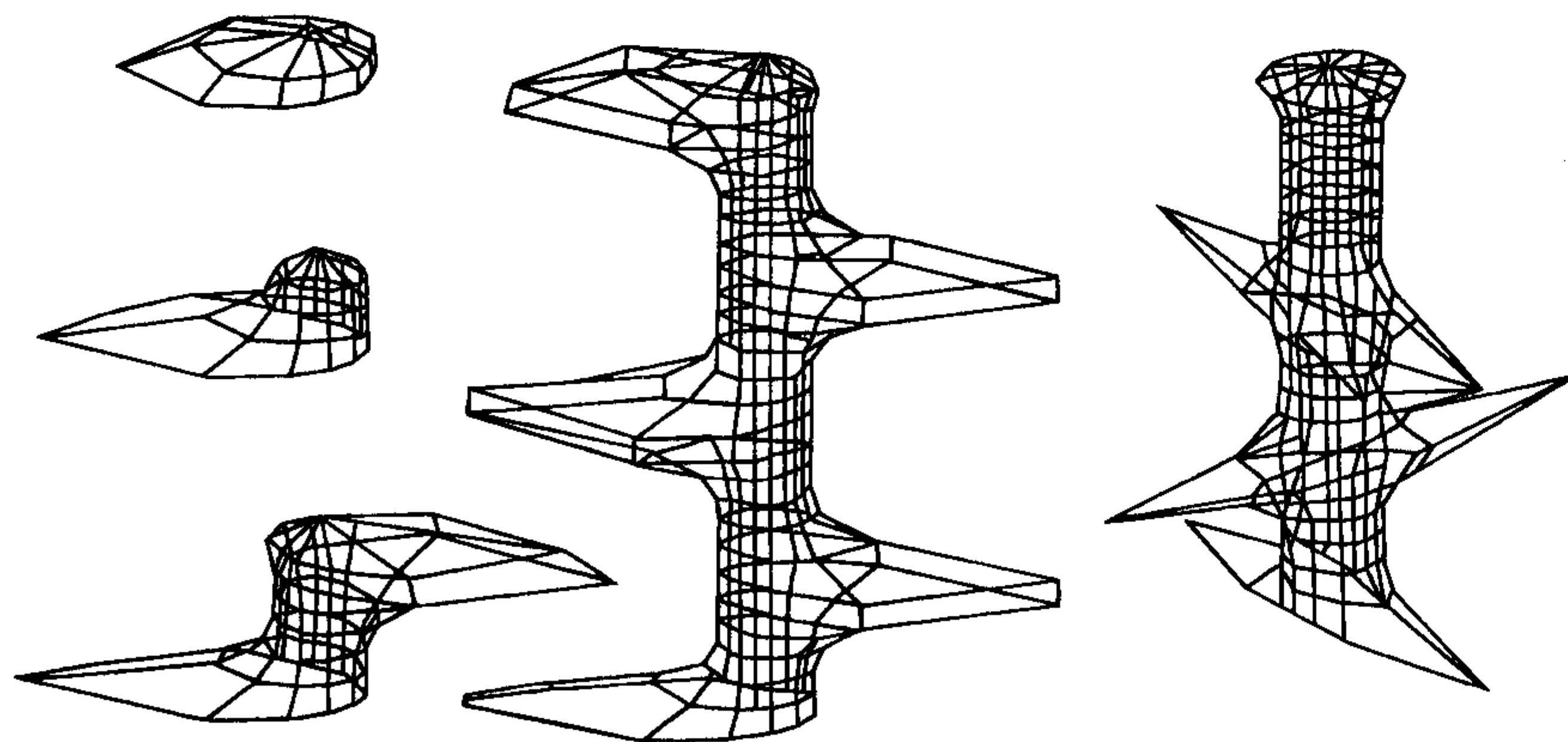


Рис. 114. Последовательные этапы закладки листьев согласно модели Гирера–Мейнхардта (по Н. Meinhardt, 1982).

Предполагается, что каждый последующий лист соответствует максимуму концентрации активатора

шествующего ей «морфогена» — становится неправдоподобным. Модель Гирера–Мейнхардта не учитывает роль клеточных структур и клеточных взаимодействий в морфогенезе, сводя все к химической «предразметке». Но далеко не всегда возникновению какого-либо органа предшествует его детальная химическая «предразметка». Даже если она и существует, то ее преобразование в реальную геометрическую форму — специальная проблема, которую данный класс моделей не обсуждает. Ближе к реальным морфогенетическим процессам стоят *механические модели*. Эти модели изучают морфогенетическую роль механических напряжений в тканях зародыша.

Как уже говорилось, ткани развивающихся зародышей механически напряжены. Если искусственно понизить напряжения, то зародыши всячески «стараются» их восстановить, а если это им не удастся, то развитие останавливается и зародыш, как правило, гибнет. У многих организмов (растений, ряде низших беспозвоночных, например гидроидных полипов) в тканях преобладают *напряжения давления*, обусловленные тургором, а также митотическими делениями плотно упакованных клеток. Подобные напряжения, даже если они вначале распределены по тканям достаточно однородно, могут стать фактором закономерного усложнения формы. Это можно пояснить несколькими простыми примерами (рис. 115, А–В). Всем известно, что если надувать полиэтиленовый мешок, то его поверхность соберется в складки (рис. 115, А). Если надувать шайбу с эластичными стенками, то на ее поверхности образуется ряд вертикальных складок (рис. 115, Б, сплошные контуры), а если выдуть из нее воздух, то складки сменятся на горизонтальные (пунктирные контуры). Число складок строго зависит от геометрии шайбы и толщины ее стенок. Наконец, если сжимать упругий стержень (особенно если он связан с опорой, как показано на рис. 115, В), он образует ряд складок, число которых зависит от механических параметров и длины стержня. Все эти примеры имеют прямое отношение к морфогенезу. Так, исходя из примера с шайбой, Л.А. Мартынов построил модель формирования мутовки зонтичной водоросли *Acetabularia* под влиянием внутреннего тургорного давления, а исходя из модели стержня, связанного с недеформируемой опорой, американский ботаник П. Грин имитировал формирование цветков и соцветий высших растений (рис. 115, Г). Во всех этих случаях порядок симметрии системы понижается, т.е. имеет место истинная самоорганизация.



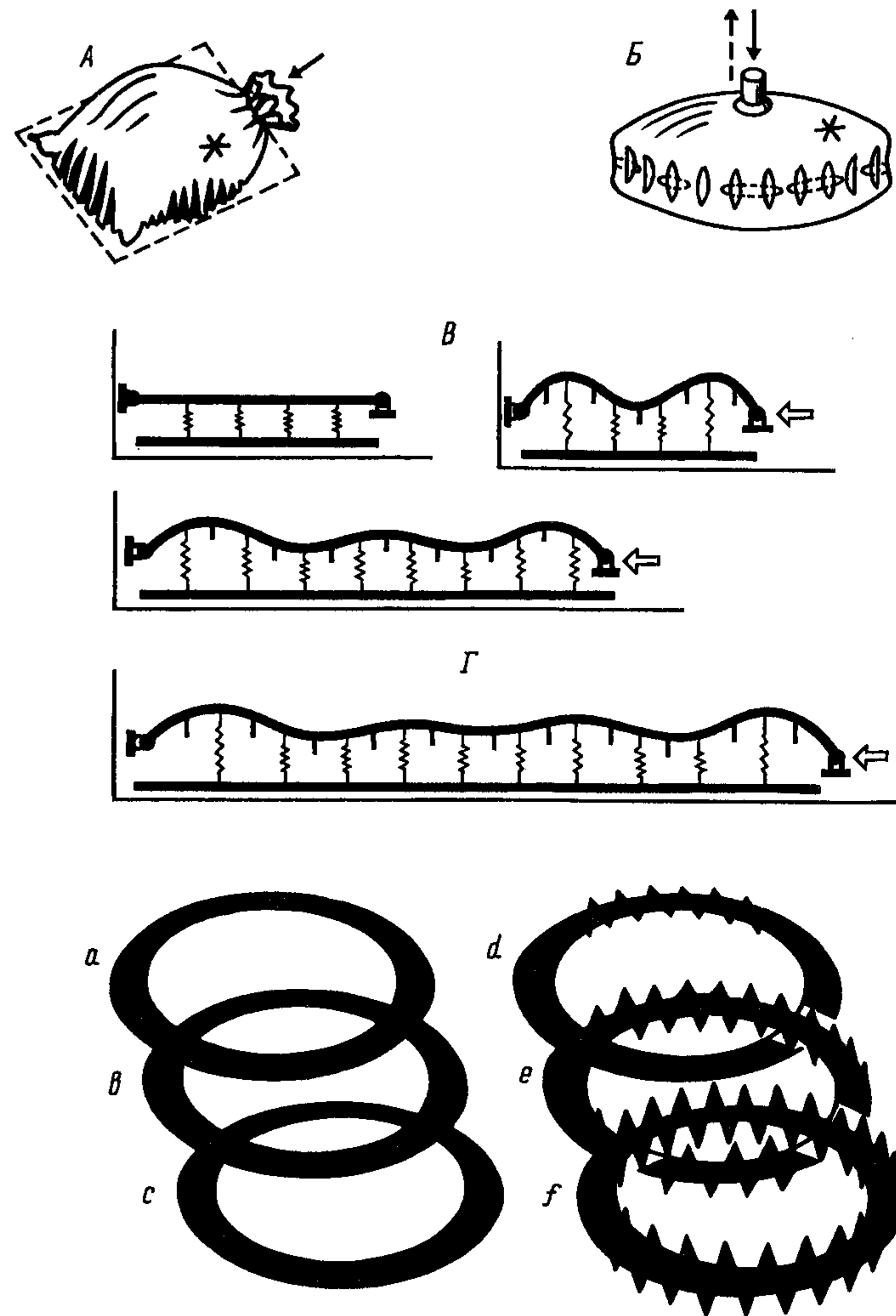


Рис. 115. Простейшие механические модели, имеющие отношение к морфогенезу. А — при надувании полиэтиленового пакета на его поверхности образуются складки. Б — закономерное число определенно расположенных складок возникает на поверхности шайбы с эластичными стенками как при повышении, так и при понижении внутреннего давления. В — возникновение изгибов при продольном сжатии стержня, упруго связанного с жесткой опорой. Г — эта же модель, имитирующая рост соцветия из кольцевой меристемы. На последовательных этапах (а–д) гладкое кольцо превращается в зубчатый контур (А, Б — по Л.А. Мартынову, 1982; В, Г — по П. Грину, 1996)

Подобные модели весьма полезны, но они неполны, поскольку описывают только результат действия механических сил, ничего не говоря о том, откуда эти силы берутся (они принимаются как

данное). Было бы желательно построить такие модели, где между силами и порождаемыми ими деформациями имелась бы обратная связь. Рассмотрим некоторые модели такого класса.

Как правило, наряду с силами давления (как в предыдущих моделях) в них важную роль играют силы натяжения, которые могут создаваться ранее упоминавшимся тургорным давлением, а также (и в основном) активными сокращениями и перемещениями определенных групп клеток. Один из наиболее простых и красивых доводов в пользу роли натяжений в самоорганизации клеточных масс был получен группой американских авторов во главе с А. Харрисом. Еще до их опытов было известно, что если посеять культуру активно двигающихся клеток (например, фибробластов) на твердый субстрат, который они не могут сами растянуть, то никакой морфологической организации не возникает. Однако, как установили Харрис с соавт., если посеять те же клетки на коллагеновый гель, который упруг и настолько податлив, что отдельные клетки могут при своем сокращении его растянуть, картина будет совершенно иной: однородная вначале клеточная масса подразделяется на плотные клеточные сгущения и соединяющие их «мостики» из растянутых клеток. Точно такие же структуры возникают в соединительно-тканном слое кожи зародышей птиц и млекопитающих при возникновении перьев или волос (рис. 116). Налицо самоорганизация структуры из исходно однородного состояния.

Американские авторы предлагают следующую схему процесса. Клетки типа фибробластов всегда имеют тенденцию к образованию плотных скоплений. Эта тенденция близкодействующая, т.е. скопления образуют те клетки, которые и ранее имели между собой хотя бы точечные контакты. В отсутствие растягиваемого субстрата тенденция носит беспорядочный характер: одно

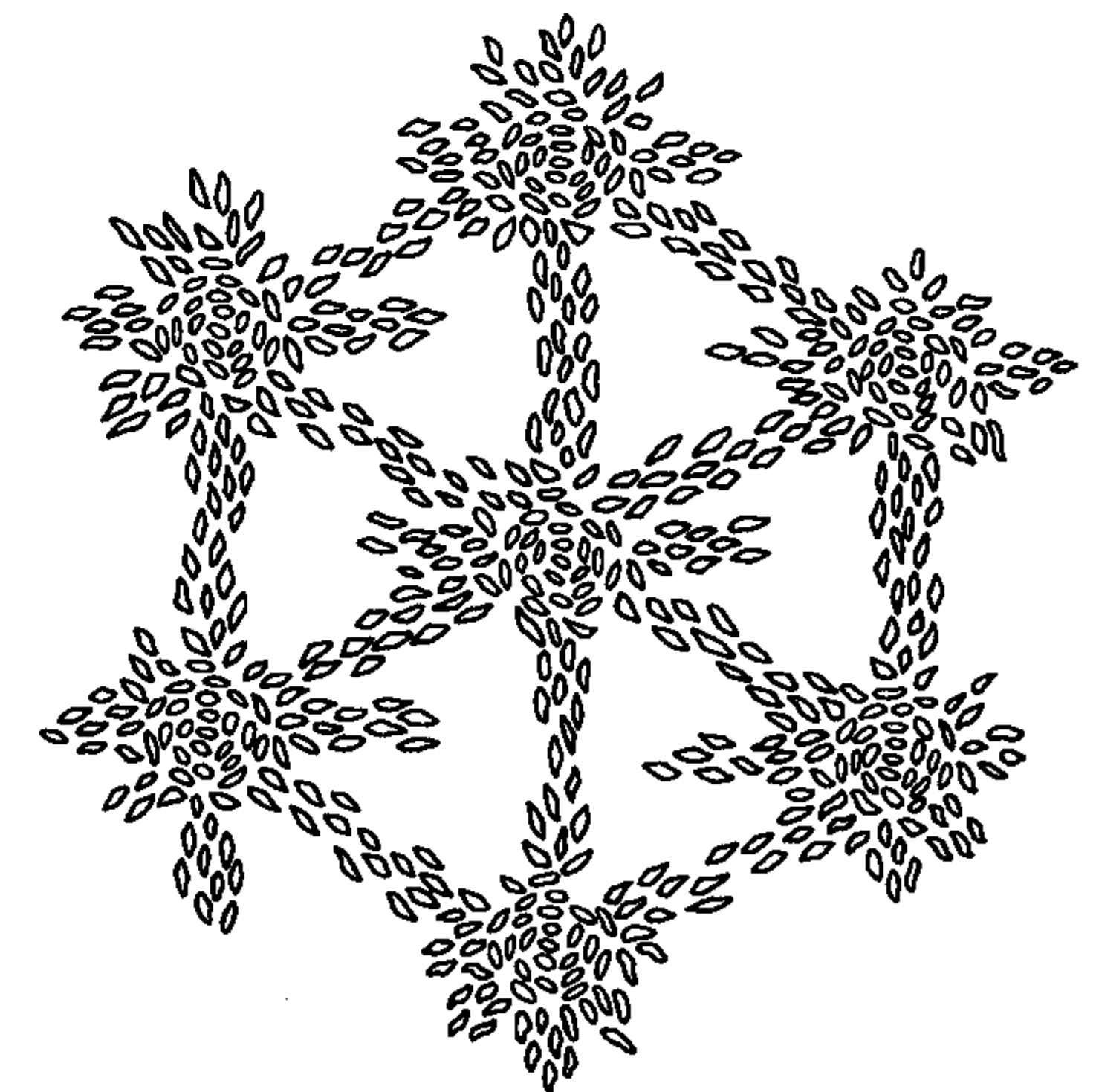


Рис. 116. «Узор», образуемый дермальными клетками — зачатками перьев — в соединительно-тканном слое кожи зародышей птиц.

Подобные клеточные конфигурации воспроизводятся моделью Харриса с соавт. (А. Harris et al., 1980)

случайно возникшее скопление не имеет возможности «сообщить» более удаленным клеткам о своем наличии. Иное дело, когда клетки способны растягивать субстрат. Тогда группа клеток, случайно образовавшая скопление раньше других, растягивает вокруг себя субстрат на расстояние многих клеточных поперечников сильнее, чем не образовавшие скопления соседи (рис. 117). В растянутой области клетки неизбежно располагаются реже, отчего вероятность образования нового клеточного скопления здесь понижена, поэтому скопления и возникают на регулярных расстояниях (не слишком близко) друг от друга.

Предложенные соображения послужили основой для построения довольно сложной математической модели, которая здесь не рассматривается. Остановимся лишь на качественной ее стороне. Центральная идея состоит в том, что наряду с близкодействием в системе с растягиваемым субстратом возникает и дальное действие. Причем если близкодействие (образование клеточных сгущений) стимулирует дальное действие (растяжение субстрата), то дальное действие подавляет близкодействие, т.е. образование сгущений. Таким образом, мы весьма естественно, без каких-либо особых допущений получаем систему с «+, -» обратными связями, причем стимулирующий компонент оказывается близкодействующим, а подавляющий — дальнедействующим. Формально эти утверждения близки к постулатам моделей Гирера-Мейнхардта, где ингибитор также предполагался дальнедействующим (поскольку он имеет высокий коэффициент диффузии), а активатор — близкодействующим. Однако преимущество модели Харриса и соавт. состоит в том, что их утверждения не вводятся искусственно, а непосредственно вытекают из свойств системы.

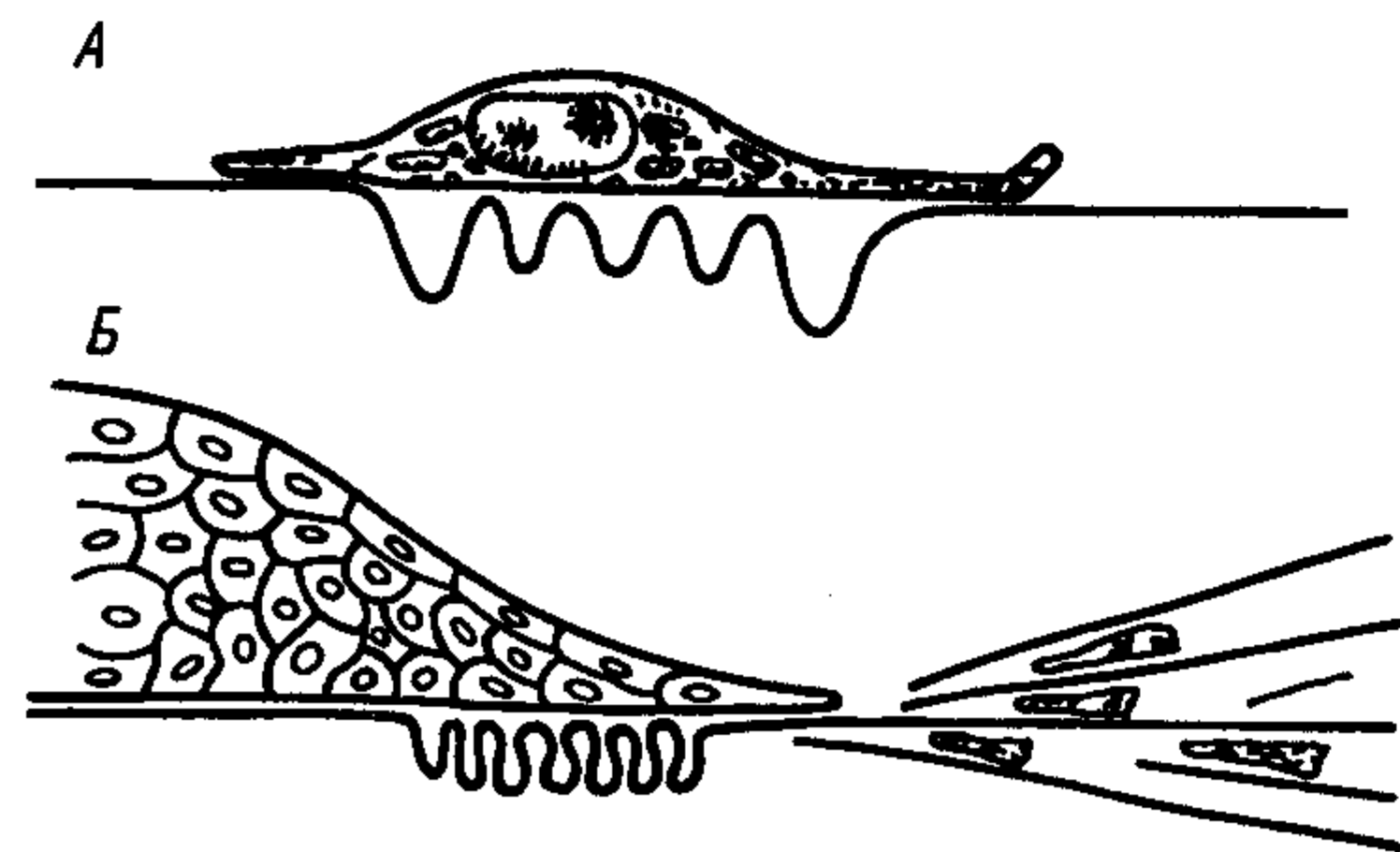


Рис. 117. Пояснение к модели Харриса с соавт. (A. Harris et al., 1980).

А — одиночный фибробласт, изображенный в профиль. При своем сокращении он подтягивает субстрат (складки), создавая натяжения вокруг себя. Б — скопление клеток (слева) подтягивает субстрат. В результате правая часть субстрата с расположенными на нем клетками растягивается и система четко подразделяется на группу сокращенных и растянутых клеток

Похожая модель была разработана Б.Н. Белинцевым с соавт. для морфогенезов эпителиальных пластов. Мы уже неоднократно видели, что очень многие эпителиальные морфогенезы (формирование нервной системы, плакод органов чувств и пр.) начинаются с образования сомкнутых скоплений (доменов) столбчатых клеток, окруженных сильно растянутыми (плоскими) клетками. Такова, например, нервная пластинка на поперечном разрезе, зачаток глазного хрусталика и др. Все эти преобразования возникают из совершенно однородного вначале эпителия.

Как осуществляется подобная, весьма точная разметка на домены столбчатых и растянутых клеток? Участвует ли здесь самоорганизация? Авторы предлагаемой модели исходили из следующих наблюдений:

1) столбчатые или подобные им колбовидные клетки никогда не возникают поодиночке, но всегда сомкнутыми группами; при этом можно наблюдать распространение этого процесса, идущее от одной клетки к другой;

2) при ослаблении натяжения в клеточном пласте образование столбчатых клеток ускорится, их число станет больше, но граница между столбчатыми и плоскими клетками будет более размытой, чем в норме.

Это позволило предположить, что, как и в случае, рассмотренном А. Харрисом с соавт., в эпителиальном пласте действуют два фактора: близкие (контактные) взаимодействия клеток, стимулирующие их переход к столбчатой форме, и порожденное как раз этими изменениями формы клеток растяжение пласта, которое подавляет дальнейший переход клеток к столбчатой форме. Мы вновь имеем систему с «+, -» обратными связями, и снова стимулирующий компонент оказывается близкодействующим, а подавляющий дальнедействующим.

Модель Б.Н. Белинцева с соавт. объясняет многие особенности эпителиальных морфогенезов и хорошо согласуется с экспериментом. Особенно важно то, что она без всяких дополнительных допущений воспроизводит явления эмбриональных регуляций, т.е. сохранение пропорций различных зачатков при изменении количества эмбрионального материала и соответственно абсолютных размеров зародышей. Действительно, из подробного анализа модели вытекает, что отношения длин столбчатых и растянутых клеточных доменов зависят только от параметров системы и не изменяются при уменьшении или увеличении количества материала.



Существуют, однако, важные и также регулируемые натяжениями морфогенетические процессы, объяснение которых выходит за рамки данной модели. Дело в том, что далеко не всегда при образовании доменов столбчатых клеток окружающие участки пласта пассивно растягиваются. Напротив, они стремятся ослабить приложенные к ним натяжения и делают это, как правило, путем перегруппировки (интеркаляционных движений). Нетрудно убедиться, что для ослабления натяжений интеркаляционные движения должны быть направлены перпендикулярно последним. Так это и происходит, причем интеркаляция, как правило, работает «с перехлестом», не только ослабляя приложенные извне натяжения, но и создавая напряжения давления. В ответ окружающие группы клеток стремятся еще более сократиться, стимулируя дальнейшую интеркаляцию, и т.д. Между областью, где происходит интеркаляция клеток, и окружающими участками, где клетки сокращаются, возникает петля «+, +» обратных связей, которая играет важную роль в процессах гаструляции и в ряде других случаев. Моделирование таких процессов лишь только начинается.

Этот краткий обзор коснулся лишь нескольких моделей морфогенеза. Данное направление науки активно развивается, и можно ждать от него новых результатов, важных как для фундаментальной науки, так и для практических приложений (например, для понимания процессов, протекающих при регенерации).

#### ЛИТЕРАТУРА

- Ахромеева Т.С., Курдюмов С.П., Малинецкий Г.Г.* Парадоксы мира нестационарных структур. — М.: «Знание», 1985.
- Белинцев Б.Н.* Физические основы биологического формообразования. — М.: Наука, 1991.
- Белоусов Л.В.* Биологический морфогенез. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 1987.
- Капра Ф.* Паутина жизни. Новое научное понимание живых систем. — «София», 2002.
- Николис Г., Пригожий И.* Самоорганизация в неравновесных системах. — М.: Мир, 1979.
- Преснов Е.В., Исаева В.В.* Топологическое строение морфогенетических полей. — М.: Наука, 1990.
- Ризниченко Г.Ю.* Лекции по математическим моделям в биологии. — М.: Ижевск, 2000.
- Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С.* Математическая биофизика. — М.: Наука, 1984.
- Теоретические и математические аспекты морфогенеза. — М.: Наука, 1987.
- Хакен К.* Синергетика. — М.: Мир, 1980.

## ВОПРОСЫ СРАВНИТЕЛЬНО-ЭВОЛЮЦИОННОЙ ЭМБРИОЛОГИИ

**Геноцентрический и морфоцентрический подходы в сравнительно-эволюционной эмбриологии. — Эволюционные инварианты — архетипы, узлы сходства. — Онтогенетические основы эволюционных изменений. Типы филэмбриогенезов. — Единые закономерности онтогенеза и эволюции**

Задача сравнительно-эволюционной эмбриологии — выявление тех элементов и закономерностей онтогенетического развития, от которых зависит ход эволюционного процесса. Такое определение подразумевает, что процессы онтогенеза первичны, а ход эволюции вторичен и зависит от них. Если вспомнить исторический обзор (см. гл. 1), то станет ясно, что так думали не всегда. Э. Геккель утверждал прямо противоположное: «...филогенез есть механическая причина онтогенеза». Одним из первых ему возразил А.Н. Северцов: «Филогенетические изменения строения взрослых органов происходят путем изменения хода эмбрионального развития этих органов. Филогенез является, таким образом, функцией онтогенеза». Именно из этого положения мы и будем в дальнейшем исходить. Мы начнем с того, что обсудим два важнейших подхода к эволюции онтогенеза — так называемый геноцентрический и морфоцентрический.

#### Геноцентрический и морфоцентрический подходы в сравнительно-эволюционной эмбриологии

Для того чтобы любые (большие или малые) изменения хода развития некоторого вида приобрели эволюционное значение, они должны, конечно, передаваться по наследству. Это значит, что должны произойти некоторые устойчивые изменения в геноме (наборе генов) данного представителя. Продолжая ход рассуждений, можно прийти к выводу, что главным содержанием сравнительно-эволюционной эмбриологии должно быть сравнение геномов (т.е. нуклеотидного состава ДНК) у сравниваемых групп животных. Чем ближе структуры ДНК рассматриваемых групп или видов, тем эволюционно ближе должны быть эти группы или виды между собой, и обратно. Изменения в онтогенезе,

описываемые традиционными морфологическими (негенетическими) методами, должны быть, согласно такой точке зрения, прямыми и однозначными следствиями генетических перестроек. Такой подход принято называть *геноцентрическим*.

Использование в течение последних нескольких десятилетий геноцентрического подхода и одной из его разновидностей — так называемой ДНК-систематики — привело к целому ряду важных результатов, но некоторые из них оказались парадоксальными. Например, согласно генетическим критериям, тип Членистоногие оказался ближе к типу Круглые черви, нежели к типу Кольчатые черви, с которым он тесно связан по классическим, сравнительно-морфологическим показателям. Определенные черты сходства между круглыми червями и членистоногими действительно имеются: и те, и другие лишены мерцательных эпителиев, одеты плотной кутикулой (или гиподермой), в цикле их развития происходят линьки. Но это не должно заслонять полного несходства путей их развития и архитектоники взрослых особей. Данный пример показывает, что «лобовое» генетическое сходство некоторых систематических групп и сходство эмбриологическое и морфологическое — вещи разные, непосредственно друг к другу не сводимые. Это не должно удивлять, так как на ход развития организма и, как следствие, на строение взрослой особи оказывает воздействие не ограниченное число отдельных генов, а сложные генетические сети, которые вне прямой зависимости от сходства или несходства своих элементов могут находиться в ограниченном числе устойчивых состояний. Кроме того, мы знаем, что и независимо от «генетической подоплеки» определенные морфологические структуры могут обладать большей устойчивостью и воспроизводимостью, нежели другие. Отсюда следует, что рассматривать эволюцию онтогенезов с чисто геноцентрических позиций было бы близоруко: при таком подходе была бы утрачена та стройная сравнительно-эволюционная картина, которая была создана трудами эмбриологов-классиков начиная еще с «догенетической» эры. Уже одно это требует дополнения геноцентрического подхода другим, который обращает внимание прежде всего на морфологическую структуру организмов и, может быть, поэтому назван морфоцентрическим.

Приведем еще один пример, связанный с эволюцией конечностей членистоногих, который иллюстрирует различия между обоими подходами и необходимостью каждого из них.

С морфологической точки зрения, предками членистоногих должны считаться представители типа *Onychophora*, обладающие

различным количеством (от 14 до 43) туловищных сегментов, каждый из которых несет по паре нерасчлененных конечностей. Все сегменты и принадлежащие им конечности имеют совершенно одинаковую структуру (в этих случаях говорят о *гомомонной* сегментации). У собственно членистоногих сегментация становится *гетеромонной*: различные отделы тела несут на себе разно построенные конечности или не несут их вовсе. У представителей класса Ракообразные число конечностей сравнительно большое (так, у рака *Artemia* их десять пар), причем они присутствуют как на грудном (торакальном), так и на брюшном (абдоминальном) отделах тела. Торакальные и абдоминальные конечности устроены по-разному и несут разные функции. Между тем у представителей класса Насекомые количество конечностей уменьшено до трех пар, и все они относятся к грудному отделу. Исследованиями последних лет была выявлена генетическая основа этих различий. Оказалось, что изменения числа и структуры конечностей связано с отсутствием или присутствием особых регуляторных белков, влияющих на ген, называемый *Ultrabithorax (Ubx)*. У представителей *Onychophora* этот ген активен вдоль всего туловищного отдела. У ракообразных появляется (благодаря активности другого гена) особый регуляторный белок, называемый *Ubx-CK11*, который репрессирует ген *Antennapedia (Antp)*, но не влияет на другой ген, называемый *Dll*. С другой стороны, у насекомых появляется другой белок, так называемый конститутивный репрессор гена *Ubx*, который подавляет активность как *Antp*, так и *Ubx*. Именно эти различия в геномах и определяют разное число, расположение и структуру конечностей у представителей различных систематических групп.

С позиций геноцентрического подхода проблема решена: найдена генетическая основа наблюдаемых морфологических различий. Однако в плане морфоцентрического подхода к ее решению даже и не приступали. Действительно, не дан ответ на главные, с точки зрения морфоцентристов, вопросы. Во-первых, почему те или иные гены, эквивалентно представленные, как мы знаем, во всех соматических клетках организма, оказывают *строго локальное* влияние только на строго определенные отделы тела и связанные с ними структуры? Во-вторых, почему возникает строго определенное количество конечностей (например, три, а не четыре пары), имеющих строго определенную форму и структуру? Никакие исследования чисто генетического плана не могут ответить на эти вопросы. Для этого надо иметь представление о фундаментальных механизмах морфогенеза, которые те или иные



генетические влияния могут (и должны), естественно, модулировать. В связи с этим применительно к сравнительно-эволюционной эмбриологии суть морфоцентрического подхода состоит в выявлении основных типов морфогенеза и их возможных модуляций, вне зависимости от того, какими генетическими факторами они реально осуществляются. Можно предложить такую, несколько поверхностную, но все же полезную «телевизионную» аналогию. Морфоцентрический подход описывает содержание телевизионных программ, а геноцентрический — те кнопки, на которые следует нажимать, чтобы переключиться с одной программы на другую.

Дальнейшее изложение строится главным образом в рамках морфоцентрического подхода (что обусловлено эмбриологической тематикой данного учебника), но, конечно, это не означает пренебрежения к подходу геноцентрическому: каждый из них должен играть свою собственную, четко очерченную роль.

Переходя непосредственно к предмету сравнительно-эволюционной эмбриологии, необходимо напомнить, что филогенетическая эволюция складывается не из одних только изменений хода развития (и, как следствие, строения взрослой особи). Если бы в эволюции не было стойкой консервативной или, лучше сказать, инвариантной компоненты, т.е. тенденции к сохранению в пределах обширных систематических групп некоторого единого «плана строения» (при допущении множества индивидуальных вариантов в пределах этого плана), то многообразие форм организмов представляло бы собой сплошной хаос и никакая систематика не была бы возможна.

Такая тенденция — прямое отражение той немногочисленности и дискретности устойчивых состояний, которая, как мы знаем из гл. 11, является фундаментальным свойством всех самоорганизующихся систем. Поэтому мы сначала рассмотрим онтогенетические основы эволюционных инвариантов и затем перейдем к онтогенетическим основам эволюционных изменений.

### Эволюционные инварианты — архетипы, узлы сходства

Уже с самого зарождения биологической систематики (конец XVIII в.) становилось ясно, что все разнообразие форм организмов попадает под небольшое число различных «планов строения». Первой попыткой выразить эту закономерность была теория типов Ж. Кювье, о которой уже упоминалось в гл. 1. Он разделил всех известных науке животных на типы позвоночных, членистых, мягкотелых и лучистых. Уже в то время каждый из первых трех типов имел достаточно

определенную и содержательную морфологическую характеристику, и только тип лучистых представлял собой искусственное образование, куда отнесли всех беспозвоночных с радиальной симметрией. Классификация Кювье естественно вела к представлению об *архетипах*, т.е. о некоторых идеальных прообразах каждого типа животных, к вариациям которых можно свести все реальные формы. Ряд естествоиспытателей первой половины XIX в., особенно из числа натурфилософов, конструировали такие «архетипы», например архетипы идеального моллюска, идеального позвоночного и т.п. В частности, этим занимались английские ученые Р. Оуэн (Owen) и Т. Гексли (Huxley): последний стал впоследствии убежденным дарвинистом, а первый создал очень важное понятие гомологии, к которому мы вскоре обратимся.

Названные ученые, начиная с Кювье, мыслили о живой природе большей частью как о совокупности взрослых особей: скудость эмбриологических представлений наложила неизгладимый отпечаток на их концепции и тем самым на последующее развитие биологии. Так, архетипы мыслились как взрослые, а не эмбриональные формы. Поэтому вопрос об устойчивости выраженных ими планов строения мог тоже решаться в рамках лишь тех взаимодействий, которые наблюдаются во взрослом организме. Именно такой взгляд развивал сам Кювье. Он считал, что наличие и устойчивость определенного плана строения связаны с коррелятивными взаимодействиями между уже функционирующими органами. Последнее нашло выражение в знаменитом «принципе корреляции» Кювье, который позволял ему, например, реконструировать весь облик ископаемого животного по одной его кости. Мысль о существовании каких-либо корреляций между еще не функционирующими, только развивающимися органами, как и вообще мысль о собственных законах формообразования, из которых бы выводились архетипы, была чужда Кювье. Его подход можно охарактеризовать как функционально-телеологический: план строения объяснялся посредством ответа на вопрос, для чего он полезен.

Противоположную точку зрения одним из первых пытался выразить французский зоолог Этьен Жоффруа Сент-Илер, и столкновение обеих точек зрения особенно ярко проявилось в знаменитом споре его с Кювье, происшедшем во Французской Академии наук в 1830 г. В противоположность функционально-телеологическому принципу корреляции Кювье, Сент-Илер выдвигает принцип коннексий — связей, основанных на дофункциональном, структурно-композиционном сходстве зачатков. Сент-Илер стремился, хотя еще и в смутной форме, выразить идею о том, что между различными органами могут быть связи, основанные не на их последующем функционировании, а на законах их формообразования. Он говорил в этом смысле о «философском» сходстве зачатков. Неясность формулировок Сент-Илера — одна из причин того, что мысли эти не были тогда поняты, и, по мнению большинства, спор выиграл Кювье. Однако идеи Сент-Илера не пропали. Они легли в основу понятия гомологии, сформулированного в более четкой форме Р. Оуэном. Следует отметить, что очень близко к тем же принципам подошел немецкий поэт и естествоиспытатель Гёте.

Понятие гомологии естественно вытекало из принципов архетипов. Оуэн заимствовал это понятие из элементарной геометрии, где гомологичными называют стороны подобных друг другу фигур, лежащие против разных углов. В этом же примерно смысле использовалось понятие гомологии в морфологии: гомологичными называют органы, занимающие у разных видов «те же самые» места в плане строения. Понятно, что для установления гомологичности данных органов план строения сравниваемых организмов должен быть одинаковым. Иными словами, понятие гомологии подразумевает инвариантность плана строения.



Примеры гомологических органов хорошо известны. Это, например, парные конечности всех позвоночных — грудные плавники рыб, конечности земноводных и пресмыкающихся, крылья птиц, ласты китообразных, роющие конечности кротов и т.п. Еще Э.Ж. Сент-Илер доказывал гомологию клюва птиц и челюстного аппарата млекопитающих. Классические гомологические ряды прослеживаются на примере висцеральных костей черепа позвоночных: хрящи челюстей и слуховые косточки гомологичны элементам жаберных дуг. С другой стороны, например, мезонефрос и тазовая почка (метанефрос) негомологичны, хотя и выполняют одинаковые функции, так как возникают из разных закладок (см. гл. 7).

Гомологии образуют фундамент анатомического мышления современного биолога, ограничивая круг мыслимых анатомических структур. Как остроумно заметил В.Н. Беклемишев, если бы древние знали принципы гомологии, они не могли бы измыслить драконов и ангелов, поскольку их строение противоречит принципам гомологии. Вместе с тем пример с мезо- и метанефросом показывает, что для надежного установления гомологии исследователи уже не могли ограничиться сравнением взрослых форм: им приходилось все чаще обращаться к формам эмбриональным.

Ярким выражением этой тенденции стал закон зародышевого сходства К. Бэра (см. гл. 1, 7), заменивший собой «лестницы взрослых форм». В основе закона Бэра лежала мысль, что план строения определяется не только и не столько функциональными связями, по Кювье, сколько некоторыми законами раннего (дофункционального) эмбрионального развития. Вот почему следовало пересмотреть и понятие архетипа: вместо изображения взрослой формы это должно быть изображение эмбриональной стадии, представляющей собой «узел сходства» для достаточно обширной систематической группы. Но мало того: архетип не может быть просто статическим изображением, он должен содержать указания на наиболее вероятные пути дивергентной эволюции данной группы. Попробуем сконструировать некоторые наиболее общие архетипы, исходя из данных сравнительной и экспериментальной эмбриологии.

**1. Архетип вторичноротых.** В качестве общего архетипа всех вторичноротых животных (иглокожие, полухордовые, хордовые и некоторые более мелкие систематические группы) целесообразно принять структуру диплеврулы — ранней личинки иглокожих, первичный кишечник (архентерон) которой образовал три пары целомических мешков (рис. 118, А). Последние соответствуют как карманам гастровакулярной системы взрослых гребневиков (рис. 118, Б), так и целомам полухордовых и низших хордовых (рис. 118, В). Если рассматривать формы, сходные с гребневиками, в качестве исходных для эволюции вторичноротых, то ближайшая фаза эволюционного прогресса должна была заключаться в сдвиге данного архетипа на значительно более ранние стадии развития: эволюционный же переход от иглокожих к полухордовым и низшим хордовым должен состоять, напротив, в редукции поздних стадий онтогенеза. Напомним, что именно на этих стадиях у иглокожих осуществляется переход к радиальной симметрии. Мы видим, что перестройки внутри архетипа связаны в основном с изменением темпов или сроков различных процессов развития. Более подробно мы обсудим это позже.

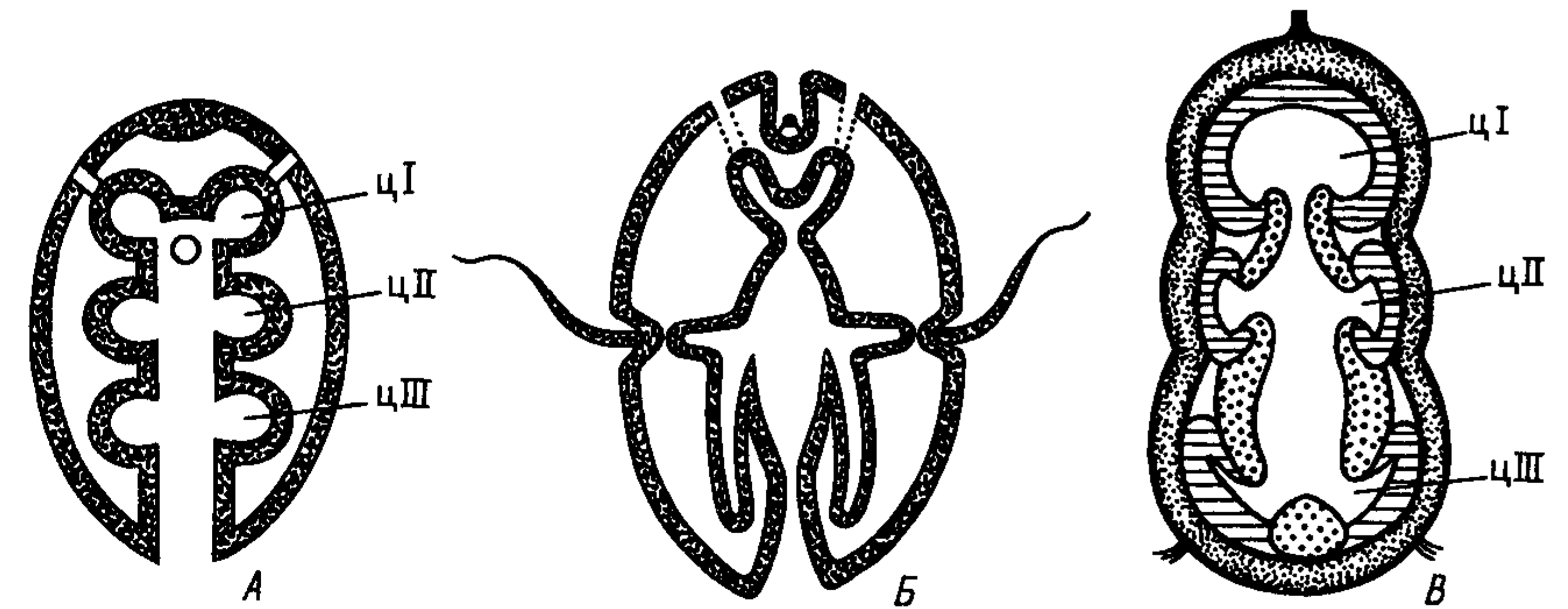


Рис. 118. Архетип вторичноротых и его модификации (по В.Н. Беклемишеву, 1964). А — схема строения личинки вторичноротых (диплеврулы) на стадии закладки целомических карманов. Б — схема гастровакулярной системы взрослого гребневика. В — образование целома у кишечнодышащего; ц<sub>I</sub>, ц<sub>II</sub>, ц<sub>III</sub> — первый, второй и третий целома

**2. Архетип позвоночных.** Как говорилось выше (см. гл. 7), в развитии разных классов позвоночных животных можно обнаружить один и тот же «узел сходства», которому соответствует стадия так называемой фарингулы. Эта стадия показана на рис. 119, Б, В, вслед за стадией диплеврулы (рис. 119, А) — типичной личинки беспозвоночных вторичноротых. Сопоставление диплеврулы и фарингулы было впервые предпринято английскими биологами Гарстангом и де-Биром, одними из первых высказавшими мысль о первичности онтогенеза относительно филогенеза. Эти авторы стремились показать, что фарингула может быть естественно выведена из диплеврулы. Действительно, главное, что отличает фарингулу от диплеврулы — это наличие жаберных щелей и сильное продольное вытяжение — поперечное сужение дорсальной области. Если относительно механизмов формирования жаберных щелей в настоящее время можно высказывать не более чем различные предположения, то механизм продольного вытяжения — поперечного сужения дорсальной области хорошо известен и подробно обсуждался в гл. 5 и 6. Речь идет о латеро-медиальной конвергенции клеток осевых зачатков. Именно этот процесс и создает специфический план строения позвоночных животных. Таким образом, архетипом позвоночных можно считать фарингулу, к которой ведет процесс латеро-медиальной конвергенции.

**3. Архетип первичноротых.** Общий архетип первичноротых животных формируется на очень ранних стадиях развития, в период ооплазматической сегрегации и детерминативного дробления, и связан с неравномерным распределением формообразовательных



потенций между первыми двумя бластомерами. Это приводит к тому, что производные одного из бластомеров (дорсального) занимают большую часть поверхности яйца, чем производные вентрального бластомера, в результате чего ротовое отверстие сместится на вентральную сторону и кишечник приобретет изогнутую форму. Раннее разграничение потенциалов бластомеров ведет к тому, что мезодерма с начала своего формирования никак не связана с гастральным впячиванием, которое содержит лишь кишечную энтодерму. Это определяет основное различие архетипа первичноротых от архетипа вторичноротых. Наиболее ясно «узел сходства» первичноротых животных выражен в строении личинки трохофоры, у которой проявляются все названные черты (рис. 120, А). Различные формы первичноротых — кольчатые черви, боконервные и брюхоногие моллюски, форониды, сипункулиды — естественно выводятся из организации трохофоры, обычно путем «добавления» зон клеточного размножения в тех или других местах (рис. 120, Б–Е). У моллюсков возникают локальные зоны клеточного размножения на дорсальной и вентральной сторонах тела: первая приводит к образованию раковины, вторая — ноги (рис. 120, Б, Г). У членистых животных возникает и поддерживается обычно в течение всей жизни зона клеточного размножения, расположенная, как правило, на зад-

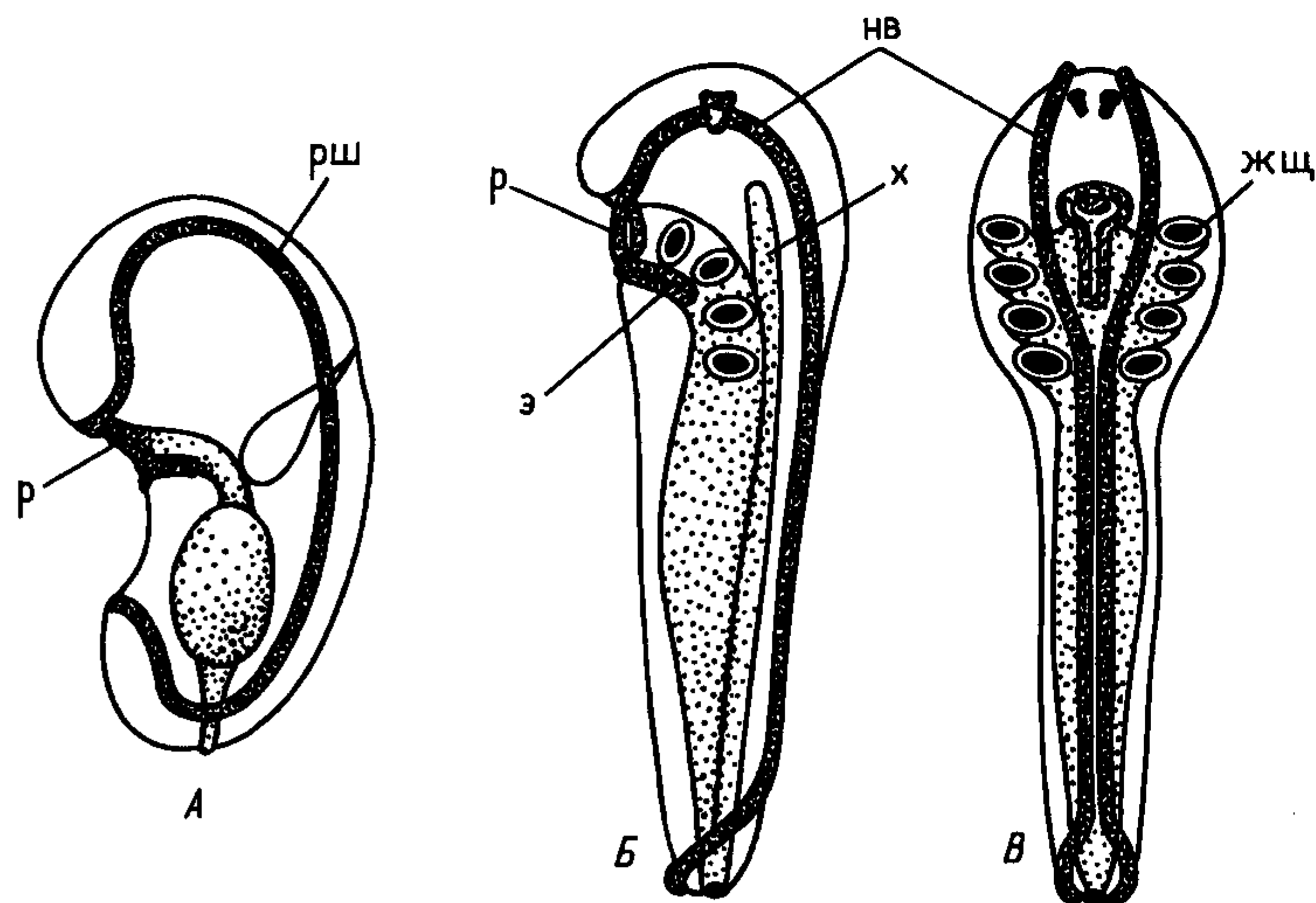


Рис. 119. Сопоставление личинки иглокожих (А) с низшим хордовым животным (Б — вид сбоку, В — вид с дорсальной стороны) (по Г. де Биру, 1930).

жщ — жаберные щели; нв — нервные валики; р — рот; рш — ресничный шнур, из которого, по предположению автора, возникли нервные клетки; х — хорда; з — эндостиль

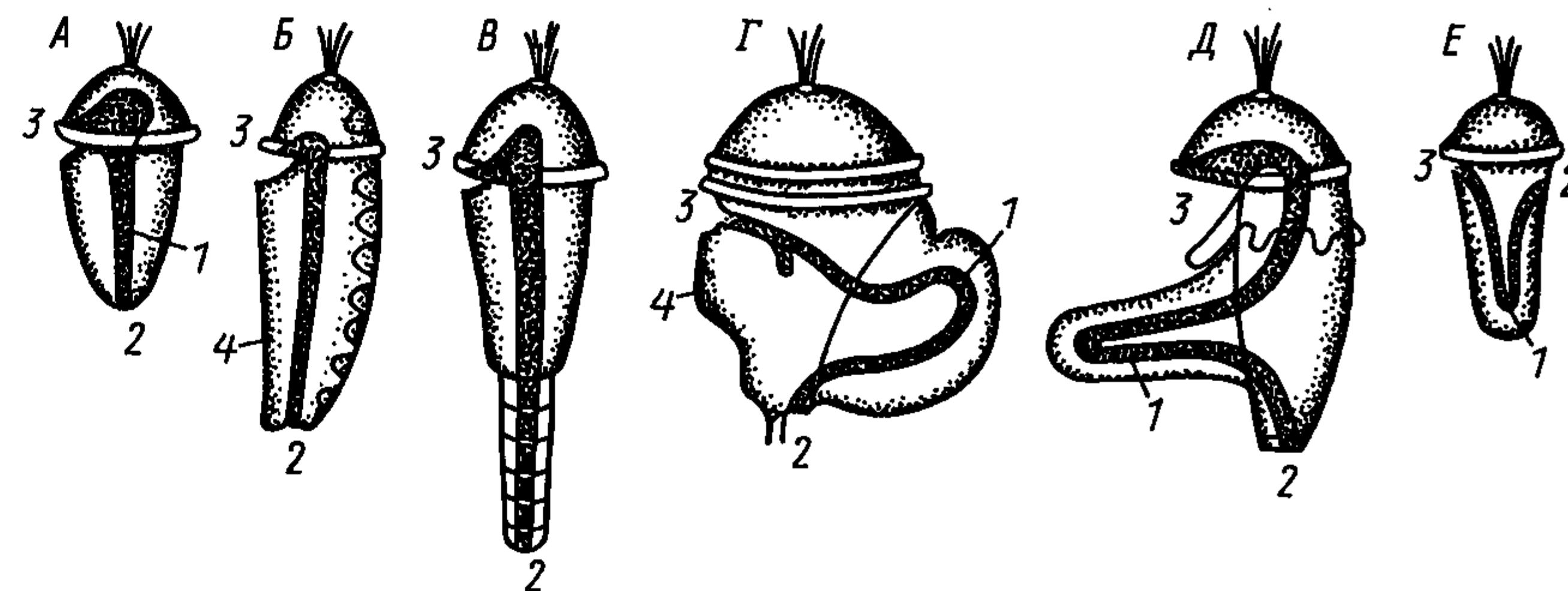


Рис. 120. Схема организации трохофоры (А) и метаморфоза некоторых групп трохофорных животных — боконервного моллюска (Б), кольчатого червя (В), брюхоногого моллюска (Г), форониды (Д), сипункулиды (Е) (по В.Н. Беклемишеву, 1964).

1 — кишечник; 2 — анальное отверстие; 3 — кольцо ресничек (прототрох) на границе анимального и вегетативного полушарий; 4 — нога

нем полюсе тела, где отпочковываются последовательные сегменты (рис. 120, В).

В связи с этим у высших членистых, а именно у членистоногих, «трохофорный» архетип вытесняется из развития подобно тому, как у высших вторичноротых (позвоночные) вытесняется архетип диплеврулы. В обоих случаях новые «узлы сходства» располагаются на более поздних стадиях. Если в случае позвоночных это была стадия фарингулы, то у членистоногих новый «узел сходства» приблизительно соответствует метатрохофоре кольчатых червей, науплиусу ракообразных и гомологичным им стадиям других членистоногих (рис. 121, А–Б). Названные формы — это личиночные или эмбрионизованные стадии с небольшим числом почти одновременно возникающих сегментов, которые обладают рядом общих черт и называются ларвальными (личиночными). Из данных сегментов развивается, как правило, головной отдел тела. Более задние отделы (грудной и брюшной) образуются из последующих (постларвальных) сегментов, но в целом прогресс в эволюционном ряду членистых связан с уменьшением (олигомеризацией, по В.А. Догелю) числа сегментов.

Разумеется, намеченные нами четыре архетипа (два первичных и два вторичных, сдвинутых на более поздние стадии) представляют собой довольно грубую схему, в которую к тому же с трудом или вовсе не укладываются некоторые группы животных (круглые черви, погонофоры и пр.). Впрочем, в развитии последних групп можно усмотреть различные комбинации признаков описанных архетипов. Но главное состоит в том, что развитие

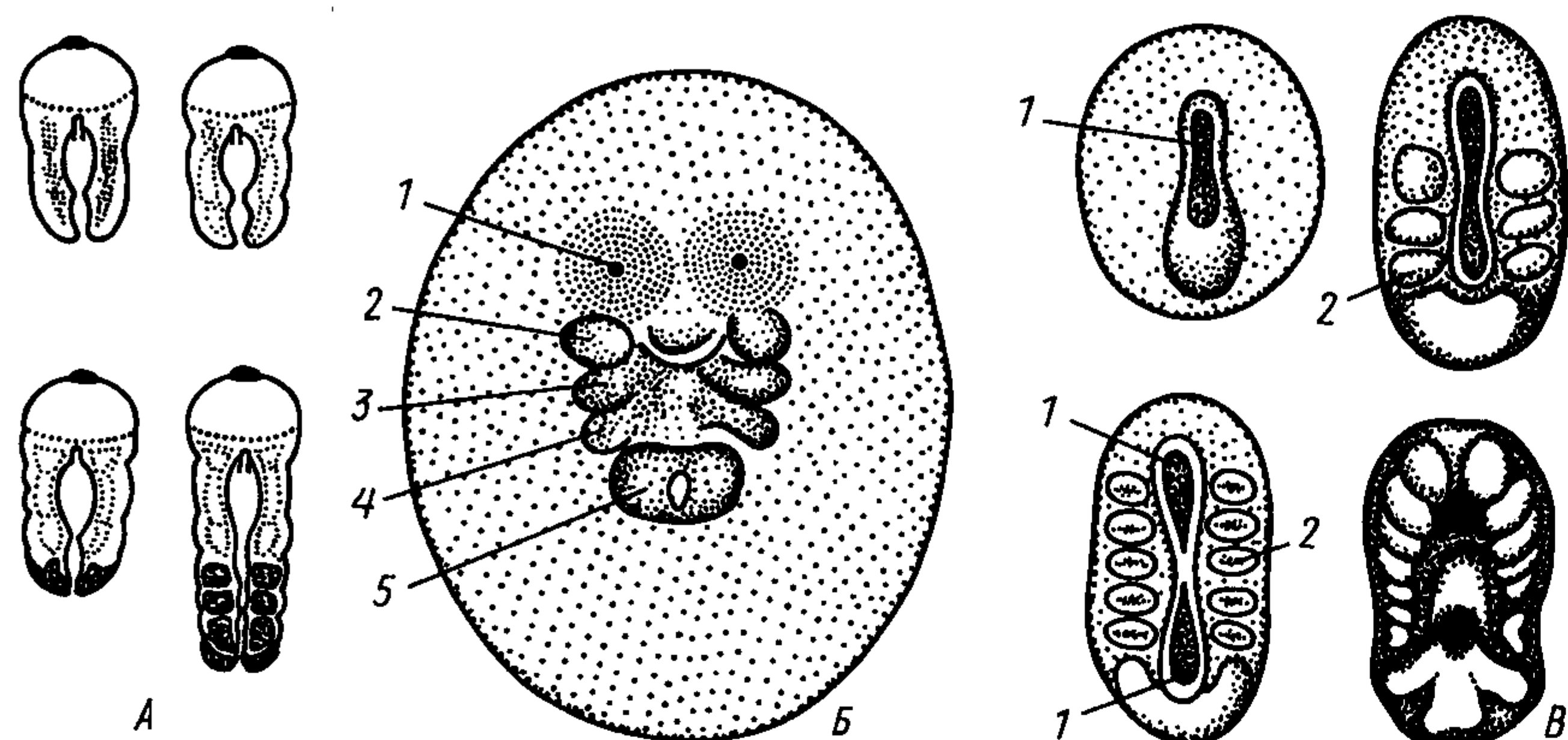


Рис. 121. Модификация архетипа членистых животных (по В.Н. Беклимишеву, 1964).

А — ларвальные (пунктир) и постларвальные (зачернены) сегменты при развитии аннелиды; Б — науплиальная стадия речного рака (1 — головные лопасти, 2-4 — гомологи ларвальных сегментов, входящие в состав головы рака, 5 — нерасчлененный торако-абдоминальный зачаток); В — четыре последовательные стадии развития первичнотрахеального *Peripatus capernsis* (1 — щелевидный бластопор, 2 — ларвальные сегменты)

огромного числа видов все же может быть уложено в малое число содержательных архетипов и что оно на определенных стадиях стягивается в «узлы сходства». Эти узлы, как видно, представляют собой формы, устойчивые (инвариантные) к поистине необозримому генетическому разнообразию стягивающихся к ним онтогенезов. Таким образом, мы снова приходим к уоддингтонову принципу канализованности развития, но уже не на уровне внутривидовых генетических вариаций, а на уровне обширных систематических групп.

Такая инвариантность («канализованность») хотя бы некоторых узловых моментов относительно «генетических шумов» имеет, вероятно, фундаментальное значение для эволюции, позволяя накапливать генетическую изменчивость без риска тут же «сломать» устоявшийся и надежный план строения.

### Онтогенетические основы эволюционных изменений. Типы филэмбриогенезов

Те изменения хода онтогенеза, которые порождают эволюционные изменения, А.Н. Северцов назвал *филэмбриогенезами*. Выявление филэмбриогенезов — одна из основных задач сравнительной эмбриологии. За прошедшие несколько десятилетий представления о филэмбриогенезах сильно изменились, и к настоящему

времени данное понятие наполнилось существенно иным содержанием, чем предлагавшееся его основателем. В основу современных представлений о филэмбриогенезах положена идея о том, что все они или по крайней мере основные из них основаны на *гетерохрониях*, т.е. на сдвигах в относительных скоростях различных процессов развития. Идея о ведущей роли гетерохронии хорошо согласуется с уже известными нам (см. гл. 11) представлениями о влиянии генов на скорости процессов развития.

Наиболее фундаментальными считаются такие гетерохронии, которые сдвигают относительные темпы развития соматических и репродуктивных органов. В результате половое созревание эволюционного потомка наступает, относительно развития его соматических признаков, либо раньше, либо позже, чем у эволюционного предка. Американский исследователь С. Гулд, обобщив данные ряда авторов, особенно английского биолога Г. де Бира, предложил такую классификацию гетерохронии:

Таблица

Название гетерохронии	Изменение сроков	
	появления соматического признака	созревания репродуктивных органов
Акселерация	ускорение	без изменения
Педоморфоз (прогенез)	без изменения	ускорение
Неотения	задержка	без изменения
Гиперморфоз	без изменения	задержка

Из данной таблицы видно, что первый тип гетерохронии сходен с четвертым, а второй — с третьим. При первом и четвертом типах гетерохронии в развитие эволюционного потомка может «уложиться» большее число «подробностей», чем было у предка, или же предковые признаки «успеют» гипертрофироваться до достижения половой зрелости (отсюда название «гиперморфоз»). Нередко в данных случаях эволюционный потомок сначала более или менее точно повторяет ход развития предка (явление рекапитуляции), а затем добавляет к нему что-либо «новое». Отсюда еще одно, классическое название данного типа филэмбриогенеза — анаболия (надставка).

На заре сравнительной эмбриологии анаболии считались едва ли не основным средством эволюционного прогресса. Еще в 60-х гг. XIX в. немецкий эмбриолог Ф. Мюллер, соавтор Э. Геккеля по биогенетическому закону, интерпретировал развитие высших раков как анаболию относительно развития низших



раков. Действительно, развитие высших раков можно, хотя и со значительной долей схематизации, рассматривать как «надстройку»: к ларвальному телу низших ракообразных добавляются последовательно торакальный и абдоминальный отделы. Стадии, гомологичные личинкам низших раков, сдвигаются при этом на эмбриональные этапы развития высших раков (типичная рекапитуляция).

Процессы гиперморфоза могут также приводить к увеличению размеров тела эволюционных потомков, увеличению ветвистости рогов у оленей и тому подобным процессам. Все они имеют эволюционное значение, но далеко не являются единственным средством изменения типа развития. Более того, процессы акселерации и гиперморфоза (анаболии), как правило, используются природой для детализации некоторого неизменного типа развития, но не для построения новых типов. Последнее достигается по-видимому, за счет двух других типов гетерохронии: пedomорфоза (прогенеза) и неотении. Наиболее широкие возможности для крупномасштабных эволюционных перестроек (возникновение новых классов или даже типов животных) открывает, как полагают многие биологи, пedomорфоз.

Взрослые пedomорфные потомки обычно сходны с эмбрионами или личинками предков, а последующие стадии развития предков у потомков отсутствуют: их развитие как бы обрублено. Гарстанг и де Бир предположили, что низшие хордовые животные возникли от форм, сходных с личинками иглокожих, именно путем пedomорфоза (см. рис. 119). Действительно, известно, что в строении взрослых полухордовых животных сохраняются основные черты строения именно личинок иглокожих (билатеральная симметрия, три пары целомов), тогда как никаких следов структуры взрослых, прошедших метаморфоз иглокожих у кишечнодышащих и других низших хордовых не наблюдается. Такое глубокое изменение структуры путем «обрубания» поздних стадий развития могло произойти относительно быстро, скачком, и не оставить окаменелых ископаемых переходных стадий (поскольку объектом эволюционных преобразований были маленькие личинки, лишенные скелета). Эти обстоятельства могут объяснить перемены в палеонтологической летописи именно между отдельными типами.

Предполагается, что пedomорфоз мог лежать и в основе происхождения насекомых от многоножек. В качестве иллюстрации, как это могло произойти, указывают на личинку многоножки

*Iulus*, у которой в момент вылупления имеются только три пары ног и ограниченное число сегментов (рис. 122). Если в этот момент развития многоножка достигла бы половой зрелости, то получился бы организм, очень похожий на взрослое насекомое.

Возможно, что пedomорфоз лежит в основе возникновения примитивных сколецид (ресничных червей) от предков, сходных с кишечнополостными: для такого преобразования потребовалось бы созревание репродуктивных органов на стадии планулы, что вполне возможно, поскольку уже на этой стадии возникают интерстициальные клетки. После этого может произойти «обрубание», за ненужностью, взрослого полипоидного или медузоидного поколения.

Явления неотении, по-видимому, имеют несколько меньшее эволюционное значение, хотя и здесь можно привести ряд важных примеров. Один из них, широко известный, касается мексиканского аксолотля (*Ambystoma*), вся жизнь которого проходит в воде на стадии, гомологичной личиночной стадии других амфибий. Считается, что неотения лежит в основе происхождения нелетающих птиц (например, куриных) от летающих. Особый интерес вызвали соображения голландского анатома Болька о неотенических чертах в развитии человека по сравнению с другими приматами. Они проявляются в том, что только у человека во взрослом состоянии сохраняется краниальный изгиб (значительный угол между осью головы и осью тела), свойственный всем зародышам позвоночных, но исчезающий у других видов во взрослом состоянии. Эмбриональные черты сохраняются у человека и в плоской фактуре лица, обеспечивающей бинокулярное зрение. Задержка в развитии соматических признаков проявляется у человека в замедленном срастании швов между костями черепа, в замедлении развития волосяного покрова да и в общем отставании абсолютной скорости развития (в том числе психомоторного) относительно высших приматов. По-видимому, именно это является фундаментальной предпосылкой способности человека в раннем постнатальном

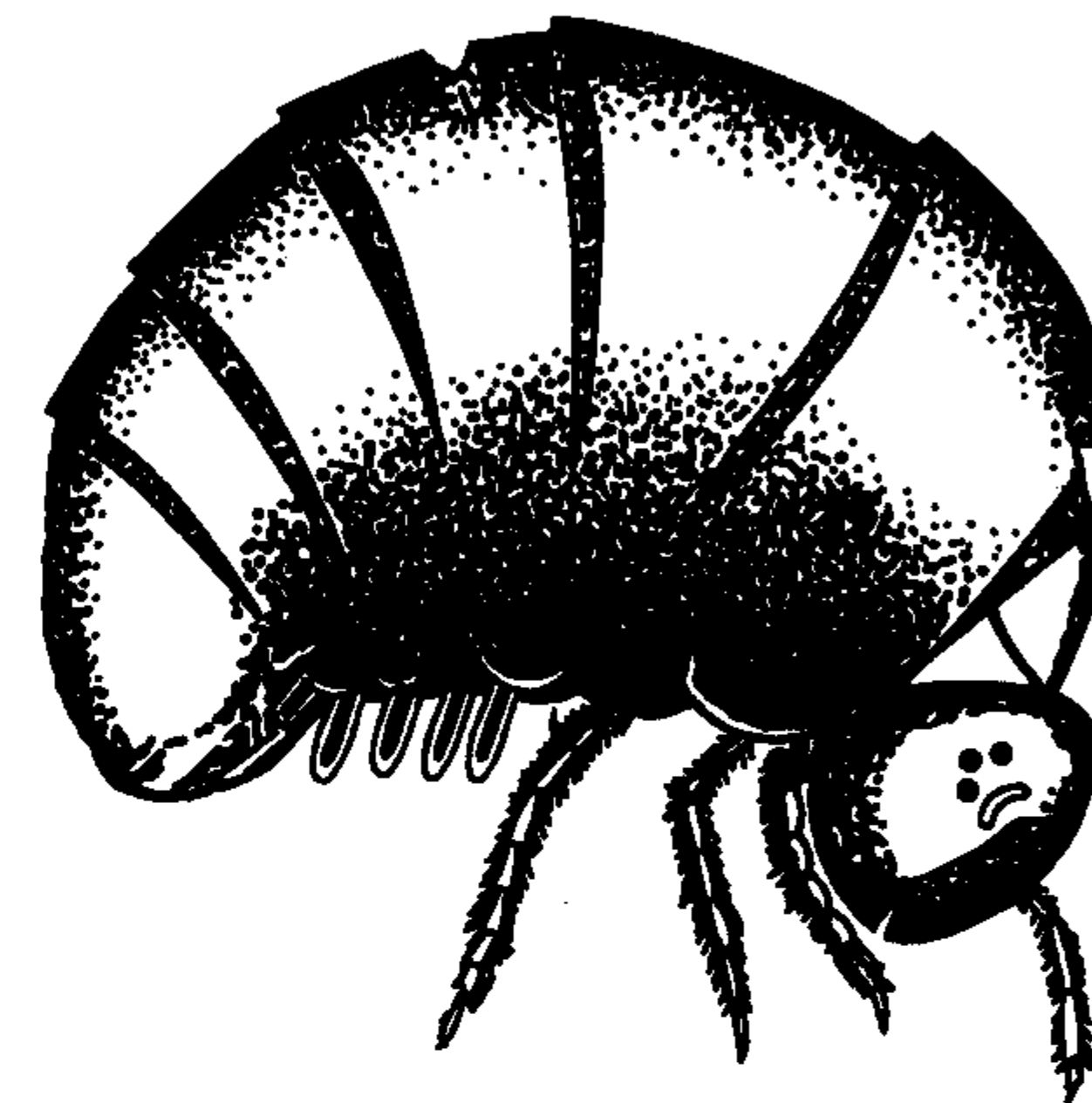


Рис. 122. Личинка многоножки *Iulus* вскоре после вылупления, похожая на взрослое насекомое (по Г. де Бур, 1930)

онтогенезе воспринимать огромное количество внешней информации (например, обучаться языку).

Гетерохронии, основанные на относительных сдвигах темпов развития «соматического» и «репродуктивного «блоков», биологически целесообразны еще и тем, что они существенно не нарушают взаимодействия эмбриональных структур и процессов внутри каждого блока в отдельности и тем самым не нарушают целостного его развития. Тем не менее существенное эволюционное значение имеют и более «частные» гетерохронии, основанные на сдвигах темпов развития внутри блока соматических процессов. Возможно, главная из этих гетерохроний внутри «соматического блока» — относительный сдвиг процессов морфогенеза и фазы компетенции формирующихся закладок к цитодифференцировке.

Сравним карманы гастроваскулярной системы гребневиков и целомические карманы низших вторичноротых животных (иглокожие, кишечнодышащие; см. рис. 118). Внешне да и по способу своего образования эти структуры сходны между собой. Однако у гребневиков они формируются на поздних стадиях развития, после завершения клеточных дифференцировок, и не порождают новых специализированных органов, а служат лишь для увеличения поверхности всасывания кишечника. У вторичноротых же животных гомологичные выросты формируются рано и способны дифференцироваться в направлении целомической мезодермы и ее производных. В результате они дают начало новым органам.

Точно так же у коралловых полипов в течение всей жизни возникают клетки мезенхимного типа, несущие скелетогенную функцию. По месту и способу своего образования они могут быть сопоставлены со средним зародышевым листком (мезодермой) более высокоорганизованных типов животных; но на самом деле они таковую не образуют, потому что ввиду относительно позднего времени своего возникновения неспособны дифференцироваться в различные типы клеток, а специализированы лишь в одном, скелетогенном направлении.

Эволюционный прогресс, достигаемый путем подобных гетерохронии, часто, хотя и не всегда, бывает связан с педоморфозом, поскольку сдвиг некоторого важного морфогенеза на более ранние эмбриональные стадии, обладающие компетенцией к цитодифференцировке, может приводить и к ускорению развития репродуктивных органов (часто связанных как раз со средним зародышевым листком). Данные гетерохронии могут сопровождаться также рекапитуляцией и гиперморфозом.

В гл. 10 говорилось, что эволюционные перестройки могут достигаться, в частности, изменением относительных скоростей роста (коэффициентов аллометрического роста) как в разных районах организма, так и вдоль различных направлений одного и того же зачатка. Поскольку в этих случаях речь идет об относительном изменении скоростей процессов, они также подходят под понятие гетерохронии. Это гетерохронии еще более частного порядка, нежели рассмотренные выше.

В гл. 11 мы говорили, что в развивающемся организме присутствуют переменные с различными, отличающимися часто на порядки, характерными временами. В принципе изменения генома в ходе эволюции могут изменять относительные темпы всех этих процессов, что создает возможности для разнообразных гетерохроний. Вероятно, лишь часть из них используется в эволюции. Дальнейшее изучение гетерохроний эмбриональных процессов, по сути дела только начавшееся, может открыть новые перспективы как для понимания эволюционного процесса, так и для выявления резервов изменчивости организмов.

### Единые закономерности онтогенеза и эволюции

Глубокие связи между онтогенезом и эволюцией отмечались, как мы знаем, еще со времен Дарвина. Однако долгое время обсуждение этих связей в основном вращалось вокруг вопроса: что первично, а что является производным — онтогенез или эволюция? Современная наука поставила вопрос в иную плоскость: ее интересует сходство внутренней динамической структуры онтогенеза и эволюции, поскольку оба они являются наиболее ярким выражением необратимых самоорганизуемых биологических процессов.

По-видимому, в основе обоих процессов лежат бифуркационные динамические структуры. Как мы уже знаем из гл. 11, применительно к онтогенезу это означает, что этапы плавного развития по устойчивому пути чередуются с короткими периодами мета- или нестабильности, когда происходит выбор между двумя альтернативными устойчивыми дискретными путями развития. Переход к мета- или нестабильности определяется, как мы знаем, значениями эпигенетических параметров, которые относительно медленно и плавно изменяются по ходу онтогенеза.

Современная наука все более проникается мыслью, что и эволюционному процессу присуща такая же структура, развернутая в данном случае, конечно, в масштабе эволюционного



(геологического) времени: длительные периоды медленных и плавных преобразований сменяются «взрывными» моментами, когда относительно быстро могут возникнуть крупные эволюционные новшества. Такова, в частности, эволюционная теория «прерывистого равновесия», выдвинутая американским биологом С. Гулдом.

Можно думать, что к моментам эволюционных «взрывов» исходный фенотип становится метастабильным или же вовсе неустойчивым. В случае эволюционного процесса контрольные параметры, подводящие фенотип к мета- или нестабильности, могут быть только генетическими. Это означает, что генотип по мере своих эволюционных изменений приобретает структуру, несовместимую с устойчивостью исходного фенотипа (хотя «внутри себя» генотип может оставаться вполне устойчивым).

Конечно, эволюция отличается от онтогенеза не только временными масштабами перестроек, но и существенно большей ролью внешних воздействий (включая отбор), а также элементом случайности, непредсказуемости. Но не следует забывать, что элемент случайности присутствует и в онтогенезе: мы не раз убеждались (см. гл. 5 и 6), что судьба отдельных клеток в ходе развития детерминирована значительно меньше по сравнению с судьбой целого, а иногда и вовсе случайна. С другой стороны, сколь ни велик в эволюции элемент случайности и непредсказуемости, само наличие эволюционных инвариант (архетипов, узлов устойчивости) показывает, что в целом результаты эволюционного процесса достаточно закономерны. Непредсказуемые внешние воздействия, включая и факторы отбора, конечно же, не свободно «лепят» фенотипы из индифферентного материала, а лишь осуществляют выбор между ограниченным числом заранее детерминированных дискретных вариантов. Причем указать, каковы эти варианты, может только теория онтогенеза. Именно в этом смысле онтогенез и эволюция представляют собой единую проблему.

Современная наука идет и дальше и склонна рассматривать не только онтогенез и органическую эволюцию, но и эволюцию мира в целом, включая происхождение Вселенной, как единый самоорганизованный направленный процесс. Высказан так называемый «антропный принцип», согласно которому уже в первые доли секунды Большого Взрыва, породившего нашу Вселенную, физические процессы пошли таким путем, что предопределили возможность возникновения жизни вплоть до ее высших форм; возникновение человека, с этой точки зрения, также не

является случайностью. Человек, как учат В.И. Вернадский, Тейяр де Шарден и другие мыслители, не есть случайная аномалия в чуждом и враждебном ему космосе; напротив, он органически связан с космосом своим происхождением, и именно поэтому человеческий мозг может познавать устройство мира.

Такая точка зрения возвращает нас, хотя, конечно, на совершенно новом уровне, к биоцентризму античных мыслителей, особенно Аристотеля (см. гл. 1). Онтогенезы организмов были подготовлены всем ходом развития Вселенной, и, значит, познавая закономерности этих самых сложных природных процессов, мы делаем важный шаг в постижении наиболее общих принципов устройства всего окружающего мира.

#### ЛИТЕРАТУРА

*Иванова-Казас О.М.* Эволюционная эмбриология животных. — СПб.: Наука, 1995.

*Дондуа А.К.* Биология развития. СПб.: Изд-во СПбГУ, 2005.

*Рэфф Р., Кофмен Т.* Эмбрионы, гены и эволюция. — М.: Мир, 1986.

*Тейяр де Шарден П.* Феномен человека. — М.: Наука, 1987.

*Черданцев В.Г.* Морфогенез и эволюция. — М.: Товарищество научных изданий КМК, 2003.

### От автора

Предлагаемый задачник никоим образом не следует считать обязательной частью курса общей эмбриологии. Студент, добросовестно выучивший то что изложено в предыдущих главах, может получить заслуженную пятерку, даже если он не заглянет в задачник. Задачи предназначены исключительно для тех, кому эмбриология интересна не как свод окончательных истин для заучивания, а как живая наука со своими большими нерешенными вопросами. Они также призваны показать, что наиболее глубокие и трудные проблемы эмбриологии так или иначе связаны с морфогенезом, с закономерностями, действующими на уровне целого.

Некоторые задачи не имеют однозначных, канонических ответов. Чем оригинальнее будут предложенные решения — тем интереснее. Каждый, кто заинтересуется хотя бы некоторыми из задач и предложит варианты их решения, может прислать их мне *по адресу*:

Москва, 119899, МГУ, Биологический факультет, кафедра эмбриологии,  
Л.В. Белоусову  
или по электронным адресам: lbelous@soil.msu.ru morphogenesis@yandex.ru

1. Морские звезды размножаются в Белом море в конце июня — начале июля. Все стадии своего развития — от яйцеклетки до личинки — они проходят в планктоне, в тех же самых слоях воды. Почему в планктонных пробах, взятых в течение всего периода размножения, личинки попадаются значительно чаще, чем зародыши на стадии бластулы, хотя каждая личинка должна была в своем развитии пройти стадию бластулы?

2. У моллюска прудовика на стадии 32 бластомер выделяются две крупные внешне совершенно одинаковые клетки, расположенные на вегетативном полюсе. Затем одна из них вступает в контакты с 24 другими клетками зародыша, тогда как другая контактирует всего с шестью клетками. Первая дает всю мезодерму зародыша, вклад другой в развитие несуществен. Голландский эмбриолог Ван ден Биггелаар решил выяснить, предетерминирована ли изначально одна из этих двух клеток к увеличению числа своих контактов, или же к этому способна каждая из них и речь идет о случайном выборе. Для этого он в обширной серии опытов удалял из зародышей по одной такой клетке. Большинство

оперированных зародышей (95%) развивались нормально. К какому выводу пришел исследователь? Каким должен быть результат, чтобы он пришел к противоположному выводу?

3. Брюхоногие моллюски с декстральным дроблением имеют правозакрученные раковины, а с синистральным дроблением — левозакрученные. Объясните эту корреляцию, имея в виду, что: (1) вещество раковины откладывается потомками бластомера 2d второго квартета; (2) чем ближе бластомеры к анимальному полюсу яйцеклетки, тем быстрее они и их потомки делятся.

4. Шведский эмбриолог Герстадиус брал дробящиеся яйцеклетки морского ежа на стадии 32 бластомер, отделял разные ярусы бластомер друг от друга и заново комбинирует их так, чтобы соотношения количеств бластомер, происходящих из анимального и вегетативного полушарий, отличались от нормальных. В его опытах из зародышей с недостатком вегетативного материала получались округлые «стоячие бластулы», далее неразвивающиеся, а из зародышей с избытком вегетативного материала — зародыши с гипертрофированным кишечником, свешивающимся наружу (экзогаструлы). Герстадиус сделал вывод, что нормальное развитие возможно лишь при одном единственном (соблюдающемся в норме) соотношении количеств анимального и вегетативного материала (гипотеза «двух градиентов»). Позже С.Б. Богдановский разрезал зародыши морских ежей на более поздней стадии развития (стадия бластулы) на равные половины, причем разрезы были ориентированы произвольно относительно анимально-вегетативной оси. В его опытах часть зародышей превращалась в «стоячие бластулы», другая часть развивалась нормально, а экзогаструлы не получались никогда. Согласуются ли эти данные с гипотезой «двух градиентов»? Постарайтесь найти общую точку зрения, в соответствии с которой можно было бы истолковать данные обоих авторов.

5. Согласно гипотезе клональной организации онтогенеза, каждый эмбриональный зачаток состоит из потомков одной, вполне определенной клетки зародыша, т.е. является клоном. В некоторых случаях (эмбриональное развитие круглого червя *Caenorhabditis elegans*) дело так и обстоит, но, как правило, это неверно. Почему эмбриональные закладки почти никогда не бывают клонами, хотя являются потомками относительно небольшого числа клеток?

6. У зародышей лягушки, как и почти у всех других животных, сегментация мезодермы идет спереди назад. Е.А. Иванов сращивал



боками зародышей лягушки перед началом сегментации мезодермы в двух вариантах: (а) оси зародышей параллельны и сращиваемые зародыши слегка сдвинуты друг относительно друга в передне-заднем направлении (рис. 3.1, А); (б) оси зародышей антипараллельны (голова к хвосту) (рис. 3.1, Б). В первой серии опытов сомиты сращенных сторон, которые вначале были «сдвинуты по фазе» друг относительно друга, постепенно подравнивались, формируя сначала косые, а затем перпендикулярные оси тела стенки. Во второй серии опытов при «встрече» обоих фронтов сегментации возникали косые общие сомиты, а затем по мере расхождения фронтов сомиты обоих зародышей подравнивались. Какие общие свойства формирующихся сомитов иллюстрируют обе серии опытов? Согласуются ли они с представлениями о регуляции образования сомитов при помощи «часов сегментации» (с. 204)? Какие видоизменения в концепцию «часов сегментации» следовало бы внести, чтобы согласовать ее с результатами данных опытов?

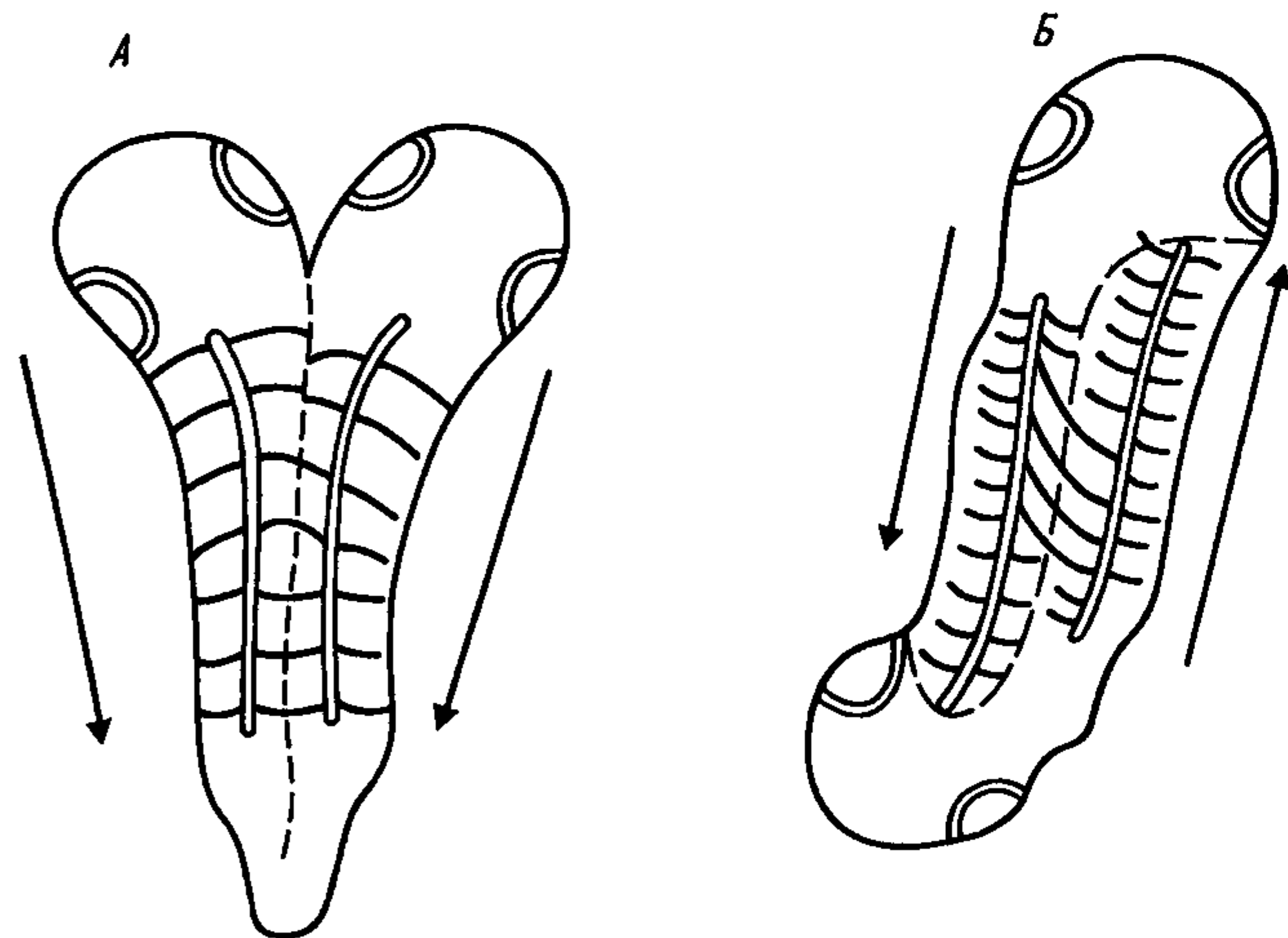


Рис. 3.1

7. А.В. Лакирев и И.И. Наумиди вырезали из зародышей шпорцевой лягушки на стадии ранней гаструлы область дорсальной губы бластопора и растягивали ее в поперечном направлении. В результате хорда и другие осевые зачатки вытягивались в том же направлении (перпендикулярно к обычному). Н.Н. Лучинская разрежала зародыши той же стадии развития, как показано вертикальным клином на рис. 3.2, А. Края раны расходились (стрел-

ки, направленные в стороны от клина), и рана закрывалась заплаткой из индифферентного эмбрионального материала. Вскоре после этого происходило интенсивное поперечное сокращение на противоположной, вентральной поверхности зародыша (сходящиеся стрелки внизу на рис. 3.2, А). В результате операции, как правило, возникали три хорды в нетипичных положениях: две в боковых губах бластопора, который оставался открытым (рис. 3.2, Б,  $x_1$ ,  $x_2$ ), и третья в продольном направлении, но по вентральной (а не дорсальной, как обычно) линии зародыша (рис. 3.2, Б,  $x_3$ ). С какой единой точки зрения можно истолковать все упомянутые выше результаты? Что они говорят о факторах ориентации зачатка хорды?

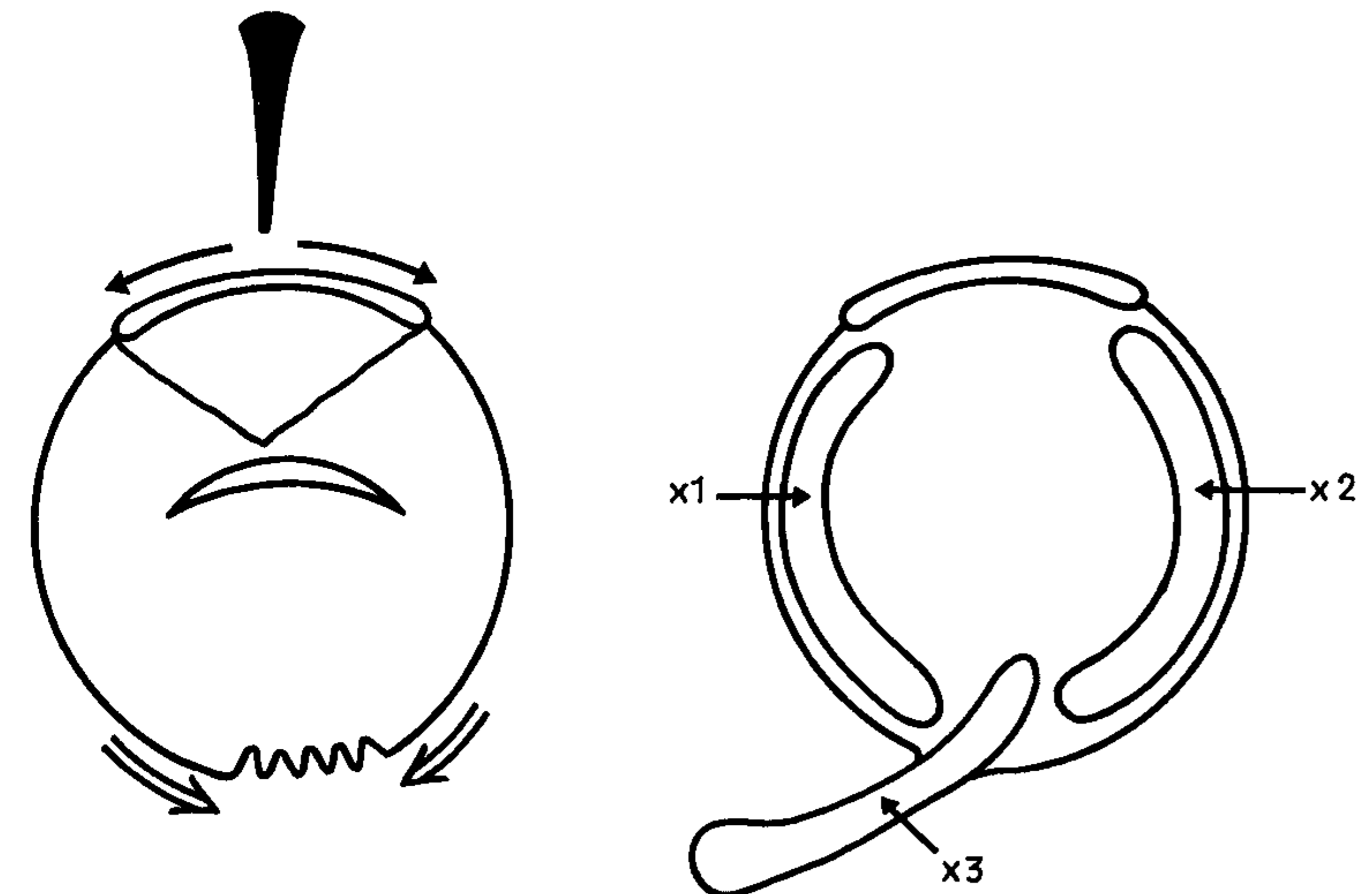


Рис. 3.2

8. Н.С. Глаголева растягивала участки эмбриональной ткани шпорцевой лягушки на стадии ранней гаструлы и на более поздней стадии нейрулы. Она держала их растянутыми несколько десятков минут, после чего сбрасывала натяжения и смотрела, насколько сократится после этого растянутый зачаток. На одной из стадий развития такое сокращение до исходной длины действительно сразу же происходило (результат А), тогда как на другой стадии участок почти полностью сохранял искусственно навязанную ему длину (результат Б). Если пытаться истолковать опыты Глаголевой с той же точки зрения, что и опыты задачи 7, то на какой из стадий развития должен наблюдаться результат Б?

9. Сторонники толкования эмбриональной «разметки» зародыша лягушки с позиций концепции позиционной информации (ПИ) обычно указывают на два источника ПИ: вегетативный полюс (рис. 3.3, А, Veg) и дорсальную губу бластопора (D). Они полагают, что судьба каждой точки зародыша определяется ее положением относительно координат, отсчитываемых от этих двух точек (дуги на рис. 3.3, А).

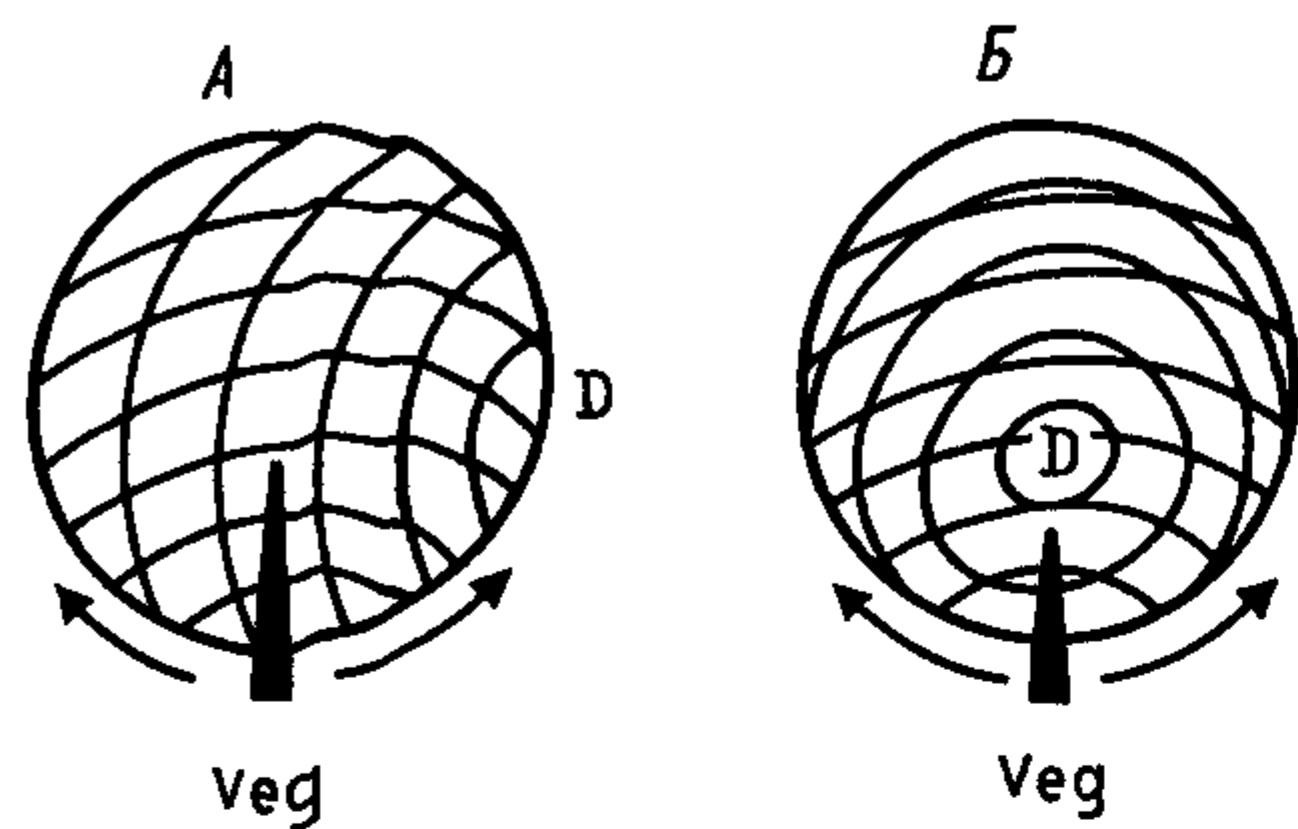


Рис. 3.3

на рис. 3.3, Б). Края раны расходились (стрелки по обе стороны от клина), поверхность зародыша покрывалась складками и возникали многочисленные аномалии развития, примерно одинаковые в обеих сериях. При искусственном растяжении оперированных зародышей развитие в обеих сериях опытов возвращалось к нормальному. Соответствуют ли эти результаты концепции ПИ? Как должны различаться результаты сагиттальных и фронтальных разрезов, чтобы ближе соответствовать этой концепции?

10. Одна из наиболее популярных схем сторонников «позиционной информации» (ПИ) получила название «проблемы французского флага» (рис. 3.4, А). Она демонстрирует, что для расчленения некоторого прямоугольного «полотнища» на полосы трех разных цветов (соответствующих трем типам дифференцировок) достаточно задать только две координаты краев средней полосы. При этом если считать, что ПИ меняется от одного края полотнища к другому по линейному градиенту, и при отрезании участка полотнища на новом его краю устанавливается то же значение ПИ, что было на прежнем краю, то полосы сужаются с сохранением геометрического подобия исходному флагу, т.е. имитируется явление эмбриональных регуляций (рис. 3.4, А, В). Вопросы:

(а) Сколько надо задать позиционных значений, чтобы описать японский флаг (рис. 3.4, Б)?

(б) Флаг, подобный японскому («квазияпонский»), но с эллипсом на месте круга?

(в) С яйцевидной фигурой?

(г) Со спиралью?

(д) Восстановится ли автоматически, исходя из той же конструкции ПИ, геометрическое подобие японского или «квазияпон-

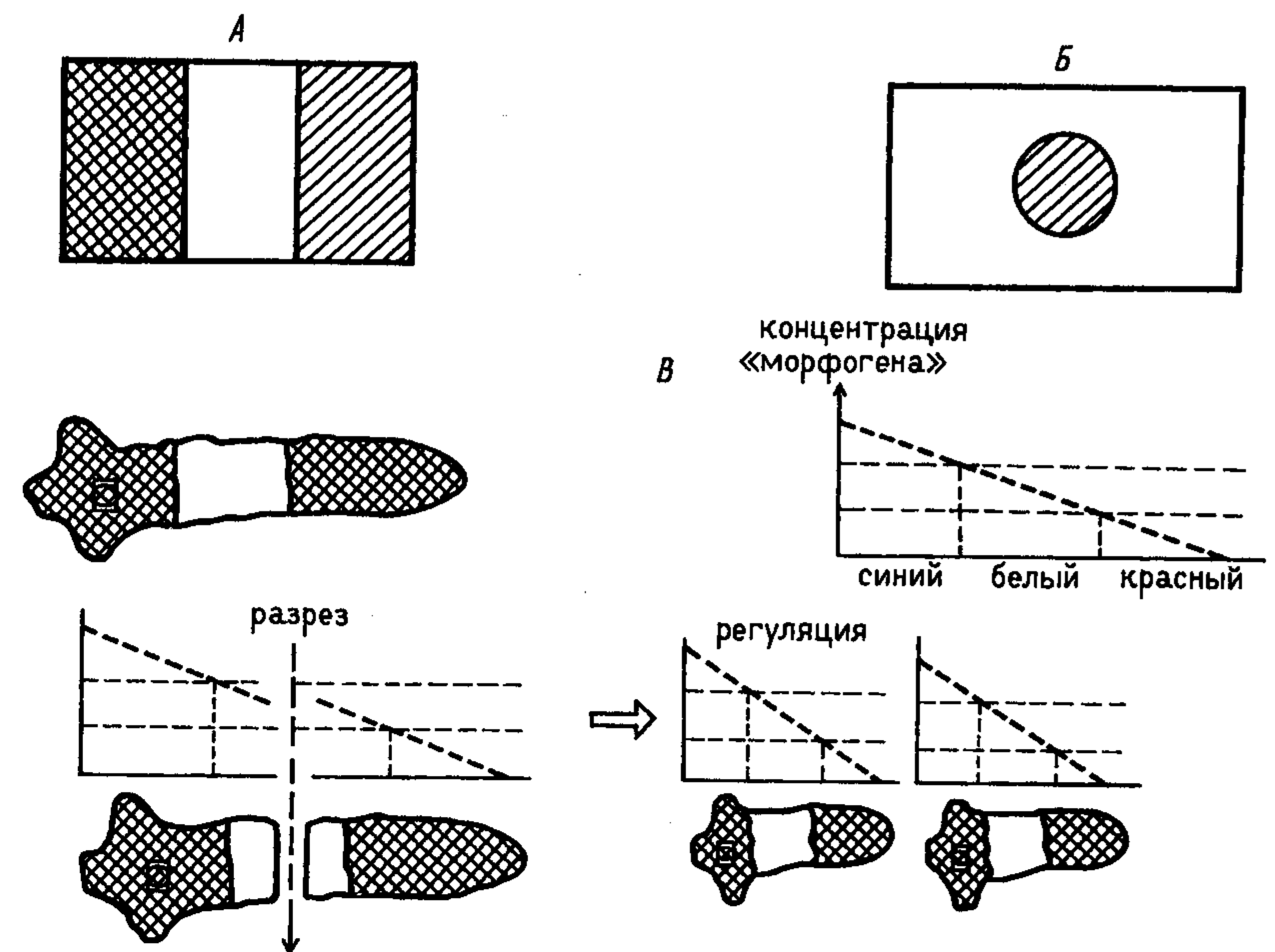


Рис. 3.4

ского» флага при отрезании участка его полотнища с какого либо конца? Если нет, то какие дополнительные допущения надо сделать, чтобы подобие восстановилось?

(е) Какой флаг лучше отражает универсальные геометрические свойства зародышей — французский, японский или квазияпонские варианты?

11. Согласно гипотезе «позиционной информации» дифференцировка клеток определяется их индивидуальными «позиционными значениями», монотонно меняющимися от одного полюса организма к другому, а согласно гипотезе морфогенетических полей — общей формой зачатка. Какая из этих двух гипотез лучше интерпретирует процесс образования почки на теле пресноводной гидры, если знать, что почка формируется путем втягивания клеток материнской гидры, как показано стрелками на рис. 3.5? Какую структуру должна иметь почка при сохранении позиционных значений клеток, установившихся в теле материнской гидры?

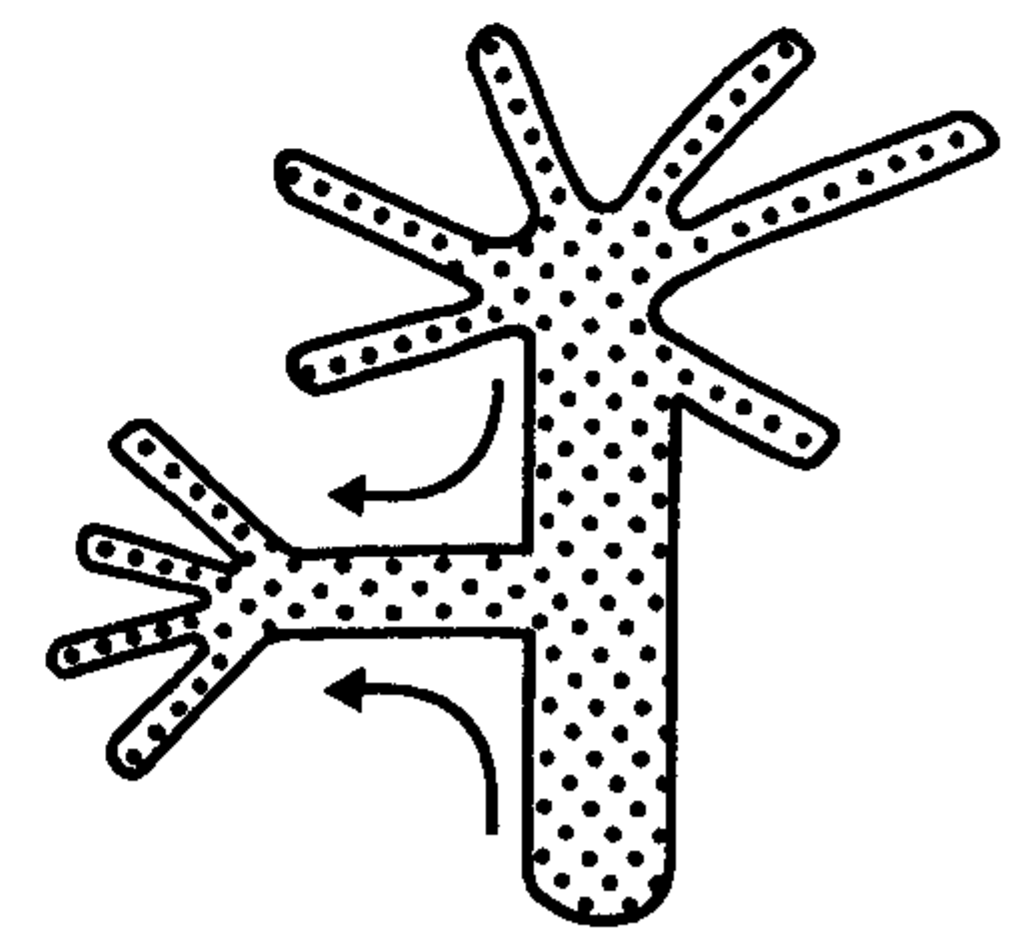


Рис. 3.5



12. Американский биолог М. Стайнберг для изучения механизмов сортировки клеток (см. с. 150) ставил следующие опыты:

1) смешивал клетки двух типов (А и В) и наблюдал, что клетки типа А (на рис. 3.6 — серые) образуют шаровидную массу внутри сферического кольца из клеток типа В (белые).

2) выращивал агрегаты (сплошные многоклеточные массы) из клеток типа А и из клеток типа В по отдельности и центрифугировал каждый из них, посадив в центрифужную пробирку на твердое дно.

При этом агрегаты одного типа деформировались (сплющивались) больше, чем агрегаты другого типа. Если пытаться объяснить результаты опытов 1 и 2 с общей точки зрения (а может быть, такая точка зрения не одна?), то какой из агрегатов — А или В — должен деформироваться больше?

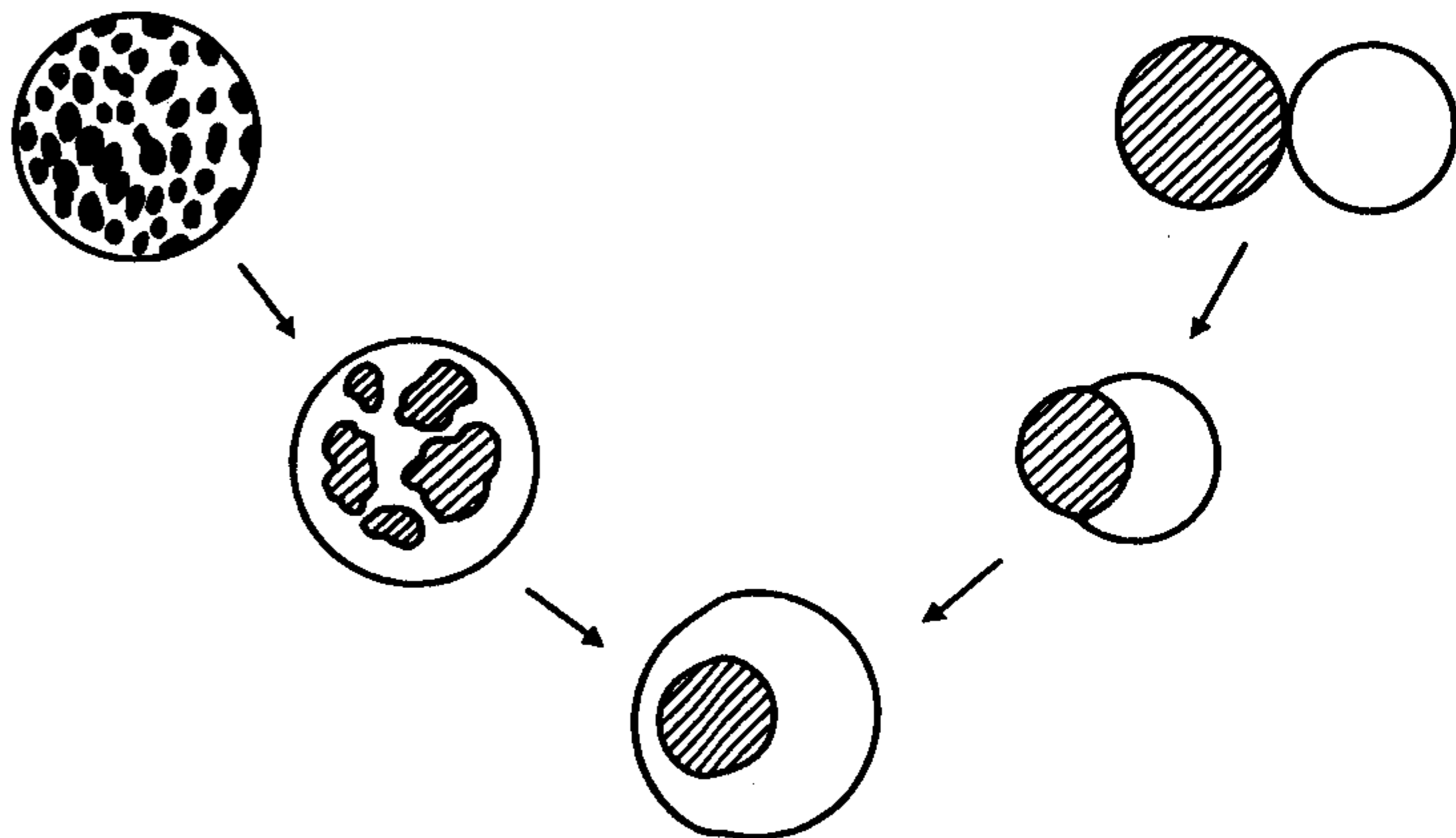


Рис. 3.6

13. При деформации агрегатов Стайнберга центробежной силой (см. предыдущую задачу) их поверхностные клетки сначала вытягивались (рис. 3.7, ср. *a* и *b*), а затем возвращались к исходной (приблизительно изодиаметрической) форме, хотя сам агрегат в целом не только не возвращался к исходной форме, но, напротив, еще более сплющивался (рис. 3.7, *c*). Как это может произойти, если исключить деление клеток? Какое отношение имеет это явление к данным Н.С. Глаголевой (задача № 8)? Если изготовить и центрифугировать агрегаты из эмбриональных тканей, взятых со стадии гаструлы и со стадии ранней нейрулы, то какой из агрегатов должен сильнее деформироваться?

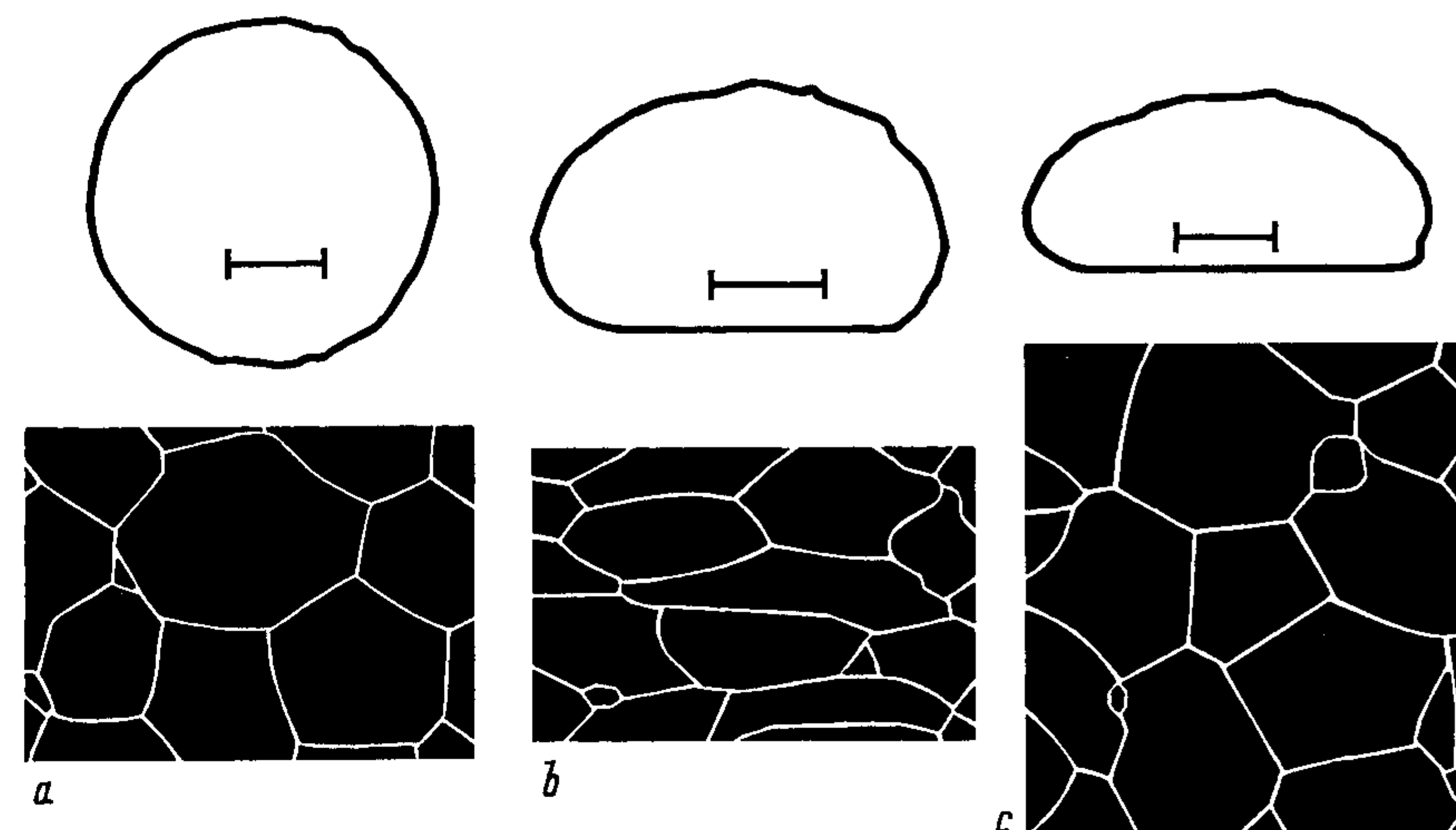


Рис. 3.7

14. Ряд исследователей считает, что результаты, описанные М. Стайнбергом (задача № 12), объясняются присутствием в мембранах и надмембранных слоях различных типов клеток специфических молекул клеточной адгезии, в частности так называемых кадгеринов (сам он с этим не соглашался). Чтобы проверить это предположение, образцы одного и того же типа клеток (фибробластов) трансфицировали генами к различным типам кадгеринов, после чего смешали эти модифицированные клетки. В результате получилась картина, изображенная на рис. 3.8. Чем она отличается от результатов Стайнберга? Кто, по вашему мнению, прав?



Рис. 3.8

15. Как вы, надеюсь, помните (с. 120, 121), в крыше бластоцеля на стадиях поздней бластулы — ранней гаструлы происходит радиальная интеркаляция клеток, приводящая к увеличению площади крыши. При релаксации натяжения поверхности зародыша (например, путем радиального разреза) интеркаляция блокируется и начинается обратный процесс увеличения толщины крыши (числа клеточных слоев в ней). Если же искусственно повысить гидростатическое давление в бластоцеле (путем помещения зародыша в гипотонический раствор), то интеркаляция возобновляется. Что общего между этими данными, результатами Н.С. Глаголевой и опытами Стайнберга?

16. Концепция позиционной информации утверждает, что если непрерывность позиционных значений нарушена (из тела вырезан определенный участок), то она стремится восстановиться наиболее плавным образом («правило наикратчайшей интеркаляции» — ПНИ). Например: 1, 2, 3, 4... 8, 9, 10 ( $\rightarrow$ ) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10. Исследовали применимость этого правила к результатам экспериментов канадского биолога М. Локке по поворотам участков кутикулы у личинок лесных клопов разных видов. На личиночных стадиях каждый сегмент брюшка этого насекомого несет много волосков, а у взрослых особей они замещаются параллельными рядами гребней, расположенных поперек переднезадней оси животного (эта ось ориентирована на рис. 3.9 вертикально сверху вниз). Локке поворачивал участок кутикулы на  $90^\circ$  либо по, либо против часовой стрелки (рис. 3.9, А, Б). Иногда (у некоторых видов) после опыта А гребни принимали конфигурацию, показанную на А<sub>1</sub>, а после опыта Б — Б<sub>1</sub>. В других же случаях после опыта Б при последовательных линьках гребни изменяли свое расположение, как показано на В, Г, Д. Какие из этих результатов соответствуют ПНИ, и как должны располагаться позиционные значения? А, может быть, ПНИ соответствуют все результаты? Или ни один? Какой из результатов напоминает вам данные Е.А. Иванова (задача № 5)? О чем это сходство может говорить?

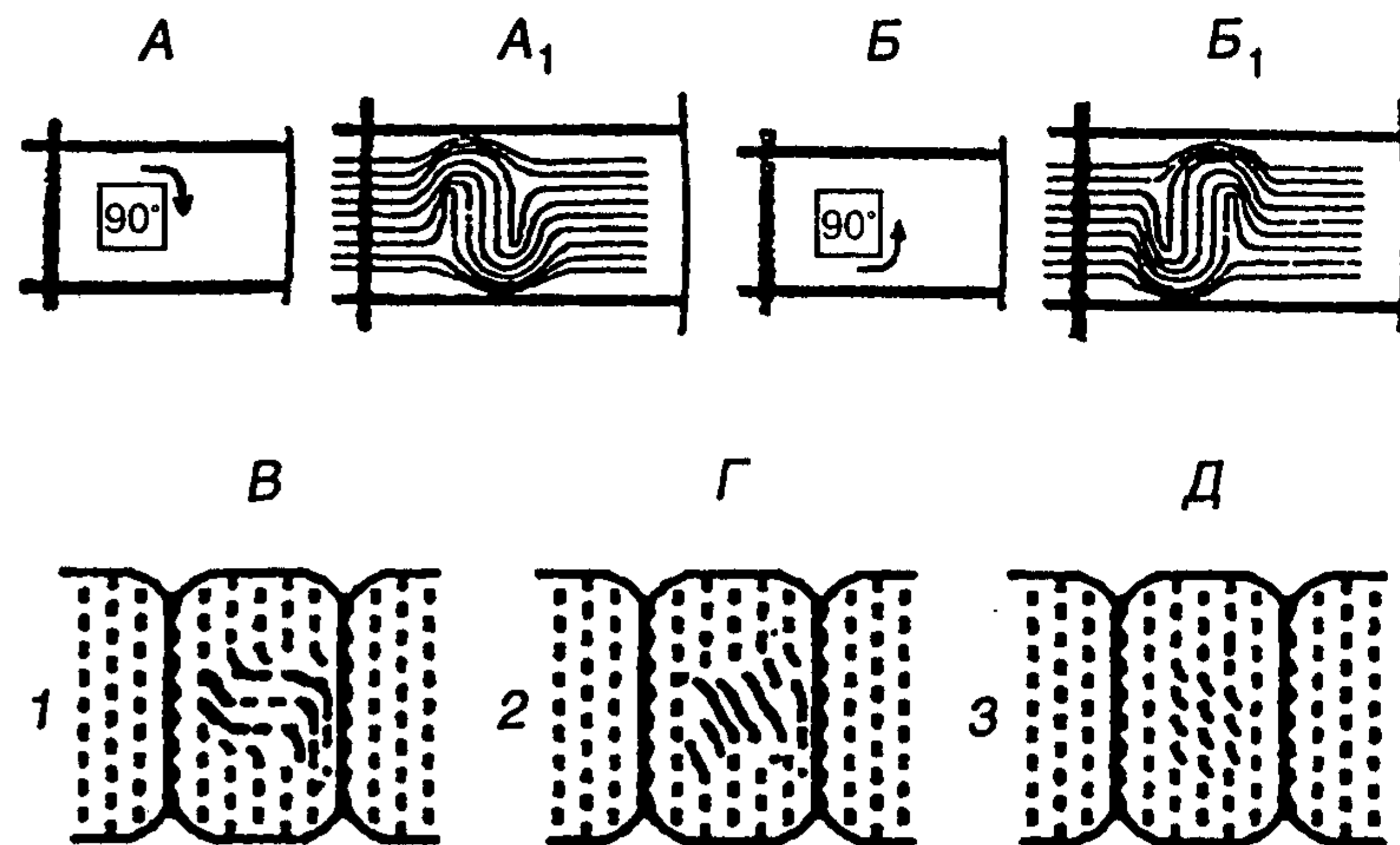


Рис. 3.9

17. В неоплодотворенной яйцеклетке лягушки примерно в течение первых 30 мин после оплодотворения наиболее плотная

фаза желтка располагается, как показано на рис. 3.10, А. Затем в результате поворота оплодотворения (с. 78) она приобретает форму, показанную на рис. 3.10, Б. Такую же форму она приобретает, если повернуть яйцеклетку против часовой стрелки вокруг центральной оси, перпендикулярной плоскости рисунка. Почему? В каких условиях надо произвести такой поворот, чтобы этого не произошло? Какие животные сами производят такой поворот в течение всего периода, предшествующего откладке яйца?

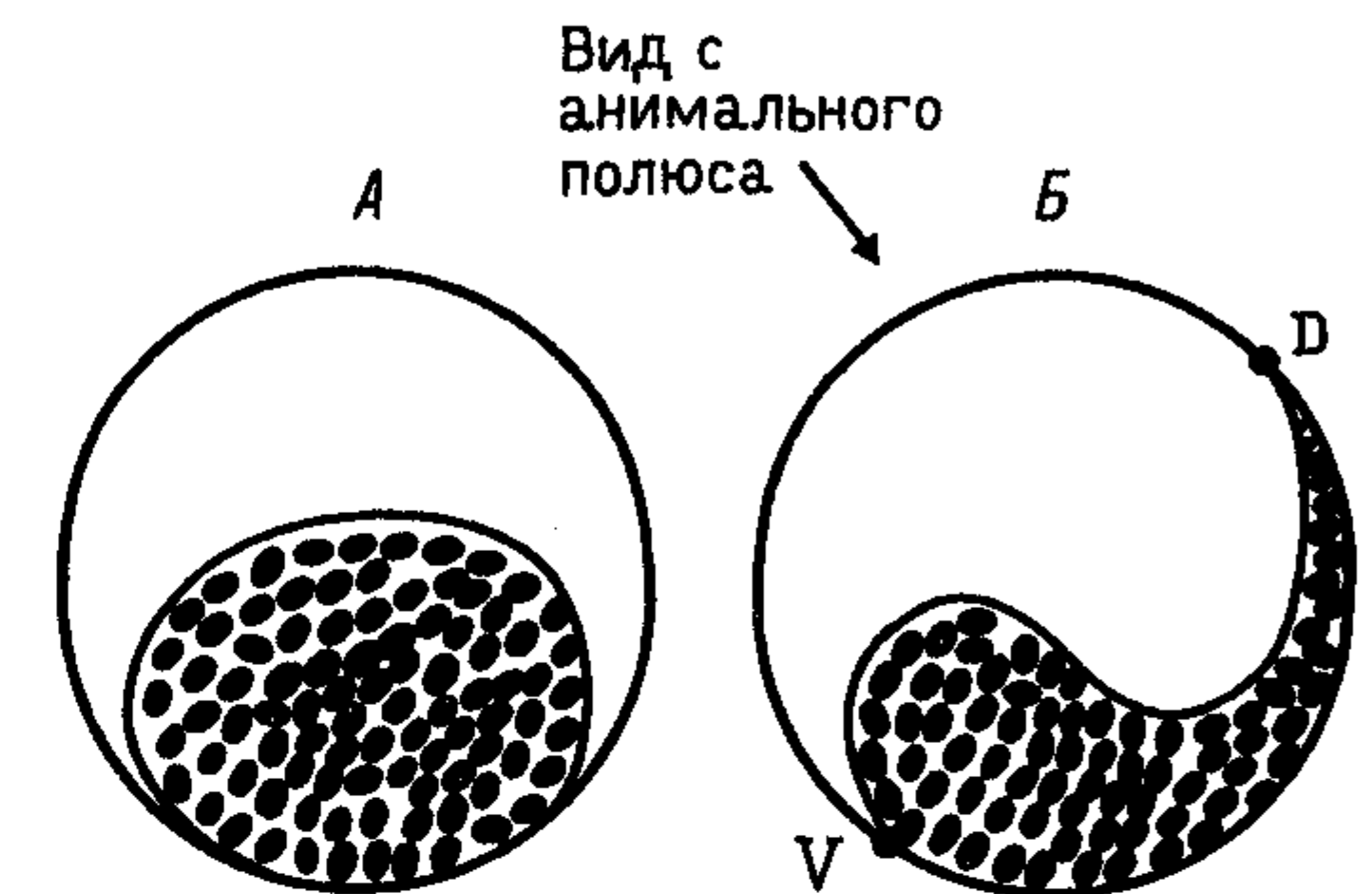


Рис. 3.10

18. Примем (см. рис. 3.10, Б), что существуют силы поверхностного натяжения (или их аналоги — сократительные силы) как на поверхности яйцеклетки, так и на поверхности раздела наиболее плотной фазы желтка с фазой ооплазмы. Примем также (что, по-видимому, правильно), что других структур, несущих механические силы, в яйцеклетке нет. Согласно условию механического равновесия, векторная сумма сил, приложенных к каждой материальной точке, должна быть равна нулю. Исходя из этих условий, нарисуйте диаграммы сил натяжения (сократительных сил), приложенных к точкам D и V как в сагиттальной проекции (соответствующей плоскости рис. 3.10), так и в анимальной проекции (вид с анимального полюса). Какие особенности этих диаграмм, по вашему мнению, могут иметь морфогенетическое значение?

19. Такие разные по происхождению и функции структуры, как раковины моллюсков, улитка внутреннего уха позвоночных, кишечник головастика и ряд других, спирально закручены. Парные конечности позвоночных также испытывают в ходе своего раннего развития винтовое закручивание (пронацию). Большинство таких структур (хотя и не все) растут путем клеточного размножения. Почему спиральные и винтовые структуры так широко распространены в живой природе? Какую структуру организму «легче» построить — спирально-винтовую или зеркально-симметричную?

20. По-видимому, у всех организмов морфологическая диссимметрия возникает на основе молекулярной хиральности



(«закрученности» молекул либо в «левую», либо в «правую» сторону). Однако в разных группах животных она проявляется на разных стадиях развития. На основании приобретенных вами знаний решите, у каких животных диссимметрия морфологически проявляется на такой стадии развития, когда (1) и передне-задняя ось зародыша, и дорсо-вентральная асимметрия (положение сагиттальной плоскости зародыша) уже определены? (2) передне-задняя ось определена, а дорсо-вентральная асимметрия — нет? (3) передне-задняя ось тоже не определена? Все ли названные варианты присутствуют в природе? Как они выглядят?

21. Рис. 3.11 цитируется из первой работы Шпемана и Мангольд по первичной эмбриональной индукции. На верхнем изображении справа — собственный осевой комплекс зародыша-хозяина, слева — индуцированный осевой комплекс. Нижний ряд изображений — поперечные срезы через индуцированную хорду. На всех изображениях ткани пересаженного индуктора (дорсальной губы бластопора) светлые (взяты от гребенчатого тритона), а ткани зародыша-хозяина (обыкновенный тритон) более темные. Посмотрите внимательно на взаимное расположение светлых

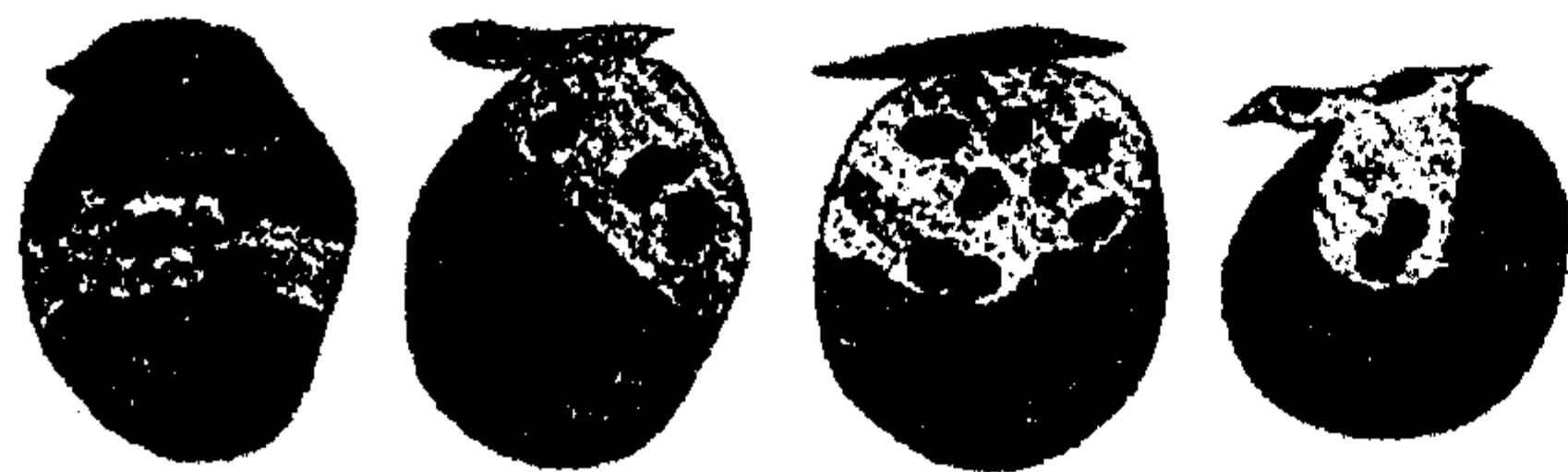
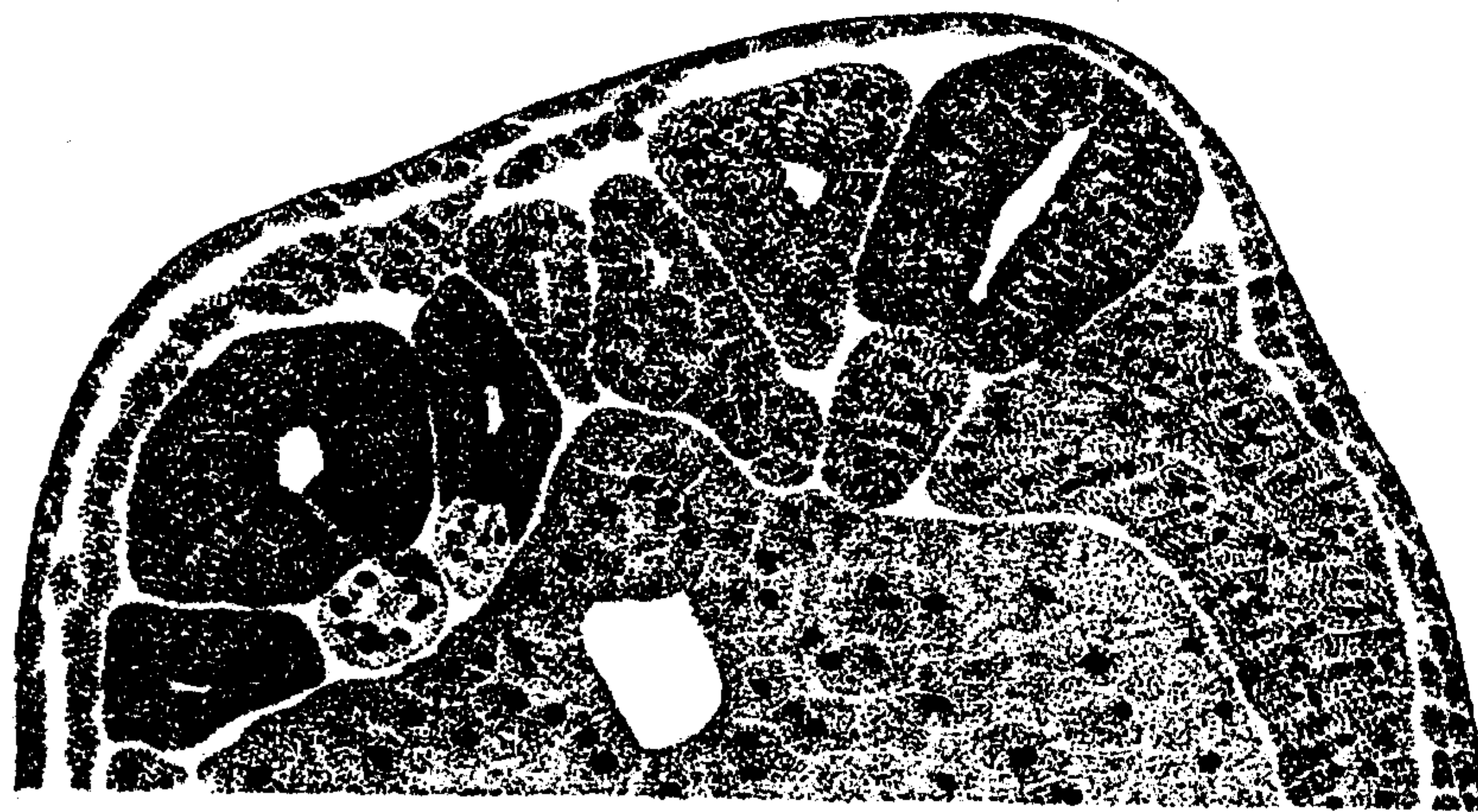


Рис. 3.11

и темных тканей и скажите, можно ли на этом основании сделать заключение о правильности или неправильности «концентрационной» модели (см. с. 163) разметки осевых органов? (Напомним: «концентрационная модель» предполагает, что индуктор выделяет некоторое вещество или группу веществ — «морфогенов», градиенты концентраций которых определяют границы осевых закладок).

22. Немецкий ученый Убиш захотел выяснить, имеется ли первичная эмбриональная индукция у зародышей асцидий. Поскольку у них все зачатки детерминируются значительно раньше, чем у амфибий — в период дробления, то трансплантаций, подобных шпемановским, на асцидиях осуществлять нет смысла. Но Убиш знал, что на стадии 8 бластомер один из бластомер вегетативного полушария (назовем его вегетодорсальным) дает впоследствии хорду, а расположенный точно над ним дорсоанимальный бластомер — нервный ганглий (такое расположение обоих бластомеров и позволяло предположить наличие индукции). Тогда, следуя логике Шпемана, Убиш повернул анимальное полушарие вокруг анимально-вегетативной оси зародыша на  $180^\circ$  относительно вегетативного и срастил оба полушария. У выращенных личинок нервные ганглии полностью отсутствовали. Какой вывод отсюда следует — имеется или нет первичная эмбриональная индукция у асцидий? Какое понятие, родственное понятию индукции, надо привлечь, чтобы описать различия между результатом Убиша и результатом Шпемана?

23. Применяя свою модель (с. 327) к образованию хрящей конечности (образующихся, как мы знаем, из сгущений мезенхимных клеток), Остер, Марри и Харрис предположили, что количество хрящей в данном отделе конечности определяется формой ее поперечного сечения при закладке хрящей. А именно, наиболее проксимальные отделы в сечении круглые, и там формируется одно мезенхимное сгущение и, соответственно, закладывается один хрящ (плечевой или бедренный); более дистальные отделы имеют растянутое (приблизительно эллипсоидное) сечение, и в них формируются по два сгущения и соответственно закладываются по два хряща (локтевой и лучевой, или же малый и большой берцовые), и т.д. Как объяснить в рамках этой модели: (а) образование суставов между хрящами; (б) неравенство локтевого и лучевого (малого и большого берцового) хрящей?

*Указание:* Вспомните, через какое состояние должна пройти система, испытывающая бифуркацию.

## 24. Приложим уравнение автоколебаний

$$dx/dt = y - kx - b,$$

$$dy/dt = -(y^3 + ay + x)$$

(см. с. 311, ур-ния (4)) к проблеме «часов сегментации» (с. 204). Какой *единственный* параметр одного из этих уравнений достаточно считать линейной функцией часов, чтобы получить качественное соответствие с реально наблюдаемой картиной экспрессии гена *c-hairy1*?

25. Российский биолог А.Г. Гурвич примерно в 1950 г. написал (напечатано в 1991 г.): «Характер использования субмикроскопических структур при жизненных проявлениях не может быть выведен из их собственных параметров». Английский биолог К. Уоддингтон в 1968 г. сказал: «Ни одна структурная единица, как бы сложно ни была она устроена, не может считаться “живой” без ссылки на внешнюю по отношению к ней ситуацию». Приведите из учебника примеры, добытые наукой позже и подтверждающие эти высказывания.

## ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Адгезии клеточной молекулы 151, 226, 227  
 Акросома 65, 66  
 Акросомная реакция 69–71  
 Активация яйцеклетки 71–73  
 Аллантаидная ножка 189  
 Аллантаис 182, 183, 189  
 Амнион, амниотические оболочки 172, 182, 186 и сл.  
 Амплификация генов 45, 46, 253  
 Амфибластула 112, 169, 170  
 Анаболия 341, 342  
 Апоптоз 43, 49, 213, 228, 271  
 Андрогенез 81, 82  
 Архентерон 117, 125, 132, 168, 169, 196, 336  
 Бластодерма 89–91, 113, 227  
 Бластодиск 170  
 Бластомеры 51, 85–111, 116, 126, 127, 143, 146, 147, 149, 185, 338, 348, 349, 359  
 Бластопор 115, 122–124, 169, 186, 250, 338, 348, 349, 350, 351, 359  
 Бластоцель 110, 167, 250, 251  
 Бластоциста 185, 186, 278, 355  
 Бластула 89, 111, 121–123, 139, 140, 165, 168, 260, 278, 348, 355  
 Боковая пластинка 124, 126, 131, 208, 209  
 Вителлогенез 44, 47, 59  
 Внезародышевая мезодерма 177, 179, 189  
 Вольфов канал 206  
 Гаметы, взаимодействия 68–74  
 Гастроцель 115, 119, 168  
 Гастрюляция  
 – способы 114–116  
 – у амфибий 118–123  
 Гензеновский узелок 175–178, 187, 188, 193  
 Гертвига–Сакса правила дробления 90–95, 101  
 Гетерохронии 341, 344, 345  
 Гиногенез 82  
 Гипобласт 175, 186, 227  
 Глаз развитие 218–223, 240–241, 271, 272, 276  
 Головная кишка 178, 179  
 – складка 178  
 Гонадотропные гормоны 56, 192  
 Гоноциты 35, 38–43, 103, 177  
 Граафов пузырек 56, 192  
 Деламинация 115, 123  
 Дерматом 203, 214, 240  
 Детеринация 127, 138–142, 235–238, 317  
 Дискобластула 92, 113  
 Диссимметризация 302, 303  
 Дифференциальная активность генов 255  
 Дриша закон 143–148  
 Дробление  
 – анархическое 104  
 – билатеральное 103  
 – глобластическое 93, 102  
 – дискоидальное 92  
 – меробластическое 91  
 – поверхностное 91  
 – радиальное 95  
 – спиральное 95–102, 106, 107  
 Желточная пробка 119, 122  
 Желточный мешок 170, 175, 186  
 Зародышевого сходства закон 25, 193  
 Зародышевые листки 25, 114, 116  
 – оболочки 172  
 Зародышевый узелок 186  
 Иммиграция мультиполярная 115–116  
 – униполярная 115–116  
 Имплантация 190, 191  
 Инвагинация 115  
 Индукционные процессы 153–158, 161–164, 192, 193, 358, 359  
 – факторы 158–160, 192, 193, 259, 269, 317, 319  
 Интеркаляция клеток 120, 121, 132, 157  
 Интерстициальные клетки 40, 41, 246  
 Интерфазные движения бластомеров 103



- Колбовидные клетки 122, 329  
 Компетенция 161–162, 317  
 Конечности развитие 211–213, 233–237, 359  
 Контактные взаимодействия клеток 107–109, 270–273  
 Креод 238, 280, 282, 319  
 Кровяные островки 177, 210
- Лимфоциты В, дифференцировка 241, 253–254
- Мезобласты (мезотелобласты) 116, 264  
 Мезонефрос 206, 207, 228  
 Мейоз 56–59  
 Метанефрос 206, 207  
 Миобласты 212, 231, 240, 280  
 Миокард 179, 210  
 Миотом 203, 240  
 Мозговые пузыри 169, 181, 215–217  
 Морула 89, 111  
 Мюллеровы каналы 209
- Невроцель 128, 171  
 Нейруляция 127  
 Неотения 341, 343  
 Нервная пластинка 128, 167, 169, 171  
 – трубка 128, 167, 194  
 Нервный гребень 131, 167, 224, 225, 229  
 – желобок 128  
 Нутриментарный тип питания 51
- Оболочки яйцеклетки 61, 62  
 Овуляция 56  
 Оогонии 43  
 Ооциты 44–59
- Партеногенез 81–84  
 Педоморфоз 341–343  
 Первичная бороздка 175, 193, 227, 232  
 – полоска 175  
 Перибластула 113  
 Перивителлиновое пространство 73  
 Пиноцитоз 47, 48  
 Плаценты, типы 190, 191  
 Поворот оплодотворения 78–81, 159  
 Половая плазма (цитоплазма) 76, 106, 107, 266  
 Поляризация яйцеклетки 59–61, 266  
 Превителлогенез 44  
 Презумптивных зачатков карты 123–127, 141, 171
- Преформизм 21  
 Прехордальная пластинка, прехорда 124, 125, 160  
 Пронефрос 126, 206, 228,  
 Пронуклеусы 74, 75, 83, 85  
 Пуфы 256
- Регуляции эмбриональные 30, 143–148, 238  
 Редукционизм 13, 14, 137, 300  
 Редукционные тельца 57  
 Ретиноевая кислота 163, 213, 268  
 Рост аккреционный 285, 292  
 – аллометрический 293  
 – ауксетичный 284  
 – конформный 297  
 – мультипликативный 285, 293  
 – пролиферационный 284  
 – рекуррентный 285
- Сегрегация ооплазматическая 76–78, 105, 106  
 Сердца развитие 179–181, 210  
 Сероза, серозная оболочка 172, 182, 183, 187  
 Сертоли клетки 65  
 Симметрия 301–304  
 Склеротом 240  
 Слуховой пузырек 223, 232, 233  
 Солитарный тип питания 51  
 Сомит 132, 180, 201–206, 350  
 Сперматиды 63  
 Сперматогенез 33, 63, 208  
 Сперматогами 63  
 Сперматозоид 63–76, 186, 264, 292  
 Сперматоциты 63  
 Спермиогенез 63–66  
 Стволовые клетки 33, 40, 41, 43, 63, 235, 264  
 Стерробластула 111, 185
- Телобластическая закладка мезодермы 116, 118  
 Транс детерминация 281  
 Трофобласт 186, 187, 189, 227  
 Туловищные складки 179
- Фагоцитарный способ питания 49  
 Филэмбриогенезы 340  
 Фолликулярный способ питания 53
- Халазы 62, 174  
 Хемотаксис 42, 69, 152, 229

- Хорда — 124–127, 131, 132, 166–169, 177, 194, 196, 203, 222  
 Хордальный вырост 177, 187  
 Хорион 189, 191  
 Хрусталик глаза, развитие 219–222, 232, 233, 261

- Целобластула 96, 111, 165, 169  
 Целом, целомические полости 131, 132, 168, 169, 180–183, 189, 202, 207

- Эквивинальность 104, 147, 301, 318  
 Экзоцелом 180–182  
 Эндокард 179  
 Энтероцельная закладка целома 117, 118

- Энтобласт 175  
 Эпибласт 175, 186, 227  
 Эпиболия 116, 118, 119, 170  
 Эпигенез 19, 21  
 Эпигенетический ландшафт 163, 270, 282, 319  
 Эстроген 192  
 Эффект коммунальное 163, 270
- Яйцеклетки алецитальные 41, 185  
 – гомолецитальные 90  
 – мезолецитальные 41  
 – олиголецитальные 41  
 – плазмалецитальные 91  
 – телолецитальные 90  
 – центролецитальные 90

Предисловие (В.А. Садовничий) .....	5
Предисловие к 3-му изданию .....	6

*Глава первая*

**ПРЕДМЕТ И ИСТОРИЯ ЭМБРИОЛОГИИ**

Предмет эмбриологии .....	10
Методологические основы эмбриологии: редукционизм и целостные подходы .....	13
Связь эмбриологии с другими биологическими дисциплинами. Что из них надо знать для полноценного усвоения данного курса? .....	14
История эмбриологии .....	16
Античная эмбриология .....	16
Эмбриология Нового времени .....	20
От Вольфа до Бэра .....	23
Эволюционная эмбриология .....	25
Механика развития .....	27
Современная эмбриология .....	31
Прикладное значение эмбриологии .....	32

*Глава вторая*

**ГАМЕТОГЕНЕЗ**

Происхождение первичных половых клеток .....	35
Миграция гонцитов .....	42
Размножение и гибель половых клеток .....	43
Рост и питание ооцитов .....	44
Подготовка к делениям созревания и синтетические процессы в пе- риод превителлогенеза .....	44
Период вителлогенеза. Способы питания яйцеклеток .....	47
Созревание ооцита .....	56
Поляризация яйцеклетки .....	59
Оболочки яйцеклетки .....	61
Особенности сперматогенеза .....	63

*Глава третья*

**ОПЛОДОТВОРЕНИЕ И ООПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ СЕГРЕГАЦИЯ**

Дистантные взаимодействия гамет .....	68
Контактные взаимодействия гамет .....	69

Сперматозоид внутри яйца .....	74
Перемещения компонентов яйца после оплодотворения. Ооплаз- матическая сегрегация .....	76
Партеногенез и андрогенез .....	81
Хромосомное определение пола при оплодотворении и партено- генезе .....	83

*Глава четвертая*

**ДРОБЛЕНИЕ**

Определение и биологическое значение дробления .....	85
Синхронный и асинхронный период дробления. Особенности кле- точных циклов при дроблении .....	86
Пространственная организация дробления .....	89
Дифференцировка бластомеров в ходе дробления .....	105
Временные механизмы («часы») дробления .....	109
Бластуляция .....	110
Типы бластул .....	111

*Глава пятая*

**ГАСТРУЛЯЦИЯ И ФОРМИРОВАНИЕ ОСНОВНЫХ ЗАКЛАДOK**

Основные способы гастрюляции .....	114
Закладка мезодермы .....	116
Гастрюляция у амфибий .....	118
Карты презумптивных зачатков зародышей амфибий .....	123
Нейруляция и формирование осевых органов у зародышей ам- фибий .....	127
Роль механических напряжений в организации гастрюляционных и нейруляционных движений .....	133

*Глава шестая*

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАННЕГО РАЗВИТИЯ**

Основные понятия экспериментальной эмбриологии .....	137
Динамика дифференцировочных потенциалов эмбриональных кле- ток и тканей амфибий .....	139
Эмбриональные регуляции. Закон Дриша .....	143
Регуляции путем сортировки клеток (недришевские регуляции) .....	150
Эмбриональная индукция: основные эксперименты .....	153
Эмбриональные индукции в раннем развитии амфибий как каскад активации генов .....	158
Понятие компетенции эмбриональной ткани .....	161
Чем определяется морфологическая организация и дифференци- ровка индуцированных зачатков? .....	162



*Глава седьмая*ОБЗОР РАННЕГО РАЗВИТИЯ РАЗЛИЧНЫХ  
КЛАССОВ ПОЗВОНОЧНЫХ

Основные черты развития ланцетника .....	165
Особенности развития круглоротых .....	168
Развитие костистых рыб и некоторых амфибий .....	170
Общие признаки развития амниот .....	172
Ранние стадии развития птиц .....	173
Образование туловищных складок, развитие кишечника и сердца зародышей птиц .....	179
Развитие зародышевых оболочек и аллантоиса .....	182
Развитие рептилий .....	183
Развитие низших млекопитающих .....	184
Раннее развитие высших млекопитающих .....	185
Имплантация и типы плацент .....	190
Гормональная регуляция половых циклов млекопитающих .....	192
Первичная эмбриональная индукция в различных классах позво- ночных животных .....	192
«Узел сходства» в развитии позвоночных животных .....	193

*Глава восьмая*

## ФОРМИРОВАНИЕ ОРГАНОВ

Развитие производных энтодермы и связанных с ними закладок .....	195
Развитие производных мезодермы .....	201
Развитие производных эктодермы .....	213
Морфологические преобразования и клеточные процессы, лежащие в основе органогенезов .....	226
Формообразующая роль гибели клеток .....	228
Направленные движения эмбриональных клеток и их факторы .....	228
Общая характеристика индукционных взаимодействий при разви- тии органов .....	232
Целостный характер детерминации зачатков органов. Поля ор- ганов .....	235

*Глава девятая*

## КЛЕТОЧНАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА

Примеры дифференцировок. Дифференцировка как синтез специ- фических белков .....	240
Надмолекулярные структуры дифференцированных клеток и их функции .....	242
Уровни регуляции клеточной дифференцировки .....	246
Регуляция клеточной дифференцировки в целом зародыше .....	263
Динамическая устойчивость дифференцированного состояния .....	280

*Глава десятая*

## РОСТ

Типы ростовых процессов .....	284
Уравнения скорости роста .....	286
Целостные подходы к процессам роста массы .....	289
Линейный рост, не связанный с клеточным размножением .....	291
Аллометрический линейный рост .....	293
Градиенты линейного роста .....	296
Конформный рост .....	297

*Глава одиннадцатая*

## ЭЛЕМЕНТЫ ТЕОРИИ САМООРГАНИЗАЦИИ ОНТОГЕНЕЗА

От лапласовского детерминизма к теории самоорганизации .....	300
Самоусложнение организации в терминах теории симметрии и то- пологии .....	301
Общие условия упорядоченного самоусложнения: нелинейность, иерархичность, параметрическое управление .....	304
Биологический смысл понятий теории самоорганизации .....	317
Модели морфогенетических процессов .....	322

*Глава двенадцатая*

## ВОПРОСЫ СРАВНИТЕЛЬНО-ЭВОЛЮЦИОННОЙ ЭМБРИОЛОГИИ

Геноцентрический и морфоцентрический подходы в сравнительно- эволюционной эмбриологии .....	331
Эволюционные инварианты — архетипы, узлы сходства .....	334
Онтогенетические основы эволюционных изменений. Типы фил- эмбриогенезов .....	340
Единые закономерности онтогенеза и эволюции .....	345

ЗАДАЧНИК .....	348
----------------	-----

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ .....	361
----------------------------	-----

*Учебное издание*

**БЕЛОУСОВ ЛЕВ ВЛАДИМИРОВИЧ  
ОСНОВЫ ОБЩЕЙ ЭМБРИОЛОГИИ**

**3-е издание, переработанное и дополненное**

*Зав. редакцией Г.С. Савельева*

*Редактор Г.Г. Есакова*

*Художники В.А. Чернецов, Н.С. Шувалова*

*Художественный редактор Ю.М. Добрянская*

*Технический редактор З.С. Кондрашова*

*Компьютерная верстка О.А. Пелипенко*

*Корректор А.Я. Марьясис*

Художественное оформление выполнено  
Издательством Московского университета  
и издательством "Проспект"  
по заказу Московского университета

Подписано к печати 06.06.2005. Формат 60×90 1/16

Бумага офс. № 1. Гарнитура Таймс

Печать офсетная. Усл.-печ. л. 23,0

Уч.-изд. л. 22,8

Тираж 3000 экз. Заказ №1605.Изд. № 7914

Ордена "Знак Почета"

Издательство Московского университета

125009, Москва, ул. Б. Никитская, 5/7

Тел.: 229-50-91. Факс: 203-66-71

Тел.: 939-33-23 (отдел реализации)

E-mail: kd\_mgu@gambler.ru

В Издательстве МГУ

работает служба "КНИГА – ПОЧТОЙ"

Тел.: 229-75-41

Издательство "Наука"

117997, Москва, Профсоюзная ул., 90

ППП "Типография "Наука"

121099, Москва, Шубинский пер., 6